

LE DOSSIER : **Cœur et stress**



Le billet du mois de François Diévert

Période vulnérable au cours de l'insuffisance cardiaque

Immunité et athérosclérose coronaire

Balance systolo-diastolique au cours de l'âge

Qu'est-ce qu'une fibrillation atriale non valvulaire ?



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

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

Améliorer la prise en charge de l'insuffisance cardiaque

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

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

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

Diagnostiquer précocement

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

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

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

Optimiser la prise en charge thérapeutique

Le suivi des patients peut être optimisé lorsqu'il est guidé par le taux de NT-proBNP.⁴

Le NT-proBNP (ou BNP) doit faire partie du bilan réalisé au minimum tous les 6 mois⁶ et sa diminution est corrélée à une amélioration clinique.³

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

Sauver des vies

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



Les statines seraient dangereuses. Parlons-en!

Il n'y a qu'une seule vérité, et c'est la nôtre. Si tu ne la partages pas totalement, une seule alternative : ou tu es un peu sot, et nous allons t'éclairer, pour ton bien. Ou alors tu refuses d'adhérer à cette ligne de pensée, et tu deviens notre ennemi : nous allons t'écraser, pour ton bien.

~ Michel Benoît, 1992

Quiconque prétend s'ériger en juge de la vérité et du savoir s'expose à périr sous les éclats de rire des dieux puisque nous ignorons comment sont réellement les choses et que nous n'en connaissons que la représentation que nous en faisons.

~ Albert Einstein (1879-1955)



→ F. DIÉVERT
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Un livre de plus en 2015, une même rengaine, les mêmes syllogismes poussés à leur paroxysme. Dans un livre récent, intitulé “*Corruptions et crédulité en médecine. Stop aux statines et autres dangers*”, supposé dénoncer la dangerosité des statines et autres... qui sont ici les nouveaux anticoagulants oraux (NACO) Philippe Even revient à la charge sur “*La beauté du cholestérol. Un diamant*”, sur “*L'inefficacité, l'inefficience et l'inutilité des statines*” pour écrire un peu plus loin que ce sont “*Des toxiques lents*” et sur “*Les nouveaux antiagrégants et anticoagulants oraux : combien de milliards perdus ? Et, pour les NACO, combien de morts ?*”. Les expressions en italiques sont les titres de certains chapitres.

En fait, comme le dit l'auteur, ce livre n'en est pas un, mais trois livres assemblés en un seul, afin de présenter et de renforcer les éléments qui composent un ou des syllogismes particuliers et que l'on peut présenter ainsi : “*L'industrie pharmaceutique triche et corrompt. Les essais cliniques sont faits par l'industrie pharmaceutique. Donc, les résultats des essais thérapeutiques sont faux*” ; “*Les résultats des essais thérapeutiques sont faux parce que l'industrie les a falsifiés. Les résultats des essais thérapeutiques sont présentés comme exacts aux médecins. C'est donc que ceux qui présentent ces résultats sont corrompus et payés par l'industrie pharmaceutique, que ce soit au niveau académique ou au niveau réglementaire*” ; “*Les résultats des essais thérapeutiques sont faux parce que l'industrie les a falsifiés. Les médecins prescrivent ces traitements reposant sur des bases fausses. Donc, les médecins sont crédules*”.

Sur la forme

Les injures sont les raisons de ceux qui ont tort ~ Proverbe

*Celui qui t'insulte n'insulte que l'idée qu'il a de toi, c'est-à-dire de lui-même.
~ Comte Villiers de l'Isle-Adam*

Le lecteur qui s'engage dans ce livre doit avoir bien du courage. Il y a, en effet, dans cet ouvrage plusieurs niveaux de lecture et de syntaxe, plusieurs typographies

BILLET DU MOIS

dans la même phrase (du gras, de l'italique, du souligné, des majuscules...) entrecoupées de multiples acronymes et abréviations, d'anglicismes et/ou de phrases en anglais, ou encore d'expressions témoignant d'une syntaxe très personnelle. Exemples: "*Le CHO est un strong risk factor d'attaques cardiaques, démontré par de multiples études très solides (non) et largement acceptées (oui)*" (sic) "*RIEN NE SE PASSE DONC SELON LES REGLES et les sponsors get the answer they want*" (sic); "*PCSK-9. Kek-Sek-ça?*" (et re-sic).

Cependant, le premier niveau de lecture est simple, pour ne pas dire simpliste. Quand il s'agit de défendre des thèses simplistes ou de dénoncer des torts, le langage est direct et ironique: "*Le cholestérol est au contraire une molécule miraculeuse, avec 13 fonctions clés couronnées par 13 Nobel depuis les années 1950. Pur cristal, alcool lourd et non pas graisse...*". Ou encore, à propos de l'étude 4S: "*Ce succès spectaculaire, le premier rapporté, a été applaudi debout lors de sa présentation en congrès par une salle de cardiologues exaltés, transportés là par Merck, dont quelques-uns pleuraient de joie (les chroniques du temps le rapportent)...*". Ce qui est doublement faux. Ayant été présent à l'AHA en 1994, lors de la présentation des résultats de l'étude 4S, je peux témoigner qu'ils n'ont, sur le moment, pas provoqué d'exaltation chez les cardiologues et que peu des revues ayant publié des comptes rendus de l'AHA 1994 ont rapporté cette étude. L'importance majeure de cet essai n'est apparue que très progressivement aux cardiologues.

Un deuxième niveau de lecture est franchement calomnieux et a probablement comme objectif de "renforcer" le message simpliste véhiculé par le premier niveau de lecture. Exemples: Hervé Gisserot: "*Nouveau, jeune, pétaradant et caricatural président aux dents longues et aux idées courtes du LEEM*"; Nicolas Danchin: "*Paillettes, léger, superficiel,*

opportuniste, du charme, mais rien qui compte, l'élégance d'un valseur, surfant, virevoltant d'un sujet à l'autre", et même plus encore: "*Peut-être des difficultés d'exister, avec un frère aîné grand scientifique rayonnant de l'Institut Pasteur*"; Jean-François Bergmann: "*La droiture de J-F. Bergmann est légendaire, tant il semble toujours vouloir défendre les patients sur un ton cauteleux, navré et rassurant qui convainc les plus naïfs, sans jamais rien dire de ses liens avec les firmes*"; J.Y. Le Heuzey "*est ce cardiologue au nœud papillon en fibrillation vermiculaire permanente*"; A. Grimaldi: "*Dans un échange de lettres que je conserve sous verre (sic), j'ai pu mesurer le degré d'information biochimique du Pr Grimaldi. Inexistant. ON DIRAIT UN CARDIOLOGUE*". Et comme il n'y a pas de limite, s'il distribue les mauvais points, il distribue aussi ce qu'il juge être les bons points, en distinguant des cardiologues remarquables tout en se servant de son mode d'analyse personnel pour faire des classements surprenants: Gilles Montalescot: "*Moitié blanc, moitié noir. Moitié Collet, moitié Steg.*" Ces propos font comprendre que l'auteur a une personnalité pour le moins particulière. Rappelons qu'en France, la liberté d'expression est un principe intangible, c'est un droit fondamental inscrit dans la Déclaration des droits de l'homme et du citoyen de 1789. Toute personne peut ainsi librement émettre une opinion, positive ou négative, sur un sujet, mais aussi sur une personne. Toutefois, comme pour tout droit, son abus peut être sanctionné dans les cas déterminés par la loi. C'est ainsi que les auteurs de propos diffamatoires, d'injures ou de dénonciations calomnieuses encourent des sanctions pénales et que, ce faisant, le Pr Even s'expose à des plaintes pour injures, calomnies et diffamation.

Enfin, le troisième niveau de lecture est franchement complexe. C'est celui de la partie dite scientifique, quasiment incompréhensible. Est-ce à dessein? Exemples: "*AVC: 122/185, soit*

34 %, soit 1/190 patients traités par an (p = 0,001), statistiquement très significatif, cliniquement mini-ponctuel, 1/190 signifie 99,47 % d'inefficacité (189/190, 0,53 % d'inefficacité)"; "*Les données des ACVM non fatals sont similaires, 2 700 pour 5 400 ACVM, soit 50 % (68 % en PP et 43 % en PS) avec un RR de 23 % en PP et 25 % en PS*"; "*En PP, la RA est de 1,2 ‰ avec un NTT déjà très élevé de 830, de WOSCOPS (0,3 ‰, NTT: 3 300) à CARDS (2,5 ‰, NTT: 400)*"; "*Les RR moyennes dépendent plus encore qu'aillleurs du mode de calcul. Elles sont ainsi en PP et en PS globale (16 RCT) et à haut risque (4 RCT) de 16 f 11 %, 5 f 18 et + 16 f 10 %, à partir des pourcentages des différents essais et 13, 12 et 10 % en poolant tous les cas*"; "*Ces ACoRM non mortels sont donc plus fréquents en PP (75 vs 55 % des ACoRM) avec un RR non significativement supérieur (26 vs 22 %)*", etc.

[Sur le fond

L'ennemi de la vérité n'est pas le mensonge, mais le déni entretenu par certaines croyances qui vont s'imposer à nous comme des certitudes.

~ Jacques Salomé, : In : *La Vie à chaque instant, 2012*

Nous croyons plus volontiers les mensonges qui nous plaisent que les vérités qui nous déplaisent.

~ Marie-Jeanne Riccoboni, In : *Pensées et maximes, 1792*

Comme il est précisé dans l'introduction, ce livre tente, pour partie, d'asseoir sa démonstration sur des syllogismes. Selon toute vraisemblance, l'auteur ne pouvant démontrer que les résultats des essais thérapeutiques sont falsifiés, il utilise, entre autres, un syllogisme pour appuyer sa démonstration. Rappelons qu'un syllogisme est constitué de trois propositions dont les deux premières sont appelées prémisses et la troisième, la conclusion. Dans le modèle aristotélicien, les syllogismes et leur valeurs

démonstratives reposent sur des propriétés formelles et contraignantes : les deux premières propositions doivent être affirmatives et universelles.

Ce livre repose sur une argumentation sous forme de syllogisme, mais non pas sur un syllogisme fiable et déductif, du type aristotélicien ; il repose sur le syllogisme des sophistes, celui qui prend les apparences du raisonnement démonstratif, mais n'en a que l'apparence. Ainsi, la première partie de l'ouvrage est faite pour apporter tous les éléments en la possession de son auteur qui démontreraient que l'industrie pharmaceutique est pervertie, corruptrice et faussaire (première proposition ou proposition A du syllogisme). Dès lors que ce principe serait admis par les lecteurs, il suffit de dire que, comme elle est responsable des essais cliniques (proposition B), ceux-ci sont obligatoirement falsifiés et donc leurs résultats sont faux (proposition conséquentielle ou conclusive du syllogisme). Mais dans ce syllogisme particulier, en logique formelle, la proposition A n'implique pas que la proposition conséquentielle soit exacte. Et ce n'est pas en consacrant la première partie du livre à mettre en avant tous les éléments indiquant que l'industrie a été l'objet de nombreux procès que cela rend la proposition conséquentielle plus valide.

Deux éléments peuvent illustrer l'absence de preuve fournie par une démonstration reposant sur un tel mode d'argumentation. Le premier élément sera un exemple : supposons qu'une personne soit jugée dans un procès pour un délit supposé, une personne a disparu et certains pensent qu'elle a pu être assassinée, mais qu'il n'y a aucune preuve disponible. Utiliser un syllogisme du même ordre reviendrait à dire : M. A a déjà été responsable de délits, voire de crimes, il semble qu'un crime ait été commis dans la ville où M. A habite, donc le crime a bien eu lieu et M. A en est l'auteur. Le rôle de l'accusation serait

alors de rappeler tous les délits et/ou crimes qu'a déjà commis M. A afin, tout à la fois d'en faire un coupable idéal et de renforcer la notion, auprès du jury, qu'il y a bien eu crime. Est-ce que cela fait de M. A un coupable ? Est-ce que cela prouve qu'il y a eu crime ? C'est là que survient le deuxième élément illustrant la faillibilité d'un tel syllogisme : au lieu de faire appel à des démonstrations, des preuves, il fait appel à la logique informelle, c'est-à-dire qu'il utilise les vraisemblances, les croyances, les inférences reposant sur des hypothèses. Mais cette argumentation ne fournit aucune preuve de quoi que ce soit.

La deuxième partie du livre tente cependant de démontrer en quoi les essais cliniques sont falsifiés. Pour ce faire, l'auteur se propose de refaire les calculs "statistiques" afin de démontrer que, dans les essais et/ou méta-analyses, les résultats en faveur d'un traitement sont en fait des résultats neutres ou en leur défaveur. Plus encore, il cherche à démontrer que les principales institutions (le CTSU d'Oxford et la collaboration Cochrane) à l'origine des données statistiques, notamment des méta-analyses, ont produit des résultats faux et trompeurs, et ce pour la simple raison qu'elles ont des contrats avec l'industrie et des intérêts à préserver (ou parce qu'elles se sont égarées en route) : "2013 : défaite et reniement de la Cochrane. La puissance de feu du CTSU, jewel of the crown, est telle que la Cochrane qui se prétendait "le gold standard of systematic review" (*Therapeutics Letter*, 2010, 77), va se renier, perdre la face, se rendre en rase campagne, sans conditions et se retourner par une volte-face qui inquiétera tous ses amis, et conclure en 2013, exactement l'inverse de ce qu'elle concluait en 2003, 2010 et 2011".

Au-delà d'une supposée corruption des auteurs des essais cliniques qui impliquerait que ceux-ci sont falsifiés, reprenons quelques-uns des arguments avancés par l'auteur comme démonstration de la falsification de ces essais.

Un premier argument est que les patients inclus dans ces essais sont des "patients idéaux, hypersélectionnés, hétérogènes et non représentatifs". On notera au passage le paradoxe entre la notion d'"hypersélectionnés" et d'"hétérogènes". De ce fait, cette sélection des patients serait un processus falsificateur : conduits sur des patients idéaux et triés, ces essais ont des résultats qui ne sont pas extrapolables aux patients de la "vie réelle". Le résultat de l'essai n'en est pas moins valide. Ce qui pose problème ici, c'est l'extrapolation du résultat observé aux patients d'un type différent de ceux inclus dans ces essais. Cependant, dès lors que, dans l'ensemble des essais cliniques ayant évalué des statistiques – et ils sont nombreux –, le résultat obtenu est homogène (et ce, quelles que soient les caractéristiques cliniques, lipidiques et démographiques des patients), ne peut-on admettre qu'en respectant les contre-indications des traitements, les résultats de ces essais peuvent être extrapolables à une grande variété de patients ?

L'argumentation qui suit celui de l'hypersélection des patients dans les essais est le suivant : les niveaux de risque des patients inclus dans les différents essais sont très hétérogènes. S'y ajoute "la grande variabilité de style de vie des patients, recrutés dans à peu près tous les pays du monde occidental, en Amérique du Sud et au Japon, des bûcherons de Carélie aux pêcheurs norvégiens et aux parlementaires de Washington et leurs épouses, dans des centaines de centres investigateurs allant de quelques dizaines à plus de 1 500 selon les essais". Cette simple phrase n'entre-t-elle pas en contradiction avec l'argument précédent de patients hypersélectionnés et non représentatifs ? Plus encore, mais avec une ironie particulière, elle entre en contradiction avec un autre argument exposé plus après dans le livre au chapitre des données brutes des essais thérapeutiques : "Recueillies sur le terrain (raw data), elles sont tenues secrètes par les firmes, comme pour toutes les autres molécules." Donc, les données sont secrètes, mais Philippe Even sait, lui, qu'il y a eu des épouses de

BILLET DU MOIS

parlementaires de Washington incluses dans les essais thérapeutiques...

Le chapitre sur les données est un des arguments parmi ceux tentant de démontrer de nouveau que les essais sont falsifiés: puisque, selon cet argumentaire 1) les essais sont sponsorisés, financés par les firmes; 2) les données brutes sont tenues secrètes; 3) les articles sont écrits par des auteurs fantômes. On revient à l'exemple développé plus haut: ceci ne constitue pas la preuve d'une éventuelle falsification des données.

Mais allant plus loin encore dans l'argumentation, un sommet semble atteint lorsque l'auteur tente d'expliquer que le résultat de l'étude 4S est "inexplicable" autrement que par une manipulation des données. Rappelons que, dans cet essai, avait été mise en évidence une réduction à la fois de la mortalité cardiovasculaire et de la mortalité totale (critère principal). Rappelons aussi, que pour éviter que les investigateurs d'un centre donné ne choisissent à qui donner un traitement à l'essai et à qui donner un placebo parmi les patients qu'ils recrutent, il y a une règle de base: la randomisation se doit d'être aléatoire et centralisée. Mais, surprise, dans l'étude 4S et pour Philippe Even, c'est parce que la randomisation a été centralisée que le résultat de l'essai est faux. Il écrit ainsi: "*Rien n'explique la particularité de ce résultat, sinon, peut-être: l'ampleur de la réduction des LDL (obtenue pourtant à dose moyenne) de 1,77 mM/L (0,69 g/L), qui n'a atteint ce degré dans aucun autre RCT; la fréquence des accidents cardiaques en Finlande, en particulier en Carélie et en Suède du Nord, et disons le "dynamisme" de Merck et la "docilité des investigateurs", emmenés par T.-R. Pedersen, et peut-être une randomisation centrale et non par site, et qui a pu, par le simple jeu d'un hasard opportun ou peut-être téléguidé, conduire à regrouper les patients non traités parmi les bûcherons de Carélie, et inversement, placer sous statines les bourgeois des grandes villes de Suède, du Danemark et de Norvège,*

où ces pathologies sont moins fréquentes et plus tardives. L'essai 4S ne montrerait alors que la surmortalité des bûcherons finlandais...". On remarquera encore une contradiction: si le cholestérol "n'est pas coupable", le résultat de l'essai pourrait quand même être expliqué par la baisse des LDL... Quant au reste, si de fait tous les essais peuvent être falsifiés, il ne faut absolument plus prescrire aucun médicament, car le doute devient permanent, sauf peut-être à prescrire les médicaments dont les essais thérapeutiques ont démontré qu'ils étaient néfastes, car dans ce cas, les essais n'étaient pas falsifiés...

Les paradoxes des démonstrations

Je n'ai jamais compris pourquoi les kamikazes portaient des casques

~ Jay Leno

Pour le gros lot de 500 000 francs, il était absolument inutile de vendre tant de billets puisqu'il y en a qu'un qui gagne.

~ Jules Jouy

Un des bijoux de la couronne de ce livre est que son auteur prétend avoir recalculé la corrélation entre réduction du LDL et réduction relative des accidents coronaires majeurs. Et, alors que tous les travaux disponibles et publiés, notamment celui du CTSU d'Oxford qui sert de référence dans le livre, montrent que plus le LDL diminue, plus le risque d'événements coronaires majeurs diminue, Philippe Even produit une figure montrant l'inverse: plus le LDL diminue, moins le risque d'événements coronaires majeurs diminue. Le paradoxe d'une telle démonstration est que, si elle est vraie, il serait légitime qu'elle soit publiée dans une revue scientifique de qualité afin d'être portée à la connaissance de l'ensemble des médecins et que sa valeur soit analysée par un comité de lecture. Or, non, elle est produite dans un livre grand public, sans aucune analyse critique...

Autre élément dérangeant: l'auteur reproduit une figure qu'il avait déjà publiée dans un de ses ouvrages précédents (*La Vérité sur le cholestérol*), montrant la relation épidémiologique entre cholestérolémie et mortalité cardiovasculaire. À la relation calculée par le CTSU d'Oxford, reproduite en coordonnées semi-logarithmiques et faisant que la relation entre les deux variables prend la forme d'une droite, Philippe Even superpose, en pointillés, une relation en coordonnées arithmétiques, prenant, par la force des choses, une forme curvilinéaire. Cette manipulation a pour objectif de tenter de montrer que, pour des valeurs basses de cholestérol, la droite est plane, puis qu'il existe un seuil et qu'il n'y aurait de lien entre le cholestérol et la mortalité cardiovasculaire que pour des valeurs très élevées de cholestérol. Tout statisticien sait, dès le début de sa formation, qu'une telle forme de démonstration est une supercherie, car l'échelle utilisée va permettre de déterminer un point "visible" d'inflexion d'une corrélation là où on souhaite qu'il apparaisse quand on utilise des coordonnées arithmétiques. Mais, la grande supercherie est d'avoir retiré, dans l'ouvrage de 2015, un segment de phrase qui était présent dans celui de 2013, où était déjà apparue cette figure: "*Notons que ce doublement arbitraire falsifie ipso facto nos courbes pointillées, calculées sans disposer des valeurs originales...*". Ainsi, en 2013, Philippe Even indiquait déjà qu'il avait réussi un exploit scientifique: calculer la relation entre cholestérolémie et mortalité cardiovasculaire "*sans disposer des valeurs originales*". En 2015, ce dernier segment de phrase a disparu alors que la figure reproduite est la même que celle de l'ouvrage de 2013...

Encore un paradoxe: d'après Philippe Even, parce qu'il serait lié à l'industrie, le CTSU d'Oxford produit obligatoirement des résultats en faveur des traitements qu'il évalue pour cette industrie afin de lui permettre d'accéder à d'importants marchés. Comment expliquer alors que,

pour un même sponsor, le CTSU a été responsable de l'étude HPS, au résultat très favorable, et de l'étude HPS 2, au résultat défavorable? Un résultat qui a d'ailleurs coûté à ce même laboratoire une somme importante et conduit à l'arrêt du développement de la molécule qui y était évaluée.

Enfin, et surtout, toujours d'après Philippe Even, quand les essais thérapeutiques contrôlés conduits avec les statines donnent des résultats positifs, ceux-ci sont faux puisque les essais sont truqués. L'auteur intitule même un chapitre de son livre, : "Les méthodes hyperfalsifiées des essais cliniques des statines. Les plus falsifiés de tous les essais cliniques de ces 25 dernières années." On notera entre parenthèses que, pour produire une telle affirmation, il faudrait, en toute logique, avoir comparé tous les essais cliniques des 25 dernières années et l'avoir fait avec une grille d'évaluation permettant de juger du degré de falsification de

chacun de ces essais. Mais Philippe Even n'est plus à une approximation et à une conviction près. Le paradoxe des paradoxes est que, dans son chapitre sur les effets indésirables des statines, l'auteur affirme que ces dernières provoquent le diabète. Sur quels éléments s'appuie-t-il pour fournir une telle affirmation? Sur les données des essais thérapeutiques contrôlés! D'abord ASCOT et HPS, puis il écrit : "Les résultats seront confirmés par 4 autres RCT et en particulier par l'essai JUPITER en 2008, avec la rosuvastatine à forte dose, où l'excès de nouveaux diabètes atteint 267 cas pour 8 900 sujets traités". Or, plusieurs chapitres précédents ont été consacrés à tenter de démonter en quoi l'essai JUPITER serait falsifié...

En résumé, quand un essai fournit un résultat favorable à un traitement, c'est qu'il est truqué et "hyperfalsifié", mais quand il donne un résultat défavorable, il s'agit d'un essai qui permet d'affirmer

que ce traitement a des effets défavorables...

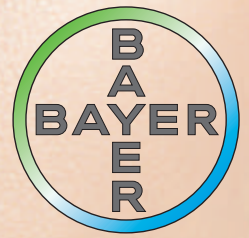
Après que certains médecins ont essayé, pendant 30 ans, de poser les bases d'une "evidence based-medicine" – ou médecine fondée sur des preuves – nous voilà de retour à une "opinion based-medicine" ou médecine reposant sur des opinions, voire à une "insult based-medicine" (médecine reposant sur des injures).

Mais, n'en parlons plus. Il y aurait encore tellement à dire...

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.

www.realites-cardiologiques.com

+ riche
+ interactif
+ proche de vous



ASPIRINE[®] PROTECT 100 mg

Acide acétylsalicylique

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

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

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

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



* Commercialisée en France à partir du 19 juin 2014.

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

COMITÉ D'HONNEUR

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

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J. Amar, Pr P. Amarenco, Pr M.C. Aumont, Pr J.P. Bassand, Pr J.P. Becquemin, Pr A. Benetos, Pr A. Berdeaux, Pr J. Blacher, Pr J.J. Blanc, Pr O. Bléry, Pr M.G. Bousser, Pr E. Bruckert, Pr B. Chamontin, Pr B. Charbonnel, Pr A. Cohen, Pr S. Consoli, Pr Y. Cottin, Pr J.C. Daubert, Pr J. de Leiris, Pr M. de Lorgèril, Pr H. Douard, Pr J.L. Dubois-Randé, Pr H. Eltchaninoff, Pr J.L. Elghozi, Pr J. Ferrières, Pr M. Galinier, Pr J. Garot, Pr P. Gibelin, Pr T. Gillebert, Pr X. Girerd, Pr P. Guéret, Pr P.J. Guillausseau, Pr A. Hagège, Pr T. Hannedouche, Pr O. Hanon, Pr L. Hittinger, Pr B. Jung, Pr Y. Juillièrre, Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche, Pr A. Leenhardt, Pr J.Y. Le Heuzey, Pr D. Loisançe, Pr J. Machecourt, Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer, Dr J.P. Monassier, Pr J.J. Mourad, Pr G. Montalescot, Pr A. Pavie, Pr R. Roudaut, Pr D. Sidi, Pr M. Slama, Pr G. Slama, Pr J.L. Schlienger, Pr G. Steg, Pr D. Thomas, Pr C. Tribouilloy, Pr P. Valensi, Pr E. Van Belle

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

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

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Genest

CONSEILLER SCIENTIFIQUE

DIRECTEUR DES OPÉRATIONS SPÉCIALES

Dr F. Diévert

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

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

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, A. Le Fur

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

J. Delorme

CHEF PROJET WEB

J. Nakache

IMPRIMERIE

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



Décembre 2015
Cahier 1

#314

➔ BILLET DU MOIS

- 3 Les statines seraient dangereuses. Parlons-en!**
F. Diévert

➔ LE DOSSIER

Cœur et stress

- 11** Éditorial :
H. Douard
- 12** Les concepts liés au stress à l'usage du cardiologue
E. Wiernik, C. Lemogne
- 16** Stress et pathologie cardiovasculaire
J.-P. Houppe
- 21** Tako-Tsubo : rôle du stress aigu dans son déclenchement et ses récurrences
N. Mansencal
- 25** Prise en charge du stress en réadaptation cardiovasculaire
B. Pierre
- 29** En pratique, on retiendra

➔ REVUES GÉNÉRALES

- 30** Le rôle clé du cardiologue dans la période vulnérable du patient insuffisant cardiaque
F. Beauvais

- 35** Immunité et athérosclérose coronaire
A. Tedgui

- 39** Balance systolo-diastolique au cours de l'âge
S.-L. Trialoup, J. Blacher

➔ MISE AU POINT

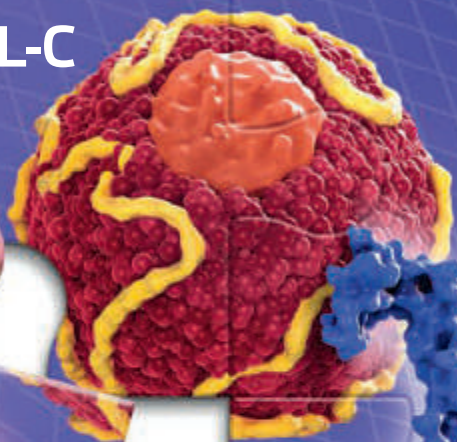
- 44** Qu'est-ce qu'une "fibrillation atriale non valvulaire"? Cette expression est-elle pertinente pour la pratique?
F. Diévert

Un cahier 2 "11^{es} Journées Françaises de l'Insuffisance Cardiaque" est routé avec ce numéro.

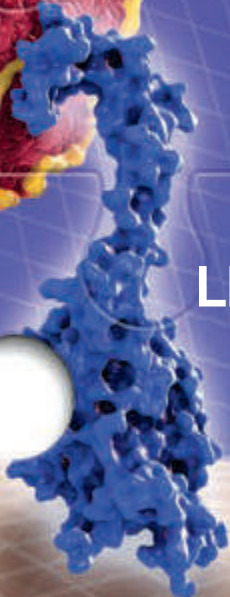
Un bulletin d'abonnement est en page 34.

Photo de couverture : ©Lisa F. Young@Shutterstock.

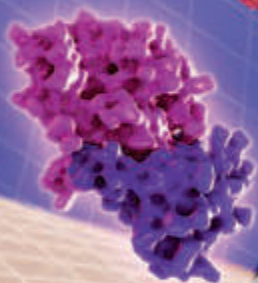
LDL-C



LDLR



PCSK9



PCSK9 : une pièce majeure pour comprendre le métabolisme du LDL-C^{1,2}

La découverte du PCSK9, protéine impliquée dans l'augmentation du taux de LDL-C, nous offre une vision plus complète du métabolisme du LDL-C.

PCSK9



LDL-C = Lipoprotéine de basse densité - cholestérol.

1. Abifadel M, Varret M, Rabès J-P, *et al.* Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003;34:154-156.
2. Lagace TA, Curtis DE, Garuti R, *et al.* Secreted PCSK9 decreases the number of LDL receptors in hepatocytes and in livers of parabiotic mice. *J Clin Invest.* 2006;116:2995-3005.

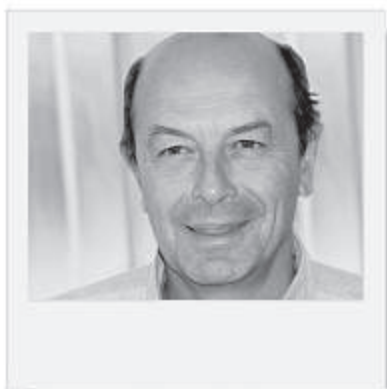
7000011040 - 09/2015

SANOFI 

Sanofi et Regeneron s'investissent dans la recherche sur le métabolisme du cholestérol et dans les besoins médicaux non satisfaits des patients hypercholestérolémiques dont le taux de LDL-C n'est pas contrôlé.

Éditorial

Stress et pathologie coronaire



→ **H. DOUARD**
 Hôpital cardiologique Haut-Lévêque,
 PESSAC.

Stress et pathologie coronaire rappellent le “paradoxe de l’œuf et de la poule” tant les intrications sont grandes. L’étude INTERHEART a ainsi, pour la première fois, souligné à large échelle l’importance des facteurs de risques psychosociaux, débouchant sur le concept récent de psychocardiologie évoqué par **Jean-Pierre Houpe** dans son article. Il existe, à l’évidence, une sous-estimation du retentissement psychologique des événements coronariens par le corps médical et une insuffisance de sa prise en charge qui obère le pronostic ultérieur. Le rôle des structures de réadaptation sont insuffisantes en elles-mêmes, mais aussi en personnel suffisamment formé et dédié, malgré les formations d’éducation thérapeutique : sensibiliser à un accompagnement psychologique spécifique – ce que nous développe ici **Bernard Pierre** – est une composante importante de la prise en charge. Les recommandations européennes les plus récentes insistent d’ailleurs sur cette nécessité.

Le terme de stress est largement galvaudé et nos collègues neuropsychiatres (**Emmanuel Wiernik et Cédric Lemogne**) développent ici les concepts liés au stress pour notre usage. Quant à la myocardopathie de stress, elle constitue le retentissement le plus paroxystique, encore mystérieux dans sa physiopathologie, d’un stress aigu. Si le terme de maladie de Tako-Tsubo doit faire consensus, celui du “syndrome du cœur brisé” affichait un romantisme séduisant... en soulignant le déclenchement émotionnel fréquent rapporté ici par **Nicolas Mansencal**.

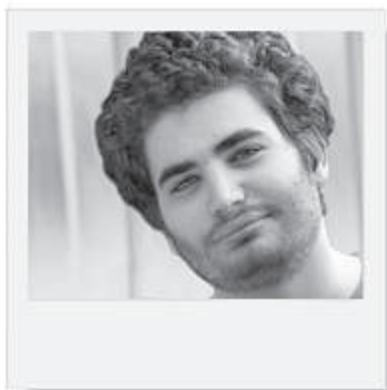
LE DOSSIER

Cœur et stress

Les concepts liés au stress à l'usage du cardiologue

RÉSUMÉ : Bien qu'il soit couramment employé, le concept de stress est difficile à appréhender. Depuis l'utilisation du terme par Hans Selye, les modèles théoriques ont évolué, ainsi que les échelles pour le mesurer. En particulier, la notion de stress perçu, qui met l'accent sur le retentissement personnel d'un événement, est apparue. Toutefois, il n'existe pas de classification consensuelle des types de stress, alors que leur retentissement sur la santé pourrait être différent.

Ainsi, le stress professionnel, parmi d'autres facteurs psychosociaux, a montré son effet particulièrement délétère sur le risque cardiovasculaire. De plus, l'importance de facteurs modérateurs, qui peuvent interagir pour minimiser ou, au contraire, accentuer l'effet du stress, ne doit pas être négligée et certains pourraient être considérés dans le cadre de mesures préventives.



→ **E. WIERNIK** ^{1, 2},
C. LEMOGNE ^{3, 4, 5}

¹ Université de Versailles Saint-Quentin, VERSAILLES.

² Inserm, Center for research in Epidemiology and Population Health, U1018, VILLEJUIF.

³ Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Faculté de Médecine, PARIS.

⁴ AP-HP, Hôpitaux Universitaires Paris Ouest, Service de Psychiatrie de l'adulte et du sujet âgé, PARIS.

⁵ Inserm, U894, Centre de Psychiatrie et Neurosciences, PARIS.

Les concepts de stress et de coping

Alors qu'il est largement utilisé, au point d'en être parfois galvaudé, le concept de stress n'est pourtant pas simple à circonscrire. De fait, sa, ou plutôt ses, définitions peuvent être multiples et ambiguës [1, 2]. Si Celsus écrivait il y a 2000 ans : "Le pouls devient plus vif et plus développé par [...] la crainte, la colère, et par toute autre affection de l'âme" [3], le terme "stress" n'apparaît qu'au XVII^e siècle, comme un synonyme du mot adversité. Son utilisation est ensuite plutôt réservée aux sciences physiques et à l'industrie, où il indique "une force, une pression ou une forte influence qui agit sur un objet, jusqu'à le faire céder" [4].

Toutefois, il est également utilisé par métaphore dans le monde médical et, en 1910, Osler [5] l'associe au risque d'angine de poitrine. Mais ce sont les travaux de Cannon et de Selye [6] qui ont permis de concevoir les premières théories sur le stress.

Dans le cas de ce qui est appelé "syndrome général d'adaptation", une situation vient rompre l'équilibre interne d'un individu (l'homéostasie). Cela entraîne une réaction d'alarme au cours de laquelle l'individu mobilise ses ressources afin de s'adapter, en fuyant ou en combattant. Si cette phase de résistance perdure trop longtemps, un risque d'épuisement de l'individu est à craindre.

Cependant, face à l'observation qu'un même stimulus stressant (aussi appelé stresseur) n'induit pas chez tous les individus la même réaction stéréotypée, des modèles plus complexes ont été développés, parmi lesquels le modèle transactionnel de Lazarus et Folkman [7]. Dans la conception transactionnelle du stress psychologique, l'individu effectue une double évaluation : celle des causes du stress, mais également des ressources dont il dispose pour y faire face. La situation ne sera considérée comme stressante que dans le cas où ces dernières apparaissent insuffisantes pour le sujet. Cette théorie a fait apparaître la notion de stress perçu, qui met l'accent sur le

retentissement personnel d'un événement. Elle a également mis en lumière le concept de *coping*, qui désigne les stratégies d'ajustement mises en place pour faire face au stress.

Bien qu'il n'existe pas de classification consensuelle des stratégies de *coping*, on peut distinguer classiquement celles centrées sur le problème et celles centrées sur l'émotion. Dans le premier cas, il s'agit de réduire les exigences de la situation ou d'augmenter ses propres ressources pour l'affronter (par exemple, demander un délai pour effectuer une tâche ou organiser un planning). Dans le second cas, le but est de réduire les réponses émotionnelles provoquées par la situation, que ce soit par des moyens comportementaux ou cognitifs (par exemple, consommer de l'alcool, pratiquer une activité pour se distraire ou minimiser la gravité d'un problème). Ces stratégies, qui ne s'excluent pas mutuellement, peuvent, ou non, être efficaces selon la situation rencontrée. Les stratégies centrées sur l'émotion sont schématiquement plus adaptées aux situations incontrôlables et celles centrées sur le problème plus adaptées aux situations contrôlables. Leur objectif commun est de réduire les émotions négatives générées par la situation stressante (par exemple, l'annonce d'un diagnostic d'hypertension artérielle), soit de façon directe (stratégies centrées sur l'émotion, comme, par exemple, le déni), soit de façon indirecte (stratégies centrées sur le problème, comme, par exemple, la prise d'un traitement antihypertenseur). De plus, leurs effets sur la santé, notamment cardiovasculaire, peuvent être bénéfiques (par exemple, pratiquer une activité physique) aussi bien que délétères (par exemple, l'évitement des consultations médicales).

Types et mesures de stress

Comme dans le cas des stratégies de *coping*, il n'existe pas de nomenclature

consensuelle des types de stress. En effet, le stress peut se caractériser non seulement par la nature de sa source (qui peut être aussi bien physique, comme le bruit ou la douleur, que psychologique, à l'origine d'un stress mental, dont il est essentiellement question ici), mais également par diverses dimensions (durée et fréquence du stimulus aussi bien que réponse). S'il est d'usage de distinguer stress aigu – lorsque le stimulus est spécifique et la réaction unique – du stress chronique – lorsque l'exposition est répétée – cela ne suffit pas à étiqueter toutes les situations possibles. En effet, comment considérer, par exemple, un événement de vie majeur dont les répercussions à long terme peuvent ne pas être anodines (par exemple, un divorce)?

Une taxonomie possible [6] repose sur quatre groupes de stressseurs :

- les stressseurs aigus limités dans le temps (par exemple, sauter en parachute ou se trouver nez à nez avec un serpent) ;
- les séquences de stressseurs qui font suite à un événement majeur (par exemple, perte d'un emploi ou deuil) ;
- les stressseurs intermittents, qui surviennent à intervalles réguliers (par exemple, des difficultés sexuelles ou une visite conflictuelle tous les mois à sa belle-famille) ;
- et les stressseurs chroniques, qui peuvent avoir un événement déclencheur éventuel et persistent, en continu, pendant une longue période (par exemple, un conflit parental ou un handicap permanent).

La catégorie des stressseurs distants [2] est parfois également évoquée. Il s'agit d'événements traumatisants, dont les séquelles émotionnelles et cognitives sont toujours présentes (par exemple, un viol durant l'enfance ou le fait d'avoir été prisonnier de guerre). Ce type de situation est à rapprocher de l'état de stress post-traumatique, une entité psychiatrique aux critères bien définis [8] : exposition à un sentiment intense de peur, d'horreur ou d'impuissance lors

d'un événement ayant constitué une menace pour l'intégrité physique des personnes ; reviviscence de l'événement (cauchemars, *flashbacks*...) ; évitement de toute situation entraînant un rappel de l'événement ; émoussement affectif et retentissement fonctionnel. À noter, à l'usage du cardiologue, que la survenue d'un événement cardiovasculaire aigu est ainsi susceptible de générer un état de stress post-traumatique au retentissement fonctionnel potentiellement plus sévère que les conséquences physiques.

Bien qu'elle apparaisse complexe, la tâche consistant à séparer de façon adéquate les catégories de stress est un enjeu de santé publique. En effet, les répercussions sur la santé sont potentiellement de nature différente selon le type de stress considéré. Si un stress aigu peut avoir des conséquences délétères (par exemple, un spasme coronaire), il est toutefois considéré, dans la plupart des cas, comme une réaction normale de l'individu à son environnement. Le terme de **bon stress** ou **stress positif** (correspondant à l'*eustress* de Selye [9]) est même parfois employé pour indiquer cet état ponctuel où le corps mobilise ses ressources (comme lors d'une performance sportive). Au contraire, le **stress négatif** (ou *distress*) n'est jamais adéquat et est potentiellement plus à risque par les modifications physiologiques à long terme qu'il entraîne.

Cette distinction a conduit à la création du concept d'allostase [1] et de surcharge allostatique. L'allostase, ou "stabilité à travers le changement", signifie que l'organisme – à travers notamment le système nerveux autonome, l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien et leur influence sur les systèmes cardiovasculaire, métabolique et immunitaire – peut ajuster ses paramètres optimaux en réponse à des demandes de son environnement. Le coût de ces ajustements pour l'organisme représente la charge allostatique. En cas de sollicitation à long terme, ceux-ci peuvent entraîner

LE DOSSIER

Cœur et stress

un état de surcharge allostatique, dont les effets sur la santé sont étudiés en complément, ou en remplacement, de ceux du stress. Enfin, différents types de stress peuvent interagir. Ainsi, l'impact d'un événement de vie serait beaucoup plus important en présence d'un stress chronique déjà présent.

Parallèlement à l'essor de nouveaux concepts théoriques, différentes mesures du stress ont été créées, qui témoignent en grande partie de la multiplicité des stressés considérés. À la suite des travaux de Meyer et Wolff, qui associaient événements de vie et maladies somatiques, diverses échelles ont été développées (*Schedule of Recent Experience*, *Social Readjustment Rating Scale...*) [6]. Celles-ci correspondent à des inventaires de plusieurs dizaines d'événements de vie négatifs (décès d'un proche, etc.), mais également positifs (mariage, etc.), et dont le total représente le score de stress pour un sujet. Par la suite, des échelles se sont également intéressées aux événements de vie mineurs, c'est-à-dire les tracés de la vie quotidienne, en considérant que leur impact pouvait être aussi délétère, voire plus, que celui d'un événement de vie majeur. Ainsi, les premières mesures de stress se concentraient sur la quantité de stress subie par un individu.

Cependant, face au constat que "dans une situation stressante, l'évaluation subjective qui est faite de la situation importe plus que les faits eux-mêmes" [10], des mesures de stress moins objectives ont été créées. En se basant sur le modèle transactionnel, les chercheurs ont donc interrogé les individus sur l'intensité, la fréquence de leur stress quotidien sur une période donnée et ont calculé un score à partir de l'un ou l'autre de ces deux paramètres. Ainsi, deux grandes enquêtes internationales portant sur les facteurs de risque cardiovasculaire – l'étude INTERHEART concernant l'infarctus du myocarde et l'étude INTERSTROKE concernant

l'accident vasculaire cérébral – ont pu utiliser de telles mesures. Il existe peu d'échelles validées de stress perçu, mais on peut néanmoins citer celle de Cohen (*Perceived Stress Scale* [6]), qui permet "d'évaluer l'importance avec laquelle des situations de la vie sont généralement perçues comme menaçantes, c'est-à-dire comme non prévisibles, incontrôlables et pénibles".

Autres concepts liés au stress

D'autres travaux se sont intéressés à des dimensions spécifiques du stress, en particulier au stress professionnel [11]. Les deux principaux modèles utilisés sont ceux de Karasek et de Siegrist. Dans le premier cas, il s'agit d'évaluer la demande psychologique et la latitude décisionnelle. Si la demande psychologique est importante tandis que la latitude décisionnelle est faible, on parle de situation de **tension au travail** ou **job strain**. Si on ajoute à celle-ci un soutien social faible, une dimension parfois également prise en compte, on parle alors d'*isostrain*, qui est la situation la plus à risque pour la santé. Quant au modèle de Siegrist, il repose sur le déséquilibre de la balance entre efforts et récompenses au travail. Le stress professionnel fait partie des risques psychosociaux qui sont de plus en plus étudiés, au même titre, par exemple, que l'insécurité de l'emploi, l'injustice au travail ou le temps de travail prolongé. Hormis ses conséquences sur la santé mentale et l'économie, le stress professionnel est également le type de stress qui a montré le niveau de preuve le plus élevé comme facteur de risque cardiovasculaire, notamment grâce à plusieurs méta-analyses [12, 13].

Mis à part le spectaculaire *karoshi*, mot japonais qui désigne une mort subite due à une surcharge de travail, ces situations défavorables de stress professionnel peuvent aboutir à d'autres maux. Il s'agit notamment du *burn-out* (ou "syndrome d'épuisement profes-

sionnel"), qui se définit par une fatigue extrême, un cynisme vis-à-vis du travail ainsi qu'une diminution de l'accomplissement personnel dans le cadre professionnel [11]. Dans un cadre plus large, la dépression entretient des liens étroits avec le stress, non seulement en tant que conséquence potentielle mais également comme facteur de risque. Même en dehors d'un épisode dépressif majeur diagnostiqué par un professionnel de santé, une symptomatologie dépressive mesurée par auto-questionnaire est le facteur psychologique le plus prédictif d'événements coronariens dans de larges cohortes prospectives.

Conclusion

La prise en compte de facteurs supplémentaires dans la relation entre stress et effet somatique ne doit pas être négligée. Il s'agit notamment de modérateurs (traits de personnalité ou présence d'un soutien social, par exemple) qui peuvent interagir pour minimiser ou, au contraire, accentuer l'effet du stress. Ces variables ne se limitent pas à des données psychologiques (sexe, statut socio-économique, etc.) et semblent être des facteurs clés pour comprendre les mécanismes mis en jeu. Ainsi, il a été montré que le risque d'hypertension [14] ou de maladie coronaire [15] était associé au stress perçu uniquement chez les individus appartenant à une catégorie socioprofessionnelle plus basse ou ayant un revenu moins important. En outre, certains pourraient constituer des leviers sur lesquels peser dans le cadre de mesures préventives.

Bibliographie

1. McEWEN BS. Stressed or stressed out: what is the difference? *J Psychiatry Neurosci*, 2005;30:315-318.
2. SEGERSTROM SC, MILLER GE. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull*, 2004;130:601-630.

3. CELSUS AC. *Traité de médecine*. Paris, M. Gautret; 1838.
4. THURIN J-M. Mécanismes d'ajustement au stress. *EMC - Psychiatrie*. 2008;37-400-C-20.
5. OSLER W. The Lumleian Lectures on Angina Pectoris. *The Lancet*, 1910;175:839-844.
6. COHEN S, KESSLER RC, GORDON LU. *Measuring Stress: A Guide for Health and Social Scientists*. New York, Oxford University Press; 1997.
7. LAZARUS RS, FOLKMAN S. *Stress, Appraisal, and Coping*. New York, Springer Publishing Company; 1984.
8. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. Washington, DC, American Psychiatric Association; 2013.
9. SELYE H. *Stress without distress*. Philadelphia, PA, J.B. Lippincott Company; 1974.
10. LINDSAY PH, NORMAN DA. *Traitement de l'information et comportement humain: une introduction à la psychologie*. Paris, Ed. Études vivantes; 1980.
11. Inserm. *Stress au travail et santé: Situation chez les indépendants*. Paris, Les éditions Inserm; 2011.
12. KIVIMÄKI M, NYBERG ST, BATTY GD *et al*. Job strain as a risk factor for coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet*, 2012;380:1491-1497.
13. FRANSSON EI, NYBERG ST, HEIKKILÄ K *et al*. Job strain and the risk of stroke: an individual-participant data meta-analysis. *Stroke*, 2015;46:557-559.
14. WIERNIK E, NABI H, PAMMIER B *et al*. Perceived stress, sex and occupational status interact to increase the risk of future high blood pressure: the IPC cohort study. *J Hypertension*, 2014;32:1979-1986.
15. REDMOND N, RICHMAN J, GAMBOA CM *et al*. Perceived stress is associated with incident coronary heart disease and all-cause mortality in low- but not high-income participants in the Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke study. *J Am Heart Assoc*, 2013;2:e000447.

Emmanuel Wiernik est soutenu par l'attribution d'une allocation GESTES/Région Île-de-France.

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

DYSLIPIDÉMIES

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

CARD-1144611-0000 - Juillet 2015



LE DOSSIER

Cœur et stress

Stress et pathologie cardiovasculaire

RÉSUMÉ : Le stress est une des nombreuses composantes du stress psychosocial. C'est en cardiologie qu'il y a le plus de preuves sur le rôle du stress dans la survenue ou l'aggravation de la maladie. Le stress est une réaction d'adaptation multifactorielle orientée *in fine* vers la survie immédiate de l'individu et de l'espèce, et non vers le maintien de la santé. Si les causes du stress sont extrêmement diverses selon les sujets, ses effets néfastes en cardiologie s'expliquent toujours par une action indirecte sur tous les facteurs de risque classiques, et par des mécanismes inflammatoires et procoagulants.

Les effets du stress sont parfaitement démontrés en pathologie coronaire, dans les troubles du rythme et la mort subite. Même si cela est moins connu, il est également prouvé que le stress joue un rôle non négligeable dans le développement de l'athérome périphérique (en particulier carotidien), dans l'insuffisance cardiaque et la pathologie thromboembolique.

Les cardiologues doivent être sensibles à l'impact du stress en cardiologie, et réaliser une évaluation et une prise en charge avec l'aide d'une équipe multidisciplinaire, comme l'a recommandé l'ESC en 2012.

“La seule raison d'être d'un être, c'est d'être, c'est à dire de maintenir sa structure en vie”
~ Henri Laborit



→ J.-P. HOUPPE
Cabinet de Cardiologie Cœur de
Lorraine, THIONVILLE.

Dans un livre publié récemment [1], je me suis permis d'employer un mot qui n'existe pas officiellement : la “psychocardiologie”. Alors que les unités de psycho-oncologie font maintenant partie du quotidien des centres de cancérologie, la psychocardiologie vient seulement de voir le jour. C'est pourtant en cardiologie qu'il y a le plus de preuves sur le rôle des facteurs psychosociaux dans la survenue ou l'aggravation de la maladie, ainsi que sur la déstabilisation psychosociale qu'engendre un problème de santé. En effet, comme nous l'a appris Georges Engel il y a plus de 50 ans, les origines, les composantes et les conséquences de la maladie sont multiples, à la fois biologiques, psychologiques et sociales.

Si les premières publications concernant l'effet du stress sur la survenue d'un infarctus du myocarde datent de

plus de 60 ans, c'est surtout la publication de l'étude INTERHEART, en 2004, et les dernières recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) pour la prévention en 2012, qui ont attiré l'attention de la communauté cardiologique.

Stress ou stress psychosocial ?

Le mot “stress” est un terme galvaudé, employé dans de multiples domaines. Dans le langage courant, et parfois en vulgarisation médicale, il est employé à mauvais escient, en confondant le stress, l'anxiété, le *burn-out* ou même la dépression. Le stress psychosocial comporte de multiples facettes, à la fois psychologiques (stress, anxiété, dépression, hostilité psychique, syndrome d'épuisement, stress post-traumatique, personnalité de type D) et sociales (sup-

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

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



Liptruzet®

(ézétimibe / atorvastatine)

QUAND IL FAUT ALLER PLUS LOIN CHANGEZ DE DIMENSION

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

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

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



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



LE DOSSIER

Cœur et stress

port social, solitude, statut du couple), mais aussi économiques (revenu financier, position sociale, niveau d'études). Dans le présent article, nous nous contenterons d'étudier le rôle du stress sur la pathologie cardiovasculaire, sans aborder les autres composantes psychosociales. Il est cependant fondamental de préciser que les différents aspects du stress psychosocial sont intimement liés. Ainsi, un stress chronique au travail peut conduire à un tableau d'épuisement professionnel ou à une dépression, et les difficultés financières peuvent entraîner un état de stress, d'anxiété ou bien perturber les rapports sociaux. Le stress est rarement isolé, il faudra donc tenir compte de cette réalité dans l'évaluation et la prise en charge psychosociale des patients cardiaques.

Le stress, c'est quoi ?

Jusque dans les années 1970, le stress était envisagé, selon la conception classique de Hans Selye, comme une réaction biologique complexe, impliquant surtout les catécholamines et les corticoïdes. À l'heure actuelle, le modèle biopsychosocial du stress en a fait un processus d'adaptation multifactoriel, associant des composantes endocriniennes, affectives, cognitives, sensorielles, comportementales et sociales. Ce modèle plus complexe est plus proche de la réalité quotidienne.

Selon la définition classique de Lazarus et Folkman, proposée en 1984, le stress est la résultante de la transaction entre une personne et son environnement, dans laquelle la situation est évaluée comme débordant ses ressources et pouvant mettre en danger son bien-être. Le stress est situé au point de rencontre entre un événement particulier, un individu particulier et des circonstances particulières. Les réactions de stress sont donc déclenchées de façon variable d'un individu à l'autre et peuvent également être variables selon le moment où

elles surviennent. Il existe des échelles d'événements stressants (deuil, divorce, déménagement, etc.), mais c'est en réalité le stress perçu qui est un marqueur de santé. Ainsi, un individu ne sera pas stressé lors d'une prise de parole en public, un autre s'adaptera assez facilement à l'annonce d'un événement coronarien, tandis qu'un troisième sera totalement déstabilisé par la découverte d'une hypertension artérielle modérée.

Quel est le but du stress ?

Quelles que soient les circonstances déclenchantes, le but du stress est de permettre à l'individu de s'adapter. Depuis son origine, l'être humain s'est adapté avec succès, puisqu'il est toujours présent sur Terre. Il conserve au sein de son cerveau les structures, récentes mais aussi archaïques, qui lui permettent une adaptation la plus efficace possible. Ce mécanisme d'adaptation est orienté exclusivement vers la survie. Les réactions biologiques extrêmement complexes qui sont activées par le stress ne sont pas destinées à maintenir l'individu en bonne santé, mais à lui donner le plus de chances de survie dans un monde hostile. Même si le monde autour de nous semble très évolué, nos réactions biologiques face au stress sont les mêmes qu'au temps de l'homme des cavernes. C'est cette réalité qui explique les effets du stress sur la santé, en particulier en cardiologie, car le cœur est au centre de nos processus d'adaptation physiologique.

La réaction de stress est une sorte de kit de survie qui peut avoir des effets néfastes sur la santé. Ainsi, le stress aigu active la coagulation, ce qui est bénéfique en cas de blessure, mais risque d'être néfaste après la pose d'un *stent* coronaire. Ce même stress accélère la fréquence cardiaque permettant d'échapper à un danger, mais il entraîne aussi une baisse de la variabilité sinusale et donc une augmentation du risque de mort subite.

Quel type de stress a été étudié en cardiologie ?

Tout événement peut provoquer une réaction de stress si le sujet rencontre des difficultés pour s'adapter à la situation. Les études en cardiologie concernent surtout des situations potentiellement stressantes pour la majorité des individus. L'archétype du stress aigu est celui d'une catastrophe naturelle, tel un tremblement de terre. En ce qui concerne le stress chronique, c'est essentiellement le stress au travail qui a été étudié, car il représente, avec le stress familial, la cause de stress la plus souvent citée, en particulier par les hommes. Le stress face à l'annonce de la maladie fait aussi l'objet de nombreux travaux, principalement publiés par des équipes d'épidémiologie et de psychologie de la santé.

Quelles sont les modes d'action du stress en cardiologie ?

La cascade des réponses biophysiolgiques liées au stress est complexe. Ce sont surtout les réactions favorisant le développement de la maladie coronaire qui ont été étudiées. Certaines de ces réactions biologiques interviennent également dans d'autres domaines de la cardiologie, qu'il s'agisse de l'activation de l'inflammation, de la sécrétion de catécholamines ou des troubles de la coagulation, qui peuvent favoriser différentes pathologies cardiovasculaires : maladie thromboembolique, troubles du rythme ou accident vasculaire cérébral.

>>> **Le stress agit sur tous les facteurs de risque classiques** impactant le développement et l'évolution de la maladie artérielle, qu'il s'agisse de l'intoxication tabagique, de l'hypercholestérolémie et de l'hypertriglycéridémie, du syndrome métabolique, de l'hypertension artérielle, de la surcharge pondérale, de la survenue et de la déstabilisation du diabète de type 2, de la sédentarité.

>>> **Les réactions biologiques secondaires au stress** sont loin de se limiter aux catécholamines et aux corticoïdes. Il existe, de façon conjointe, une sécrétion de multiples hormones et protéines qui activent un processus inflammatoire (TNF α , interleukines, neuropeptide Y), provoquent des troubles de la coagulation sanguine ainsi qu'un déséquilibre de la balance sympathique responsable d'une altération de la variabilité sinusale.

- De façon plus indirecte, le stress maternel prénatal et postnatal précoce peut être à l'origine de modifications épigénétiques du fœtus et d'une sensibilisation du cerveau émotionnel d'un individu, le rendant alors plus perméable aux phénomènes de stress dans sa vie ultérieure et augmentant par la même son risque cardiovasculaire.

- Enfin, il est montré que le stress diminue l'observance médicamenteuse, ce qui a un effet péjoratif sur la prévention avant ou après survenue d'un événement cardiaque.

Dans quels domaines de la cardiologie le stress est-il néfaste ?

Le retentissement du stress ne se limite pas à la pathologie coronaire. En 2008, Joël Dimsdale a rappelé que le stress jouait également un rôle important dans l'insuffisance cardiaque, les accidents vasculaires cérébraux, les troubles du rythme et la pathologie thromboembolique [2]. Cependant, la majorité des recherches se sont intéressées à l'insuffisance coronaire.

1. La pathologie coronaire

C'est en découvrant le terme de cardiomyopathie de stress, ou Tako-Tsubo, que beaucoup de cardiologues ont réalisé l'impact du stress aigu sur la pathologie coronaire. Ce sujet est abordé de façon particulière dans cette revue.

Comme l'a montré WJ Kop en 1999 [3], le stress agit à toutes les étapes du développement de la maladie coronaire. À long terme, il favorise le développement de l'athérome en augmentant les conduites à risque que sont la sédentarité, le tabagisme et les troubles alimentaires. Le stress chronique, en particulier professionnel, favorise le risque de syndrome d'épuisement et de dépression responsable d'une succession de mécanismes biologiques qui accélèrent le processus athéromateux. Tout stress aigu peut déclencher une poussée hypertensive, un spasme coronaire, une hyperactivation plaquettaire à l'origine de phénomènes d'ischémie, de rupture de plaque qui, à terme, peuvent aboutir à un infarctus, voire à une mort subite par troubles du rythme.

La survenue d'un infarctus est elle-même un élément déclenchant de stress qui, dans une sorte de cercle vicieux, risque d'aggraver la pathologie artérielle. Dans les suites d'un infarctus, environ 20 % des patients présentent un syndrome de stress post-traumatique. Ce taux s'élève à 25 % après un geste de revascularisation. Après un événement coronarien, environ 1 patient sur 2 présente un tableau d'anxiété et près de 20 % sont déprimés. Cet état de stress réactionnel, de nature variable, multiplie le risque de récurrence par 2 environ.

2. Les troubles du rythme et la mort subite

Une revue de la littérature faite par Hemingway *et al.*, en 2001, montre qu'il existe de façon certaine une relation entre le stress psychosocial et les troubles du rythme [4]. La littérature nous apprend que c'est la colère qui est la plus toxique, en combinant effet ischémiant et arythmogène.

Le rôle du stress a été mentionné dans la survenue de troubles du rythme, à la fois au niveau auriculaire et ventriculaire. En ce qui concerne la fibrillation atriale, c'est surtout le stress aigu qui est

incriminé, mais plusieurs publications mentionnent que le stress chronique au travail pourrait augmenter son risque de survenue [5].

D'un point de vue électrophysiologique, sous l'effet conjugué des catécholamines et de la modification du système nerveux autonome, le stress entraîne une instabilité de la repolarisation à l'origine de troubles du rythme ventriculaire [6]. Le déclenchement de troubles du rythme ventriculaire par le stress aigu (test de calcul mental ou *anger recall*) a pu être étudié de façon expérimentale chez les porteurs de défibrillateur implantable [7]. Plusieurs publications mentionnent le rôle arythmogène du stress au travail chez les patients présentant un syndrome du QT long [8]. On estime que 20 à 40 % des morts subites sont déclenchées par une émotion stressante.

3. L'insuffisance cardiaque

Parmi les facteurs psychosociaux, c'est surtout la dépression qui joue, par ses aspects inflammatoires, un rôle majeur dans l'insuffisance cardiaque, à la fois comme facteur déclenchant et comme facteur d'aggravation. Quelques études ont cependant suggéré le rôle possible du stress et des émotions négatives comme facteurs de risque d'hospitalisation et de déstabilisation par le biais d'une majoration de l'épuisement [9].

4. La pathologie thromboembolique

Le rôle des facteurs psychosociaux dans la maladie thromboembolique est peu connu des cardiologues. Il est cependant bien documenté. D'une part, le risque de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire est augmenté par le stress au travail, en particulier pour les sujets à bas niveau socioéconomique [10]. D'autre part, le stress chronique diminue de façon sensible l'efficacité des antivitamines K et fait courir aux patients traités le risque de se trouver hors de la zone d'efficacité thérapeutique [11].

LE DOSSIER

Cœur et stress

5. La pathologie artérielle

Dans l'étude INTERSTROKE, publiée en 2010 [12], équivalent d'INTERHEART en ce qui concerne les facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral, les facteurs psychologiques (stress et dépression) représentent moins de 10 % de la part attribuable du risque, alors qu'ils étaient de 32 % en ce qui concerne le risque coronarien. Le rôle du stress est donc faible, mais loin d'être négligeable.

De nombreux travaux se sont penchés sur le rôle du stress dans le développement de l'athérome périphérique, notamment carotidien. Plusieurs études montrent qu'il existe un lien entre le stress et l'augmentation de l'épaisseur intima-media. Cette constatation a surtout été faite en cas de stress au travail chez des sujets jeunes de moins de 40 ans [13].

Alors que l'effet du stress est souvent cité pour le risque coronarien, un travail récent, effectué sur une base de plus de 160 000 patients, montre que ce facteur est également impliqué dans le développement de la maladie artérielle périphérique et dans la survenue des anévrismes de l'aorte abdominale [14].

Bibliographie

1. HOUPPE JP. Prendre soin de son cœur. Introduction à la psychocardiologie. Ed. Dunod, 2015, Paris.
2. DIMSDALE JE. Psychological stress and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*, 2008;51:1237-1246.
3. KOP WJ. Chronic and acute psychological risk factors for clinical manifestations of coronary artery disease. *Psychosom Med*, 1999;61:476-487.
4. HEMINGWAY H, MALIK M, MARMOT M. Social and psychosocial influences on sudden cardiac death, ventricular arrhythmia and cardiac autonomic function. *Eur Heart J*, 2001;22:1082-1101.
5. TORÉN K, SCHÖLER L, SÖDERBERG M *et al*. The association between job strain and atrial fibrillation in Swedish men. *Occup Environ Med*, 2015;72:177-180.
6. ABISSE SS, LAMPERT R, BURG M *et al*. Cardiac repolarization instability during psychological stress in patients with ventricular arrhythmias. *J Electrocardiol*, 2011; 44:678-683.
7. LAMPERT R, JAIN D, BURG MM *et al*. Destabilizing effects of mental stress on ventricular arrhythmias in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Circulation*, 2000;101:158-164.
8. HINTSA T, MÄÄTTÄNEN I, HINTSANEN M *et al*. Work stress and the long QT syndrome: high job strain and effort-reward imbalance at work associated with arrhythmic risk in the long QT syndrome. *J Occup Environ Med*, 2013;55:1387-1393.
9. ROD NH, ANDERSEN I, PRESCOTT E. Psychosocial risk factors and heart failure hospitalization: a prospective cohort study. *Am J Epidemiol*, 2011;174:672-680.
10. ROSENGREN A, FREDÉN M, HANSSON PO *et al*. Psychosocial factors and venous thromboembolism: a long-term follow-up study of Swedish men. *J Thromb Haemost*, 2008; 6:558-564.
11. VON KÄNEL R, VÖKT F, BIASIUTTI FD *et al*. Relation of psychological distress to the international normalized ratio in patients with venous thromboembolism with and without oral anticoagulant therapy. *J Thromb Haemost*, 2012;10:1547-1555.
12. O'DONNELL MJ, XAVIER D, LIU L *et al*. INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*, 2010;376:112-123.
13. XU W, HANG J, CAO T *et al*. Job stress and carotid intima-media thickness in Chinese workers. *J Occup Health*, 2010;52:257-262.
14. BATTY GD, RUSS TC, STAMATAKIS E *et al*. Psychological distress and risk of peripheral vascular disease, abdominal aortic aneurysm, and heart failure: pooling of sixteen cohort studies. *Atherosclerosis*, 2014;236:385-388.
15. POGOSOVA N, SANER H, PEDERSEN SS *et al*. Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: From theory to practice. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*, 2015; 22:1290-1306.

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



SCM composée de 2 dermatologues
cherche un **3^e associé** (médical ou paramédical)
à partir d'avril 2016.

Grand cabinet au 1^{er} étage avec ascenseur
dans bel immeuble haussmannien,
au 7 rue Coypel, 75013 Paris.

Contactez Dr Farhi David :

E-mail :
farhidavid@yahoo.fr



Tél. :
06 60 39 88 53



Tako-Tsubo : rôle du stress aigu dans son déclenchement et ses récurrences

RÉSUMÉ : La cardiomyopathie de Tako-Tsubo se définit par une dysfonction systolique ventriculaire gauche réversible. Trois aspects morphologiques existent et il convient de proposer une imagerie multimodalité pour poser un diagnostic de certitude. Un facteur déclenchant est retrouvé dans la majorité des cas, mais ce stress peut être minime. Les stress physiques et émotionnels sont les deux principaux facteurs déclenchants. Le stress “médical” (maladie, examen complémentaire, chirurgie) représente près de 25 % des cas de cardiomyopathie de Tako-Tsubo. Il existe une probable susceptibilité personnelle multifactorielle pour développer cette maladie. Enfin, le taux de récurrence est de l'ordre de 1 à 2 % par an.



→ **N. MANSENCAL**

Hôpital Ambroise-Paré,
Centre de référence pour les
maladies cardiaques héréditaires,
Université de Versailles-Saint
Quentin (UVSQ),
Pôle V Thorax Vasculaire Digestif
Métabolisme, BOULOGNE.

La cardiomyopathie de Tako-Tsubo mime le plus souvent un syndrome coronaire aigu et un stress est souvent retrouvé, mais n'est pas systématique. Elle est maintenant considérée comme une cardiomyopathie [1] et se définit par une sidération myocardique réversible, survenant le plus souvent après un stress [1-4]. Plus de 100 noms ont été proposés, dont les plus fréquemment retrouvés sont l'*apical ballooning*, le syndrome du cœur brisé et la cardiomyopathie de stress. Cependant, il faut uniformiser ces appellations et ne garder que le nom de cardiomyopathie de Tako-Tsubo [2]. Ce nom vient d'un vase utilisé dans la pêche traditionnelle japonaise. Il se trouve qu'en systole, dans sa forme typique, le ventricule gauche ressemble à ce vase.

Il existe une très forte majorité de femmes (plus de 80 à 90 %) et l'âge moyen est de l'ordre de 70 ans. En Île-de-France, l'incidence de la cardiomyopathie de Tako-Tsubo est estimée à environ 30 nouveaux cas par million d'habitants et par an [5]. Plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été décrites, mais actuellement la décharge catécholergique représente la principale hypothèse physiopathologique [6].

Comment faire le diagnostic de Tako-Tsubo ?

Il convient d'avoir des critères diagnostiques stricts, car le risque est d'appeler cardiomyopathie de Tako-Tsubo tout tableau clinique atypique n'entrant pas dans la case “syndrome coronaire aigu”.

Il existe essentiellement deux types de situation clinique bien différents :

- prise en charge précoce, qui permettra de poser facilement le diagnostic de cardiomyopathie de Tako-Tsubo ;
- prise en charge retardée, qui peut engendrer des difficultés majeures pour poser ce diagnostic.

Il est essentiel que le médecin utilise les critères de la Mayo Clinic, qui sont, certes, imparfaits, mais permettent de poser le diagnostic de Tako-Tsubo [3]. Ils nécessitent d'avoir les différents points ci-dessous :

- Une **dysfonction ventriculaire gauche transitoire** touchant les portions moyennes (\pm les portions apicales) du ventricule gauche doit être documentée, idéalement par ventriculographie. Cette dysfonction ventriculaire gauche n'est

LE DOSSIER

Cœur et stress

pas systématisée et ne correspond donc pas à un territoire coronarien. Un facteur déclenchant (stress) est classiquement retrouvé, mais n'est pas systématiquement présent (*cf. ci-dessous*).

- **Aucune lésion coronaire significative** ni aucune rupture de plaque coronaire ne sont retrouvées lors de la réalisation de la coronarographie. Cependant, des lésions coronaires peuvent parfois être présentes puisque la cardiomyopathie de Tako-Tsubo touche préférentiellement des sujets âgés; dans ce cas très précis, il faut que la localisation des troubles de cinétique segmentaire ne corresponde pas au territoire des lésions coronaires retrouvées.

- Des **modifications ECG** (troubles de la repolarisation) et/ou une **élévation modérée de la troponine** sont presque toujours présentes.

- Il n'existe pas de phéochromocytome ni de myocardite.

Il convient donc de parfaitement documenter les patients suspects de cardiomyopathie de Tako-Tsubo, en leur proposant les examens classiquement réalisés en cas de suspicion de syndrome coronaire aigu, mais également en leur proposant une imagerie multimodalité. La cardiomyopathie de Tako-Tsubo est un diagnostic d'élimination (syndrome coronaire aigu, myocardite, spasme coronaire, infarctus à coronaires saines).

Les examens complémentaires nécessaires au diagnostic sont :

- l'ECG, le dosage biologique des marqueurs cardiaques (CPK, troponine), la coronarographie;
- l'échocardiographie transthoracique, la ventriculographie, l'IRM cardiaque.

La coronarographie, associée à la ventriculographie, permet d'éliminer une lésion coronaire et de documenter précisément la dysfonction ventriculaire gauche. Récemment, d'après la

plus grande série publiée dans le *New England Journal of Medicine* [7], quatre formes de Tako-Tsubo ont été décrites. Cependant, la récente description de formes partielles peut poser problème, car lorsque l'on ne comprend pas parfaitement le tableau clinique que présente le patient, la tentation sera de répondre qu'il s'agit d'une forme partielle. Ainsi, au lieu d'avoir 1 % de formes partielles, certaines équipes risquent d'avoir 10 à 20 % de formes partielles correspondant à des patients ne présentant pas de Tako-Tsubo.

Classiquement, trois formes de cardiomyopathie de Tako-Tsubo ont été clairement individualisées (*fig. 1*) : la forme typique (70 à 80 % des cas), la forme médiane (20 à 30 % des cas) et la forme inversée (< 1 %).

Facteurs déclenchants

Un des noms du Tako-Tsubo est la cardiomyopathie de stress. Dans les formes typiques, un stress est retrouvé, ce qui permet d'évoquer le diagnostic. Cependant, le facteur déclenchant peut être absent et il convient alors de ne pas

éliminer ce diagnostic uniquement sur cet argument. Les données dans la littérature mondiale sont souvent contradictoires sur la prévalence d'un stress dans la cardiomyopathie de Tako-Tsubo. On peut retenir que, dans 15 à 30 % des cas, la cardiomyopathie de Tako-Tsubo n'est pas associée à un stress aigu évident [2, 8]. Un interrogatoire très minutieux doit être réalisé et permet parfois de retrouver une accumulation de stress minimes. Finalement, un stress qui nous paraît anodin va précipiter le patient dans la maladie. Dans ce cas précis, il s'agit de la goutte d'eau qui fait déborder le vase.

Plusieurs types de stress peuvent induire une cardiomyopathie de Tako-Tsubo :

- le **stress physique**;
- le **stress émotionnel**;
- une pathologie médicale aiguë ou la réalisation d'un examen complémentaire;
- une intervention chirurgicale;
- la prise de certains médicaments;
- le stress professionnel.

Les deux principaux types de stress retrouvés sont les stress physiques et les stress émotionnels :

- une agression physique, un accident (voiture, chute), un vol violent, un incendie;

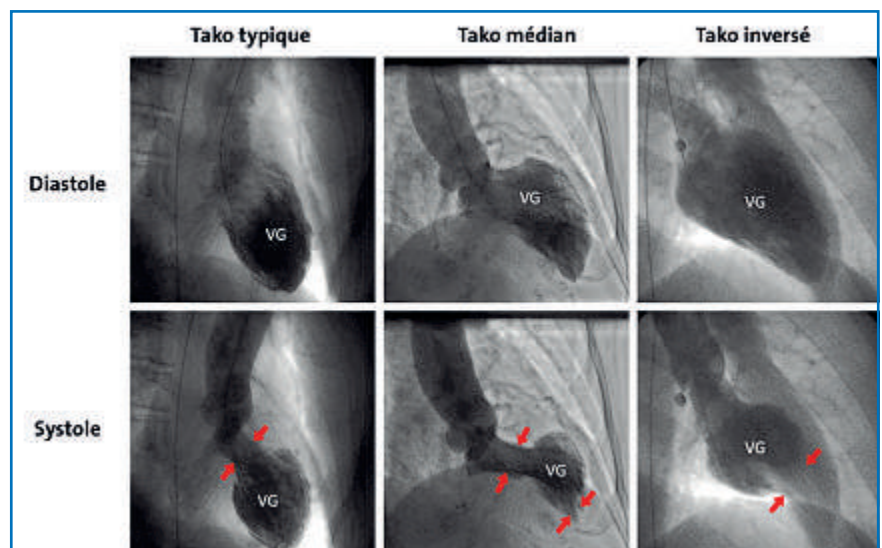


FIG. 1: Trois aspects de cardiomyopathie de Tako-Tsubo en ventriculographie : forme typique, Tako médian et Tako inversé. VG = ventricule gauche.

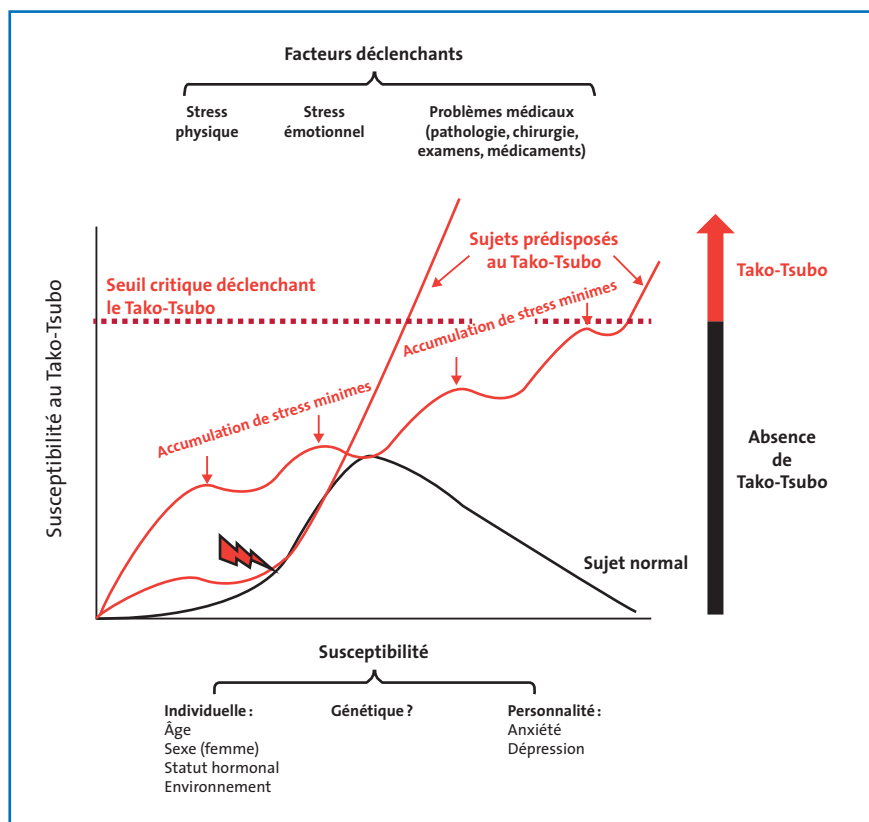


FIG. 2 : Représentation des interactions entre le stress et la susceptibilité individuelle à la cardiomyopathie de Tako-Tsubo.

– une annonce tragique (le décès du conjoint), une dispute.

Certaines études suggèrent que les stress physiques sont plus fréquemment retrouvés parmi les hommes qui font une cardiomyopathie de Tako-Tsubo [9].

La survenue d'une pathologie médicale aiguë peut entraîner cette cardiomyopathie, que ce soit une crise d'asthme, une crise d'épilepsie ou, finalement, tout événement médical brutal. En fonction de la personnalité du patient, cette pathologie peut entraîner un stress aigu, qui va se traduire, chez des patients ayant une susceptibilité particulière, par le déclenchement de la symptomatologie de la cardiomyopathie de Tako-Tsubo [10]. Ainsi, en cas de susceptibilité à la cardiomyopathie de Tako-Tsubo, chaque examen médical

(et il en est de même pour chaque intervention chirurgicale) peut potentiellement induire cette cardiomyopathie. On estime que le quart des Tako-Tsubo aurait comme facteurs déclenchants une pathologie médicale aiguë, un examen médical ou la prise d'un traitement médical. La littérature est très fournie en cas cliniques rapportant des cardiomyopathies de Tako-Tsubo survenant après des examens pourtant couramment pratiqués en médecine : un test d'effort, une échocardiographie d'effort, une échocardiographie de stress sous dobutamine, une fibroscopie, une biopsie cutanée, une IRM, etc. Exceptionnellement, un traitement peut provoquer une cardiomyopathie de Tako-Tsubo. Il s'agit essentiellement de l'épinéphrine (adrénaline). Les autres médicaments ayant été décrits sont la dobutamine, l'ergométrine et ses dérivés, et le dipyridamole

[11]. Cependant, ce facteur déclenchant dépend essentiellement de la dose injectée ; en cas de surdosage, le risque de survenue augmente.

Face à un stress équivalent, tous les patients ne développent pas de Tako-Tsubo. Il doit donc exister une susceptibilité personnelle multifactorielle à cette cardiomyopathie (**fig. 2**) :

- une prédisposition individuelle (l'âge, le sexe féminin, le statut hormonal, l'environnement) ;
- la personnalité (anxiété, dépression) ;
- une prédisposition génétique ?

Le portrait-robot du patient développant la maladie est clairement une femme ménopausée de 70 ans. Le sexe et l'âge sont donc importants dans le développement de cette cardiomyopathie. En outre, l'aspect morphologique du Tako-Tsubo varie en fonction de l'âge :

- l'âge moyen est de 70 ans dans sa forme typique ;
- l'âge moyen est de 60 ans dans le Tako-médian ;
- l'âge moyen est de 30 ans dans la forme inversée.

Il ne peut toutefois pas s'agir du seul facteur favorisant. En effet, un autre point important à prendre en compte est la personnalité de ces patient(e)s en relation avec le stress. En cas de Tako-Tsubo, le pourcentage de patient(e)s présentant une personnalité anxieuse ou un état dépressif est supérieur à celui de la population n'ayant pas cette pathologie aiguë. Ainsi, une personnalité parfois "particulière", stressée, peut être un élément à prendre en compte dans la survenue de la maladie. Autre paramètre potentiel pouvant être un facteur déclenchant : la participation génétique. Nous ne savons pas encore s'il existe une susceptibilité génétique de la voie catécholergique dans la cardiomyopathie de Tako-Tsubo, raison pour laquelle nous venons de terminer l'étude TAKO-GENE, étude prospective multicentrique française sur ce sujet.

LE DOSSIER

Cœur et stress

Enfin, une question que l'on se pose toujours : peut-on mourir de peur ? Clairement, la réponse est oui. De manière très exceptionnelle, après un stress important, la présentation de la cardiomyopathie de Tako-Tsubo peut être un arrêt cardio-respiratoire. Un trouble du rythme ventriculaire est une complication possible de cette pathologie et peut ainsi se déclencher très précocement. Cependant, avant de retenir ce diagnostic, il convient d'éliminer les autres étiologies de mort subite, notamment la rupture de plaque coronaire.

Récidives

La cardiomyopathie de Tako-Tsubo est la dernière cardiomyopathie décrite et le devenir de ces patients n'est pas encore clairement établi. Dans un premier temps, il est essentiel de s'assurer de la récupération complète de la fonction contractile ventriculaire gauche, qui survient généralement à 1 mois ou, du moins, avant 3 mois. La réalisation d'une échocardiographie dans le suivi est essentielle pour confirmer le diagnostic de Tako-Tsubo. Enfin, il est actuellement établi que le taux de récurrence annuel est de l'ordre de 1 à 2 %. Certaines études récentes suggèrent que les bêtabloquants ne jouent pas de rôle dans la prévention de la récurrence, contrairement aux IEC. Cependant, aucune étude randomisée n'est à ce jour disponible pour confirmer ces études observationnelles.

Conclusion

La cardiomyopathie de Tako-Tsubo se définit par une dysfonction systolique ventriculaire gauche pathognomonique lorsque la prise en charge est très précoce. Un stress est retrouvé dans la majorité des cas (70 à 85 %). Ainsi, pour développer une cardiomyopathie de Tako-Tsubo, un facteur déclenchant, même minime ou anodin, est nécessaire. Toutefois, deux patients ayant le même stress ne développeront pas tous les deux cette maladie. Il existe, par conséquent, une susceptibilité personnelle, probablement multifactorielle. Concernant les taux de récurrence, les données de la littérature sont assez contradictoires et on estime que le taux annuel de récurrence est de l'ordre de 1 à 2 %.

Bibliographie

1. ELLIOTT P, ANDERSSON B, ARBUSTINI E *et al.* Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*, 2008;29:270-276.
2. MANSENCAL N, DUBOURG O. Cardiomyopathie de Tako-Tsubo. *Presse Med*, 2013;42:1050-1057.
3. PRASAD A, LERMAN A, RIHAL CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J*, 2008; 155:408-417.

4. PILGRIM TM, WYSS TR. Tako-Tsubo cardiomyopathy or transient left ventricular apical ballooning syndrome: A systematic review. *Int J Cardiol*, 2008;124:283-292.
5. MANSENCAL N, AUVERT B, N'GUETTA R *et al.* Prospective assessment of incidence of Tako-Tsubo cardiomyopathy in a very large urban agglomeration. *Int J Cardiol*, 2013;168:2791-2795.
6. WITTSTEIN IS, THIEMANN DR, LIMA JA *et al.* Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med*, 2005;352:539-548.
7. TEMPLIN C, GHADRI JR, DIEKMANN J *et al.* Clinical Features and Outcomes of Tako-Tsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 2015;373:929-938.
8. MURAKAMI T, YOSHIKAWA T, MAEKAWA Y *et al.* Characterization of predictors of in-hospital cardiac complications of Tako-Tsubo cardiomyopathy: multi-center registry from Tokyo CCU Network. *J Cardiol*, 2014; 63:269-273.
9. SCHNEIDER B, ATHANASIADIS A, STÖLLBERGER C *et al.* Gender differences in the manifestation of Tako-Tsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol*, 2013;166:584-588.
10. GHADRI JR, RUSCHITZKA F, LÜSCHER TF *et al.* Tako-Tsubo cardiomyopathy: still much more to learn. *Heart*, 2014;100:1804-1812.
11. MARILES P. A comprehensive literature search: drugs as possible triggers of Tako-Tsubo cardiomyopathy. *Cur Clin Pharmacol*, 2011;6:1-11.

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

Prise en charge du stress en réadaptation cardiovasculaire

RÉSUMÉ : Les “stressés” sont légion dans les services de réadaptation cardiovasculaire. L’expression clinique des désordres psychologiques après un événement cardiovasculaire est protéiforme, allant d’une anxiété (attendue et compréhensible) à un véritable syndrome de stress post-traumatique, conséquences d’une remise en question du sens, des valeurs et des buts de vie. Ce stress altère non seulement la qualité de vie, mais est également susceptible d’aggraver le pronostic. Il doit donc être évalué en s’appuyant, en particulier, sur le questionnaire d’évaluation du stress psychosocial élaboré par la Société Européenne de Cardiologie (ESC). Sa prise en charge en service de réadaptation cardiovasculaire est toujours multimodale. Elle fait appel à des moyens non spécifiques (psychothérapie de soutien ou plutôt sociothérapie d’aide par l’ensemble des personnels de réadaptation, groupe de parole entre patients, exercice physique) et parfois à des traitements spécifiques (médicamenteux et psychothérapeutiques selon les possibilités du service).



→ **B. PIERRE**

Service de réadaptation cardiaque,
 centre IRIS, MARCY-L'ÉTOILE.
 Faculté de médecine Lyon Sud-
 Charles Mérieux, LYON.
 CA groupe GERS de la SFC.

In'est guère de patients bénéficiant d'un programme de réadaptation cardiovasculaire qui ne soient “stressés” au sens commun, et d'ailleurs ambigu, du terme, la confusion étant fréquente entre agent(s) stressant(s) et réaction(s) inappropriée(s), propre(s) à l'individu, face à ce(s) agent(s).

Si le stress psychosocial est dorénavant reconnu comme un facteur de risque cardiovasculaire majeur, tout particulièrement depuis la publication de l'étude INTERHEART, largement médiatisée (*Lancet*, 2004), la littérature foisonne de publications montrant qu'en retour, un événement ou un accident cardiovasculaire engendrent très fréquemment des désordres psychologiques de gravité variable. Selon certaines études de référence [1-7] :

- le syndrome dit d'épuisement (irritabilité, perte d'énergie, dépression de la thymie) touche 30 à 60 % des coronariens ;
- après un syndrome coronaire aigu (SCA), 20 % des patients souffrent de troubles psychiques ;

- 10 % des coronariens se sentent déprimés ;
- 50 % des insuffisants cardiaques présentent des épisodes dépressifs et/ou d'anxiété ;
- après un geste de revascularisation myocardique, on retrouve 60 % d'anxiété, 30 % de dépression et même 20 % de syndrome de stress post-traumatique (asthénie, cauchemars, conduites d'évitement, *flash-back*) ;
- le risque relatif de suicide dans le mois suivant un SCA, que le patient ait ou non un passé psychiatrique, avoisine 3.

Consciemment ou non, l'événement cardiovasculaire conduisant un patient en réadaptation cardiovasculaire aura un effet perturbateur sur le sens, les valeurs et les buts de vie, pouvant occasionner une remise en question, à la recherche de moyens d'adaptation et conduisant à de nouveaux buts de vie. La persistance des désordres psychologiques, conséquences de l'événement cardiovasculaire, sera cause non seulement d'une altération de la qualité de vie, mais aussi

LE DOSSIER

Cœur et stress

potentiellement d'une détérioration du pronostic cardiovasculaire. La persistance d'un syndrome de stress post-traumatique, 1 à 3 ans après un SCA, double le risque de récurrence [8].

Aussi, face à toutes ces preuves accumulées, l'ESC a-t-elle produit des recommandations en 2012, invitant les cardiologues à détecter, et à prendre en charge le stress et les facteurs psychosociaux [9]. Une fois la pathologie cardiovasculaire constituée, le service de réadaptation paraît, à l'évidence, le lieu le mieux adapté à la prise en charge de ses conséquences psychologiques. En effet, cette prise en charge ne pourra être qu'ébauchée lors de l'hospitalisation (de plus en plus courte) contemporaine de la phase aiguë ; le suivi par le médecin et le cardiologue traitants ne pouvant qu'appuyer, encourager, tenter de pérenniser le travail précédemment entrepris en service spécialisé de réadaptation cardiovasculaire. La prise en compte et la gestion du stress, des désordres psychologiques des patients font partie intégrante des missions que s'assignent les cardiologues-réadaptateurs dans une démarche globale, positive et pluridisciplinaire, en étant vigilants pour deux catégories de population particulièrement touchées : les femmes et les jeunes.

Stratégie de gestion du stress

La mise en place d'une stratégie de gestion du stress passe tout d'abord par une bonne évaluation individuelle avant l'utilisation de moyens appropriés.

Il est vrai que le stress est de prime abord plus difficile à évaluer et à quantifier que la hauteur du LDL-cholestérol, de la pression artérielle ou que le nombre de paquets/années chez le fumeur. Les études classiques de "stress objectif" sont certainement moins pertinentes que les échelles de "stress subjectif". L'écoute de chacun des membres de

l'équipe soignante de réadaptation sera, à ce sujet, d'un grand intérêt, les patients se confiant différemment au médecin, à l'infirmière, au psychologue, au kinésithérapeute, à l'aide-soignant hospitalier (ASH)...

Il existe de nombreux questionnaires (tous imparfaits) d'évaluation de l'anxiété et de la dépression (HAD en version complète ou courte, SF-36, Cohen, Spielberger, PHQ-9, PHQ-2...). Cependant, le questionnaire d'évaluation du stress psychosocial élaboré par l'ESC dans ses dernières recommandations de prévention [9], comportant 7 rubriques et 15 questions, est court, simple d'utilisation et mérite d'être utilisé préférentiellement (**tableau I**). Toutes ces échelles n'ont, bien sûr, qu'une valeur indicative, relative, méritant d'être affinée, précisée et discutée en équipe.

Pour les patients appelés à reprendre leur activité professionnelle (un des marqueurs de "guérison"), il conviendra d'évaluer le poste de travail, l'atmosphère au sein de l'entreprise, le désir, mais aussi le stress de la reprise (para-

mètres fondamentaux quant au pronostic de reprise professionnelle).

L'évaluation des buts et des valeurs de vie est fondamentale. Trois questions simples peuvent être posées :

- en quoi votre pathologie cardiovasculaire perturbe-t-elle les fondamentaux de votre vie ?
- l'attitude de votre entourage depuis l'événement cardiovasculaire vous oblige-t-elle à modifier ce qui est fondamental pour vous, et en souffrez-vous ?
- l'attitude de votre milieu professionnel à votre égard depuis l'événement cardiovasculaire vous oblige-t-elle à modifier ce qui est fondamental pour vous, et en souffrez-vous ?

Enfin, l'évaluation sociale est non moins nécessaire : liens professionnels et amicaux, activités associatives. Quelles sont les relations de couple, avec les enfants, dans la fratrie ?

Les moyens d'action

Il ne s'agit pas de "psychiatriser" la réadaptation, même si, dans certains cas, le

Statut socio-économique	1. Quel est votre niveau d'études ? 2. Êtes-vous travailleur manuel ?
Stress familial et professionnel	1. Avez-vous une possibilité de contrôler votre demande de travail ? 2. Estimez-vous être normalement récompensé pour votre investissement au travail ? 3. Avez-vous des problèmes sérieux dans votre relation de couple ?
Isolement social	1. Vivez-vous seul ? 2. Avez-vous une personne à qui vous confier ?
Dépression	1. Vous sentez-vous triste, déprimé ou sans espoir ? 2. Avez-vous perdu de l'intérêt et du plaisir à vivre ?
Anxiété	1. Vous sentez-vous souvent nerveux, anxieux ou "à cran" ? 2. Êtes-vous souvent incapable de mettre fin ou de contrôler une préoccupation ?
Hostilité	1. Vous mettez-vous souvent en colère pour des choses banales ? 2. Êtes-vous souvent irrité par le comportement des autres ?
Personnalité de type D	1. Êtes-vous généralement, anxieux, dépressif ou irritable ? 2. Évitez-vous de partager vos idées et vos émotions avec les autres ?

TABLEAU I : Questionnaire d'évaluation du stress psychosocial adapté du modèle de l'ESC.

psychologue (voire le psychiatre) peut avoir une place essentielle dans la prise en charge multidisciplinaire. Il faut distinguer les moyens non spécifiques des traitements spécifiques.

1. Moyens non spécifiques

>>> Une psychothérapie dite de soutien, ou plutôt une sociothérapie d'aide, effectuée par l'ensemble des personnels auprès d'un patient stressé, perturbé, est évidemment fondamentale. Les différentes techniques rééducatives à elles seules ne peuvent suffire. L'écoute, le temps passé auprès du patient, une attitude "raisonnablement compassionnelle" de la part de chacun des membres du service de réadaptation sont un apport considérable. Les patients sont sensibles et rassurés s'il existe une bonne "atmosphère", une absence de conflit au sein de l'équipe soignante où chacun(e) apporte sa contribution, en prenant garde de ne pas délivrer de messages contradictoires.

>>> Les échanges entre patients dans les ateliers de rééducation à l'effort en groupes de niveau, d'âge, de pathologie, peuvent être précieux (ce sont parfois de véritables "groupes de parole" spontanés); à charge pour les soignants de repérer de possibles déviances délétères dans les propos de tel ou tel.

>>> L'exercice physique, le réentraînement à l'effort (pilier majeur de la prise en charge en réadaptation cardiovasculaire) ont un rôle clé dans la gestion du stress psychosocial. Sans être la drogue miracle, l'exercice physique est sans doute le "médicament" le plus puissant dans l'arsenal thérapeutique du cardiologue. Il engendre de nombreuses réactions biophysiologicals et permet une réduction de la réponse au stress mental, une baisse de la sécrétion et de la sensibilité à l'adrénaline, une augmentation de l'activité parasympathique (véritable antidote au stress), une amélioration de la sécrétion de facteurs de croissance, de

la neurogenèse au niveau de certaines zones du "cerveau émotionnel" (hippocampe), source d'une amélioration de la thymie, d'une réduction du stress post-traumatique et du stress chronique. L'exercice physique devra donc être prescrit sans exception, en tenant compte d'éventuelles restrictions liées à la pathologie cardiaque elle-même ou à des comorbidités, non seulement pendant la phase 2 de la réadaptation mais au-delà et à jamais (grand défi de la prévention secondaire, qu'elle soit psychologique ou cardiologique!).

2. Les traitements spécifiques

>>> Les traitements médicamenteux (anxiolytiques, antidépresseurs), très prisés des Français, ne peuvent être qu'un complément s'intégrant dans la prise en charge globale. Ils doivent être prescrits de façon non systématique, pour une durée la plus brève possible. En effet, il n'existe aucune étude prouvant la réduction du surrisque cardiovasculaire et de mortalité dû au stress, à l'anxiété, à la dépression, par leur utilisation. Le risque de dépendance doit, bien sûr, toujours être pris en compte.

>>> Les prises en charge psychothérapeutiques sont du ressort du psychologue, dont la présence est nécessaire dans un service de réadaptation selon les recommandations de la SFC de 2012 [10], et doivent être déterminées après un entretien individuel et en fonction des possibilités du service. Le temps de la réadaptation étant court, un relais pourra parfois être proposé par des praticiens de ville.

Cette prise en charge peut être collective: groupes de parole, relaxation psychocorporelle (training autogène de Schultz, relaxation progressive de Jacobson), techniques de maîtrise de la respiration (dont celles utilisant la cohérence cardiaque). La sophrologie effectuée par un professionnel formé peut parfois être dispensée en groupe, de même que

les techniques de méditation en pleine conscience (programmes MBSR ou MBCT).

Les techniques cognitives et comportementales ne s'attaquent pas aux causes du stress, mais permettent la mise en place de réactions comportementales plus adaptées dans un contexte de stress, en améliorant l'estime de soi.

L'EMDR (*eye movement desensitization and reprocessing*), à disposition depuis 1987, est le traitement de choix des syndromes de stress post-traumatique, efficace dans 70 % des cas. Le thérapeute spécialisé fait revivre au patient l'événement traumatisant en le faisant accompagner de mouvements oculaires spécifiques.

L'hypnose peut parfois être utilisée, en particulier dans les sevrages tabagiques difficiles chez des patients très stressés.

La prise en charge du stress en service de réadaptation cardiovasculaire, aussi délicate, plurifactorielle et imparfaite qu'elle puisse paraître, est un impératif, validé par de nombreuses publications et méta-analyses. Il s'agit d'une véritable "poly-pill non pharmacologique", réduisant non seulement la souffrance psychique, le niveau de risque cardiovasculaire global mais améliorant aussi la qualité de vie, l'observance, certains paramètres métaboliques et permettant, *in fine*, de réduire significativement la morbi-mortalité et les coûts de santé [11, 12].

Bibliographie

1. KOP WJ, APPELS AP, MENDES DE LEON CF *et al.* The relationship between severity of coronary artery disease and vital exhaustion. *J Psychosom Res*, 1996;40:397-405.
2. STRIKE PC, STEPTOE A. Psychosocial factors in the development of coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis*, 2004;46:337-347.
3. RUTLEDGE T, REIS VA, LINKE SE *et al.* Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardio*, 2006;48:1527-1537.

LE DOSSIER

Cœur et stress

4. STOLL C, SCHELLING G, GOETZ AE *et al.* Health-related quality of life and post-traumatic stress disorder in patients after cardiac surgery and intensive care treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2000;120:505-512.
5. RYMASZEWSKA J, KIEJNA A, HADRYŚ T. Depression and anxiety in coronary artery bypass grafting patients. *Eur Psychiatry*, 2003;18:155-160.
6. SCHELLING G, KILGER E, ROOZENDAAL B *et al.* Stress doses of hydrocortisone, traumatic memories, and symptoms of posttraumatic stress disorder in patients after cardiac surgery: a randomized study. *Biol Psychiatry*, 2004;55:627-633.
7. LARSEN KK, AGERBO E, CHRISTENSEN B *et al.* Myocardial infarction and risk of suicide: a population-based case-control study. *Circulation*, 2010;122:2388-2393.
8. SHEMESH E, YEHUDA R, MILO O *et al.* Posttraumatic stress, nonadherence, and adverse outcome in survivors of a myocardial infarction. *Psychosom Med*, 2004;66:521-526.
9. PERK J, DE BACKER G, GOHLKE H *et al.* European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*, 2012;33:1635-1701.
10. PAVY B, ILIOU MC, VERGÈS-PATOIS B *et al.* French Society of Cardiology guidelines for cardiac rehabilitation in adults. *Arch Cardiovasc Dis*, 2012;105:309-328.
11. PIERRE B, HOUPPE JP, CHAMOIX A *et al.* Cœur et travail. Éd. Frison-Roche, Paris, 2013;137-172.
12. HOUPPE JP. Prendre soin de son cœur. Introduction à la psychocardiologie. Éd. Dunod, Paris, 2015.

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

Praluent

Sanofi et Regeneron Pharmaceuticals annoncent que la Commission européenne (CE) a délivré une autorisation de mise sur le marché à Praluent (alirocumab) dans le traitement de l'hypercholestérolémie caractérisée par un taux élevé de LDL. Praluent est proposé dans un stylo prérempli à dose unique (75 ou 150 mg) que les patients s'auto-administrent en injection unique de 1 mL une fois toutes les deux semaines.

La CE a approuvé Praluent dans le traitement de l'hypercholestérolémie primitive ou de la dyslipidémie mixte de l'adulte en complément d'un régime alimentaire :

- en association avec une statine, ou avec une statine combinée à d'autres hypolipémiants chez les patients ne parvenant pas à atteindre leur objectif en matière de LDL-cholestérol avec une statine à la dose maximale tolérée ;
- en monothérapie ou en association avec d'autres hypolipémiants chez les patients intolérants aux statines ou présentant une contre-indication aux statines.

L'effet de Praluent sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas encore été évalué.

Cette AMM repose sur les données de 10 essais cliniques pivots de phase III faisant partie du programme ODYSSEY, dont cinq étaient *versus* placebo et cinq *versus* ézétimibe. Les données montrent des réductions uniformes et robustes du taux de LDL-cholestérol chez les patients traités par Praluent comparativement au placebo ou à l'ézétimibe, en complément d'un traitement standard qui incluait des statines à la dose maximale tolérée.

Ce médicament est soumis à une surveillance supplémentaire. Cela permettra l'identification rapide de tout problème de sécurité. Les professionnels de santé sont invités à rapporter toute réaction indésirable suspecte.

J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires Sanofi et Regeneron Pharmaceuticals.

LE DOSSIER

Cœur et stress

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Les concepts liés au stress à l'usage du cardiologue

- ↳ Malgré sa large utilisation, la notion de stress n'a pas de définition consensuelle.
- ↳ Selon le type de stress considéré, les répercussions sur la santé sont potentiellement différentes.
- ↳ Le stress professionnel a montré de façon robuste son impact sur le risque cardiovasculaire.
- ↳ L'importance de facteurs modérateurs, qui peuvent interagir pour minimiser ou, au contraire, accentuer l'effet du stress, ne doit pas être négligée.

Stress et pathologie cardiovasculaire

- ↳ Le stress est un facteur de risque de maladie coronaire, mais aussi d'athérome périphérique, en particulier carotidien, de survenue de troubles du rythme auriculaire et ventriculaire, de mort subite, de pathologie thromboembolique et de déstabilisation de l'insuffisance cardiaque.
- ↳ Le stress secondaire à la survenue de la maladie cardiaque est un facteur d'aggravation et de récurrence.
- ↳ À toutes les étapes du diagnostic et du traitement, le patient peut être soumis à de multiples stress qui risquent de le déstabiliser.
- ↳ Les cardiologues doivent être sensibles aux aspects psychosociaux de la cardiologie et il est souhaitable qu'une équipe multidisciplinaire réalise l'évaluation et la prise en charge, comme l'a recommandé et rappelé l'ESC en 2012 et 2015.

Tako-Tsubo : rôle du stress aigu dans son déclenchement et ses récurrences

- ↳ Le Tako-Tsubo est une cardiomyopathie réversible.
- ↳ Un stress, même minime, peut induire une cardiomyopathie de Tako-Tsubo.
- ↳ Les deux principaux types de stress provoquant un Tako-Tsubo sont les stress physiques et les stress émotionnels.
- ↳ Il existe une probable susceptibilité personnelle multifactorielle à cette cardiomyopathie.

Prise en charge du stress en réadaptation cardiovasculaire

- ↳ Il faut savoir ne pas attribuer systématiquement une symptomatologie non spécifique (asthénie, perte d'énergie...) à la pathologie cardiovasculaire ou à une iatrogénie.
- ↳ Les services de réadaptation cardiovasculaire sont idéalement placés pour initier et mettre en place un traitement dans une démarche globale, positive et multidisciplinaire.
- ↳ Le réentraînement à l'effort a fait la preuve de son efficacité par les nombreuses réactions biophysiques qu'il provoque; en revanche, les médicaments psychotropes n'ont jamais fait la preuve de leur efficacité au plan pronostique.

REVUES GÉNÉRALES

Insuffisance cardiaque

Le rôle clé du cardiologue dans la période vulnérable du patient insuffisant cardiaque

RÉSUMÉ : En augmentation constante, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque représentent un enjeu majeur, tant à l'échelon individuel pour le patient qu'en termes de santé publique. Plus de la moitié des hospitalisations sont en fait des réhospitalisations. Elles sont associées à un risque important de décès, en particulier le premier mois suivant la sortie du patient.

Devant ce constat inquiétant, plusieurs explications sont évoquées : patient non stabilisé, existence de comorbidités, traitement insuffisamment optimisé, défaut de surveillance précoce, notamment pour les patients à plus haut risque.

Des solutions sont proposées pour améliorer la situation particulièrement délicate de la "phase vulnérable" qu'est la période de périhospitalisation. C'est l'association synergique de ces différentes propositions qui pourra permettre d'infléchir la courbe inquiétante des hospitalisations pour insuffisance cardiaque.



→ F. BEAUVAIS
Service de Cardiologie,
Hôpital Lariboisière, PARIS.

L'hospitalisation : une étape décisive dans la vie de l'insuffisance cardiaque

D'après la communication du Pr Nicolas Lamblin (Lille).

Les hospitalisations pour insuffisance cardiaque représentent aujourd'hui un véritable enjeu de santé publique. En dix ans, leur nombre est passé de 130 000 à 160 000, soit une augmentation de 23 % [1]. Dans le registre OFICA [2], ces hospitalisations concernent, dans 72 % des cas, un patient insuffisant cardiaque connu, déjà hospitalisé ou non.

La première hospitalisation d'un patient pour insuffisance cardiaque marque souvent le début d'une longue histoire, avec une succession d'épisodes de décompensation aiguë. En termes pronostiques, cette première hospitalisation est un tournant dans la vie du patient, avec un taux de survie

évalué à 30 % à 5 ans [3] et un risque de décès particulièrement important dans les premières semaines [4], d'où le terme de "période vulnérable". La mortalité précoce à 30 jours est évaluée à près de 15 % dans certaines études et n'a quasiment pas été modifiée en 20 ans, malgré tous nos traitements [5]. Avec le temps, le risque de décès décroît : d'un facteur 6 le premier mois (**fig. 1**), il passe à 2 à 24 mois [6]. Parmi les différentes causes de décès (aggravation de l'insuffisance cardiaque, mort subite, décès cardiovasculaires et décès non cardiovasculaires), la première année, l'étiologie la plus fréquente est l'aggravation de l'insuffisance cardiaque devant la mort subite [7, 8].

Le taux de nouveaux passages aux urgences et/ou de réhospitalisations est également majeur les 100 premiers jours [9] et chaque nouvelle réhospitalisation

est associée à un risque important de décès [10] (fig. 2).

La recherche de comorbidités doit faire l'objet d'une enquête minutieuse, car elles sont fréquemment associées au risque de décès et de réhospitalisation. Les comorbidités les plus fréquemment retrouvées sont l'insuffisance rénale, l'anémie, le diabète, la bronchopathie

chronique ou l'accident vasculaire cérébral [11].

L'hospitalisation pour insuffisance cardiaque est une opportunité pour optimiser le traitement. Toutes les classes thérapeutiques sont concernées [11], même si cela semble moins clair pour les patients insuffisants cardiaques à fonction systolique préservée [2].

Prise en charge des patients insuffisants cardiaques : cibler la période vulnérable

D'après la communication du Pr Michel Galinier (Toulouse).

Les données récentes du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) [12] et de la CNAM [13] confirment l'enjeu de santé publique des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, avec un coût d'environ 1 milliard d'euros. L'âge moyen des patients concernés est de 79 ans, avec une durée moyenne d'hospitalisation comprise entre 9 et 13 jours.

Le risque pronostique pourrait être évalué durant l'hospitalisation grâce à différents biomarqueurs cardiaques, rénaux et hépatiques. Metra *et al.* ont montré que la cinétique de décroissance de biomarqueurs tels que le BNP et la troponine, entre l'arrivée aux urgences et le deuxième jour, étaient de puissants marqueurs pronostiques [14]. Plus tard, au cours de la première semaine qui suit l'hospitalisation, les principaux facteurs prédictifs de réhospitalisation sont les marqueurs de la rétention sodée résiduelle : taux de BNP, œdèmes périphériques, râles crépitants et prise de poids [5, 15].

À court terme, les étapes de prévention de la réhospitalisation passent par la sécurisation du retour à domicile et un suivi rapproché, dont les objectifs sont de détecter précocement les symptômes et les signes d'aggravation afin d'ajuster la thérapeutique au plus tôt. Malheureusement, aujourd'hui en France, 14 % des patients ne consultent pas leur médecin généraliste et 66 % leur cardiologue dans les deux mois qui suivent l'hospitalisation. Et pourtant, un suivi précoce, dès la première semaine après la sortie de l'hôpital, est associé à une diminution significative des réhospitalisations [16].

À plus long terme, les programmes de visite à domicile ou de support téléphonique structuré, la télésurveillance,

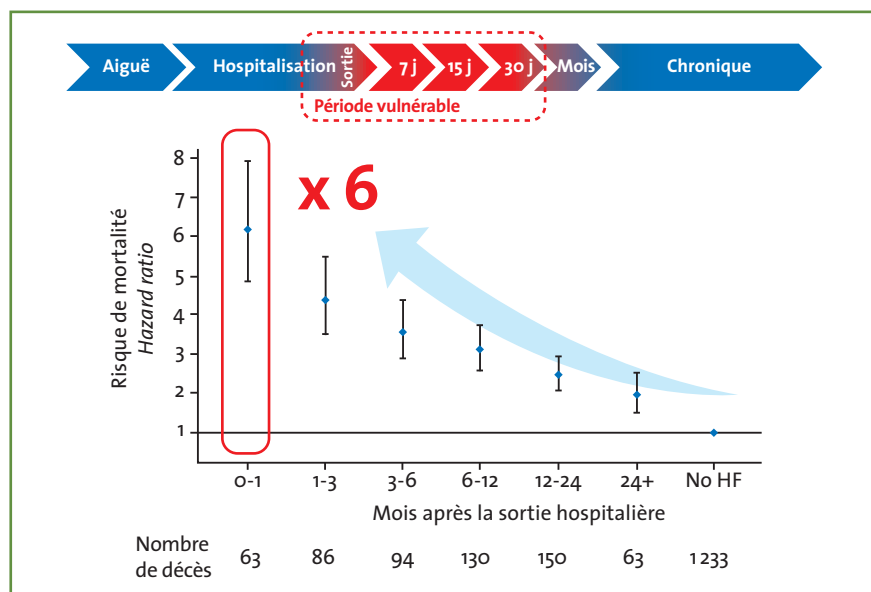


Fig. 1: Le risque de mortalité est 6 fois plus élevé au cours du premier mois (CHARM: Solomon SD *et al.* *Circulation*, 2007).

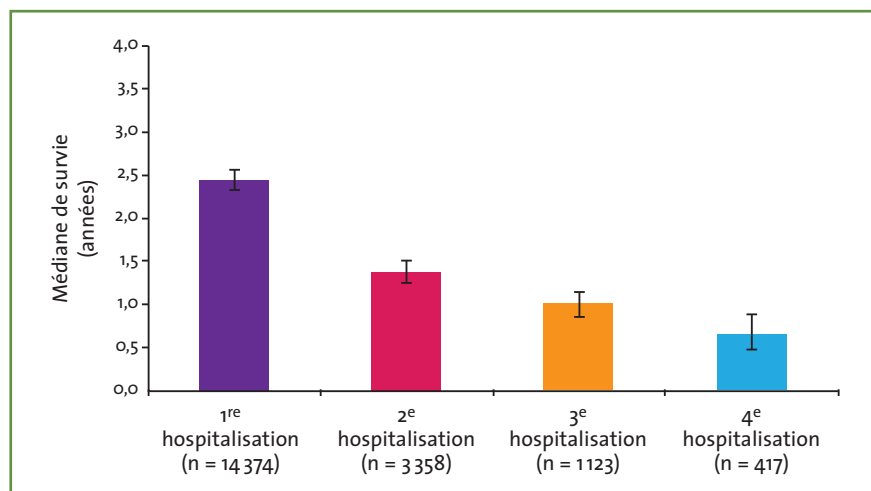


Fig. 2: Médiane de survie après chaque hospitalisation pour insuffisance cardiaque. (D'après Setoguchi S *et al.* *Am Heart J*, 2007).

REVUES GÉNÉRALES

Insuffisance cardiaque

les cliniques d'insuffisance cardiaque sont des solutions très intéressantes quand elles sont accessibles [17]. La télésurveillance apporte des éléments technologiques de surveillance tels que l'ECG ou l'impédancemétrie, et le suivi téléphonique permet une participation active du patient à sa prise en charge et un rapport humain difficilement remplaçable. Une méta-analyse, portant sur 6 317 patients et évaluant les effets d'un support téléphonique structuré et de la télésurveillance dans les suites d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque aiguë, a montré un impact positif sur les réhospitalisations pour insuffisance cardiaque [18].

L'étude OSICAT en cours (29 centres investigateurs et 870 patients attendus) intègre ces deux méthodes grâce à une équipe d'infirmières spécialisées et à l'outil de télécardiologie Cordiva (automesures du patient et boîtier communiquant avec un algorithme générant automatiquement des alarmes). Une gestion quotidienne des alertes avec transmission aux médecins généralistes et aux cardiologues référents est effectuée, et un accompagnement éducatif personnalisé est réalisé toutes les trois semaines par un appel de l'infirmière. L'impact sur l'observance thérapeutique et les réhospitalisations sera évalué, mais les résultats du programme Cordiva, mis en place en Allemagne, sont déjà très encourageants : après un an de télésurveillance et d'accompagnement téléphonique, on observe, en effet, une diminution de 44 % du taux de réhospitalisations !

En marge de ces programmes, il est également intéressant de noter le développement d'outils tels que Happli'CŒUR, une application Smartphone d'information (régime, exercice) et de suivi dédiée à l'insuffisance cardiaque.

Toutes ces interventions vont permettre une éducation thérapeutique "coachée" et une surveillance des principaux paramètres cliniques. Au-delà des

signes congestifs, il est indispensable de contrôler la fréquence cardiaque ; chaque augmentation de 5 battements majeure, en effet, le risque de mortalité de 12,5 % dans l'étude EVEREST [19] et de 16 % dans l'étude SHIFT [20].

Enfin, il est important de souligner que, quel que soit le mode de surveillance choisi, la prise en charge des patients doit être multidisciplinaire et faire appel aux différents professionnels de santé : le médecin généraliste et le cardiologue, bien sûr, mais aussi l'infirmière libérale, le pharmacien et, quand cela s'avère nécessaire, d'autres spécialistes (pneumologue, néphrologue, gériatre...).

Quelles options thérapeutiques pendant cette période vulnérable ?

D'après la communication du Pr Alain Cohen-Solal (Paris).

Comme le préconisent les recommandations européennes [21], le traitement médicamenteux optimal doit comporter, dans tous les cas, une quadrithérapie associant IEC/sartans, bêtabloquants, diurétiques et antagonistes des récep-

teurs aux minéralocorticoïdes (AMR), aux doses maximales tolérées.

Le traitement bêtabloquant reste incontournable. Il est le traitement de la prévention de la mort subite ou par décompensation hémodynamique même si, dans les premières semaines après l'hospitalisation, le bénéfice passe surtout par le premier mécanisme (étude CIBIS III) [22]. Même à faible dose, les bêtabloquants doivent être impérativement prescrits ("un peu de bêtabloquant vaut mieux que pas de bêtabloquant du tout") et les doses progressivement majorées, surtout si la fréquence cardiaque reste élevée (supérieure à 80 batt./min). En effet, comme l'a montré, entre autres, le registre OFICA [2], plus la fréquence cardiaque reste élevée, moins bon sera le pronostic.

Chez les patients gardant une fréquence cardiaque élevée (> 75 batt./min), l'ivabradine est efficace sur la prévention des hospitalisations et des décès par aggravation de l'insuffisance cardiaque dès les premières semaines d'introduction du traitement : - 17 % sur le risque de décès cardiovasculaire et - 30 % sur le risque de réhospitalisation pour insuffisance

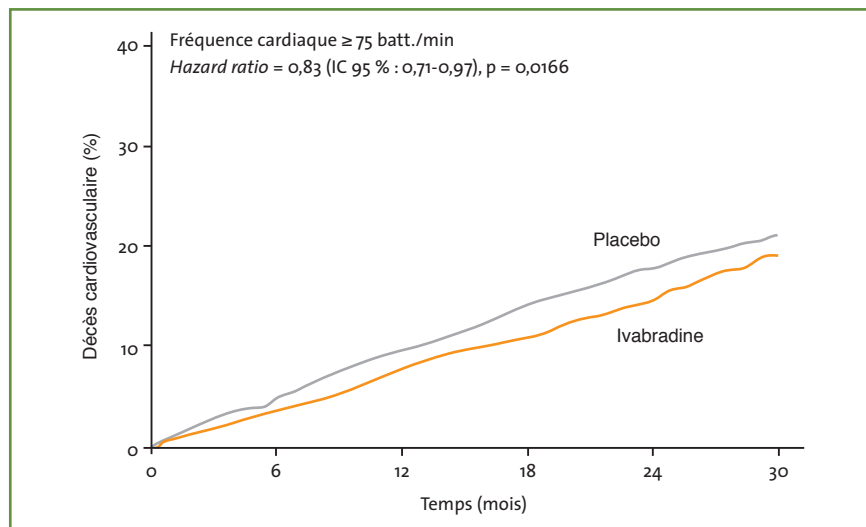


FIG. 3 : L'ivabradine réduit la mortalité CV dès les premières semaines de traitement. (D'après Böhm M et al. Clin Res Cardiol, 2012).

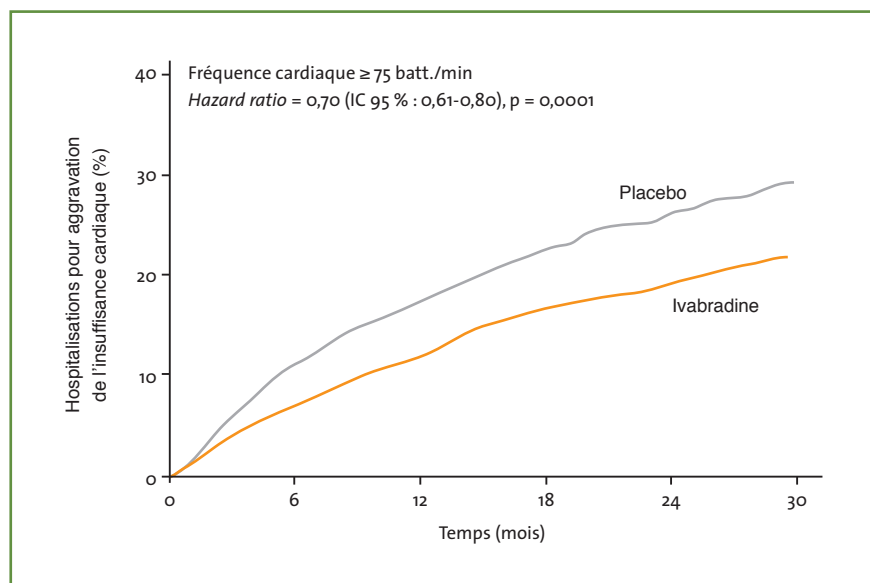


Fig. 4 : L'ivabradine réduit les hospitalisations pour insuffisance cardiaque dès les premières semaines de traitement. (D'après Böhm M *et al. Clin Res Cardiol*, 2012).

cardiaque (**fig. 3 et 4**) [23]. Le bénéfice des bêtabloquants sur les réhospitalisations précoces est d'ailleurs moins bien démontré [24]. Ces bénéfices de l'ivabradine s'expliquent par une amélioration de la relation force-fréquence due à un ralentissement de la fréquence cardiaque associée à l'absence d'effet inotrope négatif. Autrement dit, le cœur retrouve ainsi une éjection ventriculaire satisfaisante.

De plus, la prescription d'ivabradine est souhaitable si l'introduction ou la majoration des doses de bêtabloquants est impossible du fait, par exemple, d'une mauvaise tolérance hémodynamique (chute de pression artérielle ou réapparition de signes congestifs). En effet, l'absence d'effet hémodynamique délétère de l'ivabradine, malgré la baisse de la fréquence cardiaque [25], est un argument intéressant, particulièrement chez les patients les plus précaires sur le plan hémodynamique. Il semblerait enfin que l'association de l'ivabradine au traitement bêtabloquant puisse également être intéressante car elle permettrait paradoxalement d'atteindre plus

rapidement des doses de bêtabloquants plus élevées [26].

D'autres traitements peuvent être éventuellement discutés, mais le traitement optimal de tout patient insuffisant cardiaque repose avant tout sur le blocage neurohormonal et le ralentissement de la fréquence cardiaque.

Bibliographie

- PEREL C, CHIN F, TUPPIN P *et al.* Taux de patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque en 2008 et évolutions en 2002-2008, France : tendances 2002-2008. *Bull Epidémiol Hebd*, 2012;41:466-470.
- LOGEART D, ISNARD R, RESCHE-RIGON M *et al.* Current aspects of the spectrum of acute heart failure syndromes in a real-life setting: the OFICA study. *Eur J Heart Fail*, 2013;15:465-476.
- STEWART S, MACINTYRE K, HOLE DJ *et al.* More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2001;3: 315-322.
- TRIBOUILLOY C, BUICIUC O, RUSINARU D *et al.* Long-term outcome after a first episode of heart failure. A prospective 7-year study. *Int J Cardiol*, 2010;140:309-314.
- GHEORGHIADIS M, VADUGANATHAN M, FONAROW GC *et al.* Rehospitalization for heart failure: problems and perspectives. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 61:391-403.
- SOLOMON SD, DOBSON J, POCKOCK S *et al.* Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 2007;116:1482-1487.
- O'CONNOR CM, MILLER AB, BLAIR JE *et al.* Causes of death and rehospitalization in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction: results from Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) program. *Am Heart J*, 2010; 159:841-849.
- FONAROW GC, STOUGH WG, ABRAHAM WT *et al.* Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2007;50:768-777.
- EZEKOWITZ J, BAKAL JA, KAUL P *et al.* Acute heart failure in the emergency department: short and long-term outcomes of elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2008;10:308-314.
- SETOGUCHI S, STEVENSON LW, SCHNEEWEISS S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J*, 2007;154: 260-266.
- MAGGIONI AP, ANKER SD, DAHLSTRÖM U *et al.* Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*, 2013;15:1173-1184.
- GALINIER M, PATHAK A. L'insuffisance cardiaque en France, un problème de santé publique. *Concours Médical*, 2013; 135:443-447.
- GALINIER M. Le patient insuffisant cardiaque : un patient à haut risque à très court terme. CNAM, Point de repère 2012, n°38.
- METRA M, COTTER G, DAVISON BA *et al.* Effect of serelaxin on cardiac, renal, and hepatic biomarkers in the Relaxin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) development program: correlation with outcomes. *J Am Coll Cardiol*, 2013;61:196-206.
- BLAIR JE, KHAN S, KONSTAM MA *et al.* Weight changes after hospitalization for worsening heart failure and subsequent re-hospitalization and mortality in the EVEREST trial. *Eur Heart J*, 2009;30: 1666-1673.
- HERNANDEZ AF, GREINER MA, FONAROW GC *et al.* Relationship between early physician follow-up and 30-day readmission among Medicare beneficiaries hospitalized for heart failure. *JAMA*, 2010;303:1716-1722.

REVUES GÉNÉRALES

Insuffisance cardiaque

17. FELTNER C, JONES CD, CENÉ CW *et al.* Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2014;160:774-784.
18. PANDOR A, GOMERSALL T, STEVENS JW *et al.* Remote monitoring after recent hospital discharge in patients with heart failure: a systematic review and network meta-analysis. *Heart*, 2013;99:1717-1726.
19. GREENE SJ, VADUGANATHAN M, WILCOX JE *et al.* The prognostic significance of heart rate in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction in sinus rhythm: insights from the EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Outcome Study With Tolvaptan) trial. *JACC Heart Fail*, 2013;1:488-496.
20. SWEDBERG K, KOMAJDA M, BÖHM M *et al.* Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 2010;376: 875-885.
21. TAYLOR J. The 2012 ESC Guidelines on Heart Failure. *Eur Heart J*, 2012;33: 1703-1704.
22. WILLENHEIMER R, VAN VELDHIJSEN DJ, SILKE B *et al.* Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation*, 2005;112: 2426-2435.
23. BÖHM M, BORER J, FORD I *et al.* Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol*, 2013;102:11-22.
24. BHATIA V, BAJAJ NS, SANAM K *et al.* Beta-blocker Use and 30-day All-cause Readmission in Medicare Beneficiaries with Systolic Heart Failure. *Am J Med*, 2015;128:715-721.
25. DE FERRARI GM, MAZZUERO A, AGNESINA L *et al.* Favourable effects of heart rate reduction with intravenous administration of ivabradine in patients with advanced heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2008; 10:550-555.
26. BAGRIY AE, SCHUKINA EV, SAMOILOVA OV *et al.* Addition of ivabradine to β -blocker improves exercise capacity in systolic heart failure patients in a prospective, open-label study. *Adv Ther*, 2015;32: 108-119.

Journées Françaises de l'Insuffisance Cardiaque – Nancy 17 septembre 2015

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

réalités

CARDIOLOGIQUES

oui, je m'abonne à *Réalités Cardiologiques*

Médecin: 1 an: 60 € 2 ans: 95 €

Étudiant/Interne: 1 an: 50 € 2 ans: 70 €
(joindre un justificatif)

Étranger: 1 an: 80 € 2 ans: 120 €
(DOM-TOM compris)

Bulletin à retourner à: Performances Médicales
91, avenue de la République – 75011 Paris
Déductible des frais professionnels



[Bulletin d'abonnement]

Nom:

Prénom:

Adresse:

Ville/Code postal:

E-mail:

■ Règlement

Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

Par carte bancaire n° _____
(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration: _____ Cryptogramme: _____

Signature: _____

Immunité et athérosclérose coronaire

RÉSUMÉ : En 50 ans, la mortalité cardiovasculaire a reculé malgré l'augmentation de l'espérance de vie. Une prouesse liée à l'identification des facteurs de risque, et à la mise au point de médicaments et de traitements chirurgicaux efficaces. Mais il est encore nécessaire de progresser dans la compréhension des mécanismes de l'athérosclérose pour envisager de nouvelles approches thérapeutiques.

Dans les vaisseaux, les plaques d'athérosclérose se constituent à partir du dépôt de cholestérol, transporté par les LDL (LDL en anglais, pour *low-density lipoprotein*), qui s'accumule sous l'endothélium. Les LDL sont perçues comme des agresseurs par le système immunitaire qui, comme dans les maladies auto-immunes, va déclencher une réaction de défense de type inflammatoire au niveau de la plaque d'athérome, dans laquelle interviennent les monocytes/macrophages et les lymphocytes T. Si l'inflammation locale est très importante – ce qui varie d'un individu à l'autre selon le profil génétique – le risque est que la plaque grossisse, qu'elle se rompe et libère son contenu, provoquant la formation d'un thrombus artériel.



→ A. TEDGUI
PARCC-Inserm U970,
Hôpital européen Georges-Pompidou,
PARIS.

L'athérosclérose est une maladie progressive, qui débute durant l'enfance, mais dont les manifestations cliniques apparaissent généralement à l'âge adulte. Elle se caractérise par l'accumulation de cholestérol dans la paroi artérielle. Dans les vaisseaux, essentiellement ceux de gros calibre, les plaques d'athérosclérose – on parle aussi d'athérome – se constituent à partir du dépôt de cholestérol qui s'accumule sous l'endothélium, la couche de cellules qui recouvre leur paroi et forme l'interface avec le sang circulant. Imperméable aux grosses molécules, l'endothélium ne laisse en principe passer que les ions (calcium, sodium, potassium...) et les très petites molécules. Mais, sous l'effet de la pression sanguine, les lipoprotéines de faible densité, ces complexes moléculaires qui transportent le "mauvais cholestérol" (voir ci-dessous) dans le sang, du foie vers les tissus, parviennent à franchir cette barrière. Cette accumulation de LDL va progressivement entraîner la formation de plaques dans la paroi même des artères et déclencher une réaction inflammatoire aux

conséquences néfastes. Les premières lésions d'athérosclérose peuvent être retrouvées chez de jeunes enfants sous une forme appelée *strie lipidique*, tandis que les lésions plus avancées, les plaques fibreuses, apparaissent chez l'adulte et progressent avec l'âge. La paroi du vaisseau se sclérose et s'ulcère progressivement, provoquant des événements cliniques tels que l'infarctus du myocarde.

L'athérosclérose est clairement associée au mode de vie de type occidental, la sédentarité et l'alimentation riche en matières grasses qui prédominent étant en cause. Cependant, elle n'est pas seulement une maladie des temps modernes puisque les analyses morphologiques recueillies au début du XX^e siècle sur des momies égyptiennes de pharaons, datées de – 3 500 ans, retrouvaient déjà des lésions d'athérosclérose. Les premières descriptions précises de l'athérosclérose datent de la seconde moitié du XIX^e siècle, mais ce n'est qu'en 1904 que l'Allemand Felix Marchand propose cette appellation (*Atherosklerose*) pour

REVUES GÉNÉRALES

Coronaires

souligner les deux composants essentiels de la lésion : lésion molle comme une bouillie à l'intérieur (*athera* signifiant "bouillie de farine ou de gruau" en grec ancien) et structure sclérosée, dure et cassante, à l'extérieur (de *skleros*, "dur" en grec). Toutefois, les premières descriptions cliniques de maladies cardiovasculaires d'origine athéromateuse (respectivement la mort subite d'origine cardiaque et une forme typique de la claudication intermittente) remontent à Hippocrate (469-377 ans av. J.-C.) et Érasistrate (304-250 ans av. J.-C.). En 1768, Nicolas-François Rougnon (1727-1799) et William Heberden (1710-1801) décrivent le tableau clinique de l'angine de poitrine (*angina pectoris*) comme "un syndrome caractérisé par des crises paroxystiques de douleurs violentes, apparaissant brusquement vers la partie moyenne du sternum ou la région précordiale, et accompagnées d'une angoisse poignante, avec sensation de mort imminente; presque toujours la douleur s'irradie vers l'épaule et le membre supérieur gauches". En 1799, la sémiologie de l'angine de poitrine étant bien décrite, Caleb H. Parry (1755-1822) et Edward Jenner (1749-1823) suggèrent, puis le cardiologue Pierre Charles Edouard Potain (1825-1901) confirme, en 1880, que ce syndrome est bien en rapport avec un défaut d'apport sanguin aux artères coronaires.

Mécanismes de formation des plaques d'athérosclérose

Les plaques d'athérosclérose se forment dans des régions spécifiques de l'arbre vasculaire, là où le flux sanguin est perturbé ou ralenti, ce qui se traduit par des forces de frottement du sang anormales sur l'endothélium. Or, les contraintes mécaniques liées à l'écoulement du sang et à la pression conditionnent la morphologie et les différentes fonctions de l'endothélium. Dans une artère droite non branchée, un flux laminaire exerce une force de

frottement constante et tangentielle à l'endothélium (force de cisaillement laminaire), qui permet de maintenir les cellules endothéliales dans un phénotype anti-inflammatoire, antioxydant et antithrombotique. Mais, au niveau des courbures artérielles ou des embranchements, ce flux est perturbé, provoquant un changement phénotypique des cellules endothéliales et entraînant une "dysfonction endothéliale".

Le mécanisme de formation de la plaque d'athérosclérose fait intervenir de façon primordiale la réaction inflammatoire. Un ensemble de données, à la fois expérimentales (il existe de nombreux modèles animaux), anatomopathologiques et utilisant les nouveaux outils de la génomique, a permis d'établir sans conteste que l'athérosclérose est une maladie inflammatoire de la paroi artérielle. Parallèlement, de nombreuses études épidémiologiques, ayant fait récemment l'objet d'une méta-analyse portant sur près d'un million d'individus européens et nord-américains, ont démontré qu'il existait, pour chaque classe d'âge, une relation positive entre la concentration du cholestérol sanguin et le risque de faire un infarctus [1]. Il est à noter que cette relation est d'autant plus forte que l'on a affaire à des sujets plus jeunes. Intéressant également, la pente de la relation entre cholestérolémie et risque coronaire est beaucoup plus importante dans les pays à forte prévalence de coronaropathie et plus faible dans les pays à faible prévalence. Ainsi, un niveau donné de cholestérolémie totale (ou de LDL-C) ne peut être associé de façon universelle à un risque coronaire absolu; il dépend d'autres facteurs de risque et de facteurs géographiques intégrant les notions de facteurs génétiques et nutritionnels. Ce dernier point souligne le fait que la formation et la déstabilisation de la plaque d'athérosclérose sont guidées par de multiples facteurs, dont l'importance respective est variable et encore mal définie.

Rôle de l'immunité

L'inflammation est l'élément qui fait le lien entre l'hyperlipidémie et l'athérosclérose. C'est l'accumulation anormale de cholestérol dans la partie interne (l'intima) de la paroi qui déclenche l'inflammation. Dans des modèles d'athérosclérose expérimentale chez la souris, on observe toujours qu'après l'initiation d'un régime riche en matières grasses, des leucocytes (globules blancs, constitués de monocytes et de lymphocytes) s'attachent aux cellules endothéliales dans des endroits bien spécifiques de l'arbre artériel, là où, plus tard, apparaîtront les lésions d'athérosclérose. L'endothélium artériel normal résiste à l'attachement des leucocytes du sang. L'attachement des leucocytes à l'endothélium aux sites d'initiation de l'athérosclérose se fait *via* des molécules d'adhérence que les cellules endothéliales se mettent à exprimer sous l'effet du cholestérol. Une fois fixés sur l'endothélium, les monocytes et les lymphocytes s'infiltrèrent à travers les jonctions intercellulaires pour se nicher sous l'endothélium, dans l'intima.

Le schéma inflammatoire de l'athérosclérose ressemble de très près à celui habituellement décrit dans les pathologies inflammatoires chroniques plus classiques, telles que la glomérulonéphrite, la polyarthrite rhumatoïde, la pancréatite ou la cirrhose: il y a infiltrat inflammatoire composé de lymphocytes et de macrophages, puis prolifération des cellules spécifiques du tissu enflammé [2]. Dans le cas de l'athérosclérose, ce sont les cellules musculaires lisses vasculaires qui prolifèrent.

1. Monocytes/macrophages

Les toutes premières étapes du processus athéromateux sont caractérisées par l'accumulation de lipoprotéines de basse densité (LDL) dans l'espace sous-endothélial, sous la fine couche de cellules endothéliales qui tapissent la paroi des

vaisseaux, ainsi que par le recrutement et la pénétration de monocytes circulants dans l'intima, la couche la plus interne de la paroi. La chronologie précise de ces événements est restée longtemps obscure. Toutefois, une étude réalisée sur des aortes de fœtus (portés par des mères normo- ou hypercholestérolémiques) a apporté des éclaircissements à ce sujet [3]. Dans les stries lipidiques, déjà présentes *in utero*, il est possible d'observer une accumulation de LDL en l'absence de macrophages, mais jamais l'inverse. En outre, la présence de macrophages est toujours associée à celle des LDL oxydés (LDLox), alors que les lésions riches en LDL natives, non modifiées, sont exemptes de macrophages. Ce travail histologique descriptif a permis d'écrire le scénario des toutes pre-

mières étapes de formation de la plaque d'athérosclérose : infiltration lipidique, modifications oxydatives des LDL, puis recrutement des monocytes/macrophages. En réponse à une entrée de LDL dans la paroi, les cellules endothéliales acquièrent un phénotype d'activation. Cela aboutit à une augmentation de l'expression de certaines protéines qui, ancrées à leur membrane plasmique ou sécrétées, favorisent le recrutement des leucocytes (globules blancs) dans la paroi vasculaire. On distingue, parmi ces protéines, les molécules d'adhérence endothéliales (qui permettent l'arrêt, l'adhérence et la migration des leucocytes à travers l'endothélium) et les chimiokines (petites molécules qui attirent les lymphocytes et les monocytes) (*fig. 1*).

Une fois piégés dans l'espace sous-endothélial, les monocytes subissent des transformations. Sous l'action du facteur de croissance hématopoïétique M-CSF (*macrophage colony-stimulating factor*), synthétisé par les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses de la paroi, les monocytes deviennent des macrophages. Les macrophages ainsi formés présentent deux caractéristiques principales : ils ont un cytoplasme riche en lysosomes et en lipides, et ils présentent un état d'activation important. Ils expriment des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité, et sécrètent une variété de cytokines et de chimiokines. Ils expriment surtout, de façon plus importante, des récepteurs impliqués dans l'immunité innée : les récepteurs éboueurs (dits "scavengers") et ceux de type "toll-like" (TLR) [4].

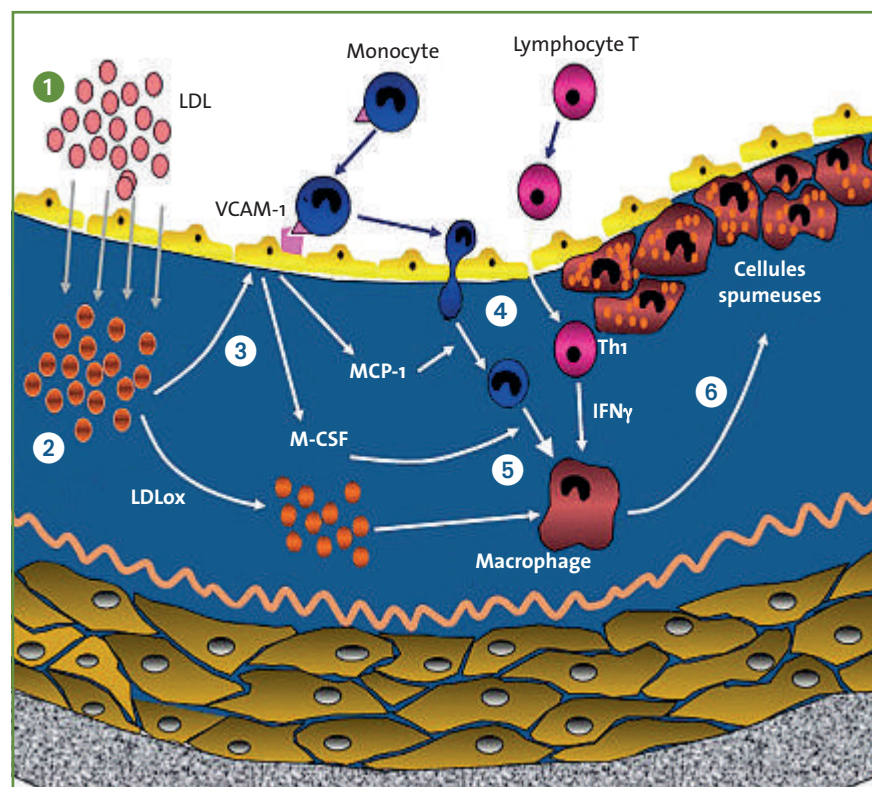


FIG. 1 : Étapes de formation de la plaque d'athérosclérose : ① pénétration des LDL à travers l'endothélium et accumulation dans l'intima ② oxydation des LDL ③ activation de l'endothélium avec expression de molécules d'adhérence, dont VCAM-1; de chimiokines, dont MCP-1; et de facteurs hématopoïétiques, dont M-CSF ④ infiltration des monocytes et des lymphocytes T ⑤ différenciation des monocytes en macrophages et activation des lymphocytes T en Th1 avec production d'IFN- γ ⑥ internalisation des LDL oxydés par les macrophages, qui se transforment en cellules spumeuses pour former le noyau lipidique.

Les macrophages présents dans la plaque exercent leur rôle fondamental de "nettoyeurs" en internalisant et en métabolisant les lipoprotéines accumulées dans l'intima, qui apparaissent souvent sous forme d'agrégats liés à la matrice extracellulaire ou modifiés par oxydation. Les lipoprotéines modifiées sont internalisées en grande quantité par les macrophages *via* leurs récepteurs *scavengers*. Les récepteurs *scavengers* les plus importants sont le SR-A et le CD36. L'ingestion de cholestérol sous forme de LDL transforme les macrophages en cellules spumeuses (car elles donnent à la paroi un aspect écumeux), gonflées de gouttelettes de graisse. L'accumulation de lipides et de cellules spumeuses contribue à former ce qu'on appelle le noyau lipidique ou nécrotique, car il contient à la fois beaucoup de cholestérol et de débris de cellules spumeuses mortes.

2. Lymphocytes T

À côté des monocytes, un autre type de cellules de l'immunité joue un rôle important dans l'athérosclérose : ce sont les lymphocytes T. La démonstration du

REVUES GÉNÉRALES

Coronaires

POINTS FORTS

- ➔ Le cholestérol est le facteur déclenchant de la formation des plaques d'athérosclérose. Il est nécessaire, mais pas suffisant. Des individus avec une cholestérolémie très basse ne développent jamais d'athérosclérose, mais avec un taux de cholestérol moyen identique, l'étendue de l'athérosclérose peut être très variable.
- ➔ L'accumulation du LDL-cholestérol dans la paroi artérielle provoque une réaction inflammatoire locale, à l'origine de la maladie athéromateuse.
- ➔ L'inflammation dans la plaque est contrôlée par l'immunité innée qui fait intervenir les monocytes/macrophages, et l'immunité adaptative qui fait intervenir les lymphocytes T.
- ➔ Il existe un équilibre entre les lymphocytes T pathogènes de type Th1, qui produisent de l'IFN γ , et les lymphocytes T régulateurs, qui produisent de l'IL-10 et du TGF β , et protègent contre l'athérosclérose.

rôle pathogène des lymphocytes T dans le développement des plaques d'athérosclérose n'a été clairement apportée qu'à la fin des années quatre-vingt-dix [5]. Les progrès de la médecine accompagnant souvent ceux des nouvelles technologies, c'est l'apparition de l'immunohistochimie qui a permis de décrire la présence de lymphocytes T dans les plaques d'athérosclérose. Sur des pièces d'endarterectomie carotidienne, les lymphocytes T, marqués avec un anticorps anti-CD3, ont été mis en évidence dans les lésions artérielles, essentiellement dans la chape fibreuse où ils représentent 20 % des cellules totales. Chez la souris, les lymphocytes T sont présents dans les lésions débutantes, riches en lipides et en macrophages. En revanche, ils sont moins abondants dans les plaques fibro-nécrotiques, plus avancées, suggérant un rôle dans l'initiation de la maladie. Ces lymphocytes T sont essentiellement de type CD4+, expriment à leur surface un récepteur TCR fonctionnel et sont co-localisés avec des macrophages exprimant le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II. Ces deux éléments sug-

gèrent que les lymphocytes infiltrés dans la plaque sont actifs et qu'ils pourraient reconnaître spécifiquement un antigène. L'activation des lymphocytes T dans la plaque d'athérosclérose est contemporaine d'une activation systémique. Les lymphocytes T CD4+ circulants de patients hospitalisés pour un angor instable, sont plus activés que ceux des patients ayant une coronaropathie stable. Ils sont plus nombreux à exprimer le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II, HLA-DR. Ces données ont fourni plusieurs preuves du rôle pro-athérogène des lymphocytes T CD4+, de type Th1, corroborant ainsi les résultats obtenus dans les modèles murins génétiquement modifiés [2].

Toutefois, une autre sous-population de lymphocytes T, les cellules T régulatrices (Treg), exerce un effet protecteur contre l'athérosclérose. Ces lymphocytes T régulateurs sont capables d'inhiber l'activité des lymphocytes T pathogènes auto-réactifs de type Th1. Caractérisés dans un premier temps par l'expression en grande quantité de CD25 (récepteur α de l'IL2), ils possèdent un facteur

de transcription spécifique à la lignée : FoxP3. Les Treg jouent un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie immunitaire et dans la protection des maladies auto-immunes. Le rôle athéroprotecteur des Treg, d'abord démontré chez la souris [6], a été conforté par des études chez l'homme qui montrent une altération du nombre et de la fonction des Treg chez les patients souffrant de syndrome coronarien aigu [7]. Les Treg exercent leurs effets athéroprotecteurs par la production de deux cytokines ayant un potentiel antiathérogène particulièrement élevé, l'IL-10 et le TGF- β .

Bibliographie

1. Prospective Studies Collaboration, LEWINGTON S, WHITLOCK G *et al*. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*, 2007;370:1829-1839.
2. AIT-OUFELLA H, SAGE AP, TEDGUI A *et al*. Adaptive (T and B cells) immunity and control by dendritic cells in atherosclerosis. *Circ Res*, 2014;114:1640-1660.
3. NAPOLI C, D'ARMIENTO FP, MANCINI FP *et al*. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*, 1997;100:2680-2690.
4. GOLDSTEIN JL, BROWN MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell*, 2015;161:161-172.
5. HANSSON GK, JONASSON L. The discovery of cellular immunity in the atherosclerotic plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009;29:1714-1717.
6. AIT-OUFELLA H, SALOMON BL, POTTEAUX S *et al*. Natural regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice. *Nat Med*, 2006;12:178-180.
7. WIGREN M, BJÖRKBACKA H, ANDERSSON L *et al*. Low levels of circulating CD4+FoxP3+ T cells are associated with an increased risk for development of myocardial infarction but not for stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012;32:2000-2004.

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

REVUES GÉNÉRALES

Hypertension artérielle

Balance systolo-diastolique au cours de l'âge

RÉSUMÉ : Les pressions artérielle (PA), systolique (PAS) et diastolique (PAD) évoluent avec l'âge. Dans l'enfance et l'adolescence, elles dépendent du poids, de la taille et du sexe. Elles augmentent progressivement et parallèlement durant la croissance, et sont le reflet de la PA à l'âge adulte. L'hypertension artérielle (HTA) chez l'adolescent est en augmentation, principalement en raison d'une mauvaise hygiène de vie ; il est important de la dépister.

À l'âge adulte, la PAS poursuit son augmentation progressive : celle des hommes est supérieure à celle des femmes jusqu'à l'âge de 50 ans puis, à la soixantaine, ce sont les femmes qui ont une PAS supérieure, en raison d'une augmentation de la rigidité artérielle. Quant à la PAD, elle augmente jusqu'à l'âge de 50 ans, stagne, puis diminue à partir de la soixantaine. L'HTA chez l'adulte jeune est dominée par l'HTA diastolique isolée, tandis qu'à partir de 50 ans, c'est l'HTA systolique isolée qui prévaut, et sa prévalence augmente avec l'âge. En termes de risque cardiovasculaire, la PAD le prédit mieux avant 45 ans, mais au-delà, c'est la PAS, voire la pression pulsée ($PP = PAS - PAD$) qu'il faut considérer.



→ **S.-L. TRIALOUP, J. BLACHER**

Unité hypertension artérielle,
Prévention et Thérapeutique
Cardiovasculaires,
Centre de Diagnostic et de
Thérapeutique,
Hôpital Hôtel-Dieu, PARIS.

La pression artérielle est un paramètre hémodynamique qui varie au cours de l'âge. La connaissance de son évolution tout au long de la vie, afin de mieux prévenir et soigner l'hypertension artérielle, est un enjeu de santé publique. En effet, en 2000, on estimait les hypertendus à près d'un milliard de la population mondiale. Les estimations pour 2025 se chiffrent à plus d'un milliard et demi d'hypertendus. Nous allons étudier les variations de la pression artérielle au cours de l'âge, ainsi que les implications thérapeutiques et les perspectives qui en découlent.

Évolution de la pression artérielle au cours de l'âge

1. Enfance et adolescence

Dès le premier mois, la pression artérielle (PA) augmente, puis se stabilise jusqu'à l'âge de 1 an. Ensuite, elle croît

de façon régulière, sans accélération au cours de l'adolescence. Les garçons ont une PA systolique (PAS) légèrement supérieure à celle des filles, avec une croissance parallèle. À partir de 18 ans, la PAS augmente de façon plus importante chez les garçons que chez les filles. La PAS est plus importante dans l'ethnie noire que chez les Caucasiens. Il n'existe, en revanche, pas de différence concernant la PA diastolique (PAD) (**fig. 1**).

La PA chez les enfants et les adolescents doit être prise avec un brassard de taille adaptée, sous peine de fausser les résultats. Les normes de pression artérielle chez les enfants et les adolescents dépendent de la taille, de l'âge et du sexe. Un tableau avec toutes les valeurs de 1 à 17 ans est disponible dans le *Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents* [1]. L'HTA chez les enfants et les adolescents est définie comme des valeurs répétées de

REVUES GÉNÉRALES

Hypertension artérielle

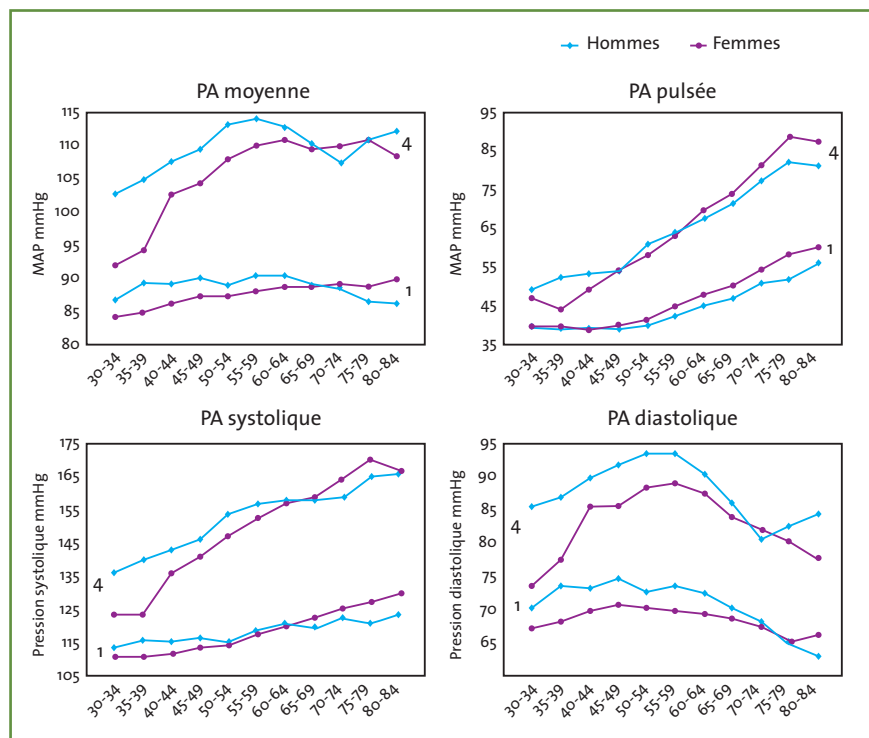


FIG. 1 : Évolution des PAS, PAD, PP, PAM en fonction de l'âge. D'après Franklin et al. [4].

pression artérielle élevée à différentes occasions : pour le stade 1, la PA se situe entre le 95^e et le 99^e percentile + 5 mmHg, et pour le stade 2, elle est au-delà du 99^e percentile + 5 mmHg. La préhypertension est définie pour des valeurs comprises entre le 90^e et le 95^e percentile ou une PA > 120/80 mmHg. En cas d'HTA, il est important de rechercher une cause secondaire chez ces patients, surtout avant 10-12 ans ou si l'HTA est sévère : la prévalence d'HTA secondaire est plus importante que chez les adultes (néphropathie, endocrinopathie, etc.). En outre, l'HTA essentielle chez les adolescents est en augmentation. Elle est généralement liée à une mauvaise hygiène de vie (obésité, sédentarité, tabac) ainsi qu'à des antécédents d'HTA familiale [2]. Il est important de dépister l'HTA dans la population pédiatrique, car beaucoup d'études ont montré que la PA de l'enfant et de l'adolescent est corrélée à celle de l'âge adulte. L'étude Muscatine a ainsi montré que plus le nombre de

mesures de PA élevée augmente, plus le risque d'HTA à l'âge adulte s'élève : si 2 mesures ou plus de PA (systolique ou diastolique) sont élevées, il y a 25 % de risques de développer de l'HTA à l'âge

adulte jeune [3]. Il est donc important de mesurer la PA chez les enfants et les adolescents en termes de dépistage et de prévention.

2. Âge adulte

À partir de l'âge adulte, une pression artérielle normale est définie par des chiffres de PAS < 140 mmHg et de PAD < 90 mmHg, et ce indépendamment du sexe. Comme l'ont montré *The Framingham Heart Study* ou *The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)* de 1988 à 1991, la PAS augmente progressivement chez l'homme et la femme [4, 5]. La PAD, quant à elle, augmente progressivement jusqu'à l'âge de 50 ans, où elle atteint un plateau, stagne, puis finit par diminuer progressivement à partir de la soixantaine. La pression pulsée (PP = PAS – PAD) suit la courbe de la PAS à l'âge adulte, tandis que la pression artérielle moyenne (PAM) – définie selon la formule de Lian par $(PAS + 2 \times PAD)/3$ – évolue de façon similaire à la PAD (**fig. 2**). Cette augmentation, avant 50 ans, de la PAS et de la PAD est liée à l'augmentation des résistances périphériques artérielles avec l'âge. Cependant, l'augmentation de la PAS périphérique,

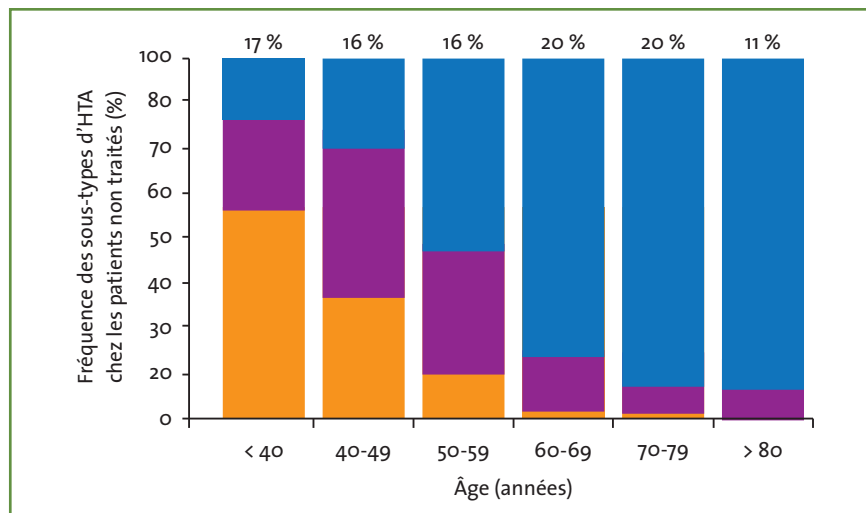


FIG. 2 : Fréquence de distribution des différentes HTA en fonction de l'âge. En bleu, HTAS; en violet, HTASD; en orange, HTAD. D'après Franklin SS et al. [7].

contrairement à la PAD, est partiellement atténuée par la réduction de l'amplification périphérique chez les moins de 50 ans. À partir de 50 ans, la rigidité artérielle des gros vaisseaux (en particulier l'aorte thoracique) augmente de façon parallèle aux résistances périphériques, ce qui maintient la PAD de façon stable. Ensuite, il se produit une accélération de l'augmentation de la rigidité artérielle par rapport aux résistances périphériques, et alors la PAD diminue, tandis que la PAS continue de croître en lien avec cette rigidité.

Jusqu'à l'âge de 50 ans, la PAS est supérieure chez les hommes par rapport aux femmes du même âge. Cela s'explique par une plus grande compliance aortique chez la femme. Après la ménopause, la PAS augmente de façon plus importante chez les femmes, car la rigidité artérielle augmente plus rapidement que chez les hommes, si bien qu'à partir de 60 ans, les femmes ont une PAS supérieure à celle des hommes. La PAD chez les femmes est inférieure à celle des hommes jusqu'à 50 ans, puis elle reste légèrement inférieure ou devient égale par la suite. Cette différence entre les deux sexes jusqu'à l'âge de 50 ans s'explique en partie par la protection apportée par les œstrogènes chez les femmes avant la ménopause, surtout en ce qui concerne la PAS. Toutefois, elle n'est pas seule: le traitement hormonal substitutif ne permet pas de réduire la PA des femmes ménopausées aux valeurs de celles non encore ménopausées [6]. Toutefois, d'autres facteurs participent à l'augmentation de la PA chez la femme ménopausée, comme l'hyperproduction des hormones pituitaires, la prise de poids et d'autres facteurs encore non connus.

Il existe différents types d'HTA :

- HTA systolique isolée (HTAS) : PAS \geq 140 mmHg et PAD < 90 mmHg ;
- HTA diastolique isolée (HTAD) : PAS < 140 mmHg et PAD \geq 90 mmHg ;
- HTA systolo-diastolique (HTASD) : PAS \geq 140 mmHg et PAD \geq 90 mmHg.

L'HTA est plus fréquente avec l'âge : $\frac{3}{4}$ des patients hypertendus ont plus de 50 ans. D'après le *NHANES* et l'étude Framingham, avant l'âge de 40 ans, l'HTA diastolique est la plus fréquente, puis elle devient aussi importante que l'HTASD et, à elles deux, elles représentent environ 75 % de toutes les HTA. À partir de 50 ans, c'est l'HTAS qui prédomine : elle représente plus de 50 % des HTA et augmente avec les décennies [7]. À la soixantaine, sa prévalence est de 80 % et est plus importante chez les femmes. Selon une étude de Franklin utilisant les données de l'étude Framingham, 80 % des HTAD évoluent vers une HTASD, et près de 60 % d'HTA systoliques se développent sans HTA préexistante [8]. Toutefois, selon une étude se basant sur les données de *NHANES* de 1999 à 2004, l'HTA systolique à l'âge adulte est en augmentation avec, comme facteurs de risque, le sexe masculin, l'obésité, le tabagisme et un niveau bas d'éducation [9]. Sa prévalence est supérieure à l'HTA systolo-diastolique chez l'adulte jeune.

3. Personne âgée

Les valeurs de pression artérielle normale et pathologique sont indépendantes de l'âge : elles sont identiques à celles utilisées à l'âge adulte. Chez la personne âgée, la PAS continue de croître avec l'augmentation de la rigidité artérielle – celle des femmes étant supérieure à celle des hommes – tandis que la PAD tend à diminuer. Cette dernière est d'ailleurs très souvent surestimée par les méthodes de mesure utilisées chez les personnes âgées. Ainsi, la pression pulsée augmente (en raison de la baisse de la PAD) tandis que la PAM reste globalement stable (déterminée par les résistances périphériques et le débit cardiaque). Cette augmentation de la PP correspond à la diminution de la capacité d'absorption de la PA durant la systole et à la diminution de la PAD. Par ailleurs, la rigidité artérielle est souvent associée à des calcifications, qui font bais-

ser la PAD et ont peu d'influence sur la PAS. Toutefois, en raison d'une grande variabilité de la pression artérielle, il est impératif de répéter les mesures pour éviter de surdiagnostiquer une HTA [10].

L'HTA systolique du sujet âgé est due à la rigidité artérielle, mais un autre paramètre intervient : lors de l'éjection ventriculaire, une onde dite incidente est créée qui se propage le long de la paroi artérielle à une vitesse de l'ordre de 5-7 m/s (appelée vitesse de l'onde de pouls). Plus la paroi est rigide, plus la vitesse augmente. Lorsqu'elle atteint la périphérie, en particulier les bifurcations artérielles, l'onde incidente se réfléchit et retourne vers le cœur à la même vitesse, tandis que son amplitude varie en fonction du site de réflexion à cause des discontinuités de la paroi. Finalement, l'onde de pression au niveau de l'aorte résulte de la somme entre l'onde incidente et l'onde réfléchie.

Chez le sujet âgé, en raison de la rigidité, la vitesse des ondes est augmentée : l'onde de réflexion revient vers le cœur majoritairement durant la systole, ce qui entraîne une augmentation de la PAS et une diminution de la PAD. L'HTA systolique correspond donc à une rigidité artérielle accrue et à une augmentation d'amplitude et de vitesse des ondes de réflexion. Par ailleurs, la sensibilité au sel ne s'exerce pas de la même façon chez tous les individus : elle est faible chez le sujet jeune, mais s'accroît avec l'âge et est influencée par le surpoids. Le sel agit directement sur la pression artérielle, mais altère également le système cardiovasculaire en augmentant la masse du VG ainsi que la rigidité artérielle par hypertrophie vasculaire et accumulation de collagène aortique.

Il existe d'autres facteurs physiopathologiques qui contribuent à l'augmentation de la PA au cours de l'âge :

- la diminution de la sensibilité du barorécepteur ;

REVUES GÉNÉRALES

Hypertension artérielle

- l'augmentation de la réponse du système nerveux sympathique aux stimuli ;
- l'altération du système rénine-angiotensine-aldostérone ;
- l'altération du métabolisme rénal et sodique.

À noter aussi, chez les personnes âgées, l'existence d'une hypotension orthostatique, autrement dit d'une diminution de plus de 20 mmHg de la PAS ou 10 mmHg de la PAD après le passage de la position couchée à la position debout, et ce jusqu'à 3 min après la mise debout. L'hypotension orthostatique s'accroît avec l'âge et prédomine chez les femmes. Au niveau de la physiologie, elle correspond à une diminution de la sensibilité du baroréflexe et à la perte d'augmentation de la fréquence cardiaque au changement de posture.

Risque cardiovasculaire

Le risque cardiovasculaire diffère en fonction des différents paramètres de la pression artérielle et de l'âge. Chez les adultes de moins de 45 ans, c'est la PAD, plus que la PAS, qui prédit le mieux le

niveau de risque cardiovasculaire. Après 50 ans, en revanche, il a été prouvé que c'est la PAS qui prédisait le risque cardiovasculaire : plus elle augmente, plus le risque cardiovasculaire et la mortalité s'emplifient, et vice-versa [11, 12]. Toutefois, la diminution de la PAS ne réduit que peu le risque de cardiopathie ischémique, contrairement aux risques d'insuffisance rénale, d'AVC ou d'insuffisance cardiaque. L'étude de Franklin *et al.* sur le lien entre pression pulsée et cardiopathie ischémique a montré qu'à partir de l'âge moyen et chez les personnes âgées, pour toute PAS ≥ 120 mmHg, le risque de coronaropathie augmente avec la diminution de la PAD, et donc l'augmentation de la PP [13]. De la même façon, pour une PAD identique, plus la PAS et donc la PP augmentent, plus le risque est important (fig. 3).

Une étude plus récente, réalisée par Franklin *et al.* sur les composantes de la pression prises séparément ou associées en termes de risque cardiovasculaire, montre que la combinaison de la PP et de la PAM, ainsi que celle de la PAS et de la PAD, permettent de prédire un meilleur

risque cardiovasculaire que ces mêmes paramètres pris isolément, le niveau de risque variant avec chaque composante de la PA [14]. La combinaison PP-PAM est équivalente à celle de PAS-PAD quant au risque cardiovasculaire, mais elle fournit une approche plus fine sur le plan hémodynamique illustrant la rigidité artérielle altérée par rapport aux résistances périphériques affaiblies.

Implications thérapeutiques

Chez les enfants et les adolescents, comme chez l'adulte, la première étape du traitement de l'HTA essentielle passe par des règles hygiéno-diététiques et, au niveau national, par des programmes de lutte contre l'obésité, la sédentarité et la malnutrition. Les traitements médicamenteux restent les mêmes que pour les adultes, en adaptant les doses au poids. Il est important de prendre en considération que les traitements antihypertenseurs ont des effets différents sur les paramètres hémodynamiques centraux et périphériques. En particulier, une étude récente d'Asmar *et al.* met en évidence que, même si les bêtabloquants sont efficaces sur la pression artérielle périphérique, ils agissent moins sur la PA centrale [15]. Ils augmenteraient les ondes de réflexion au niveau artériel, limitant ainsi la réduction de la pression artérielle centrale. En revanche, les dérivés nitrés permettraient une bonne diminution de ces ondes. Quant aux inhibiteurs calciques, IEC et ARA2, ils influeraient sur la vitesse de l'onde de pouls aortique et sur l'index d'augmentation, donc sur les paramètres hémodynamiques centraux.

Perspectives

Historiquement, les traitements antihypertenseurs ont été développés et commercialisés en tenant compte de leur efficacité à diminuer la PAD. Or, aujourd'hui, avec le vieillissement de la population et la prévalence d'HTAS

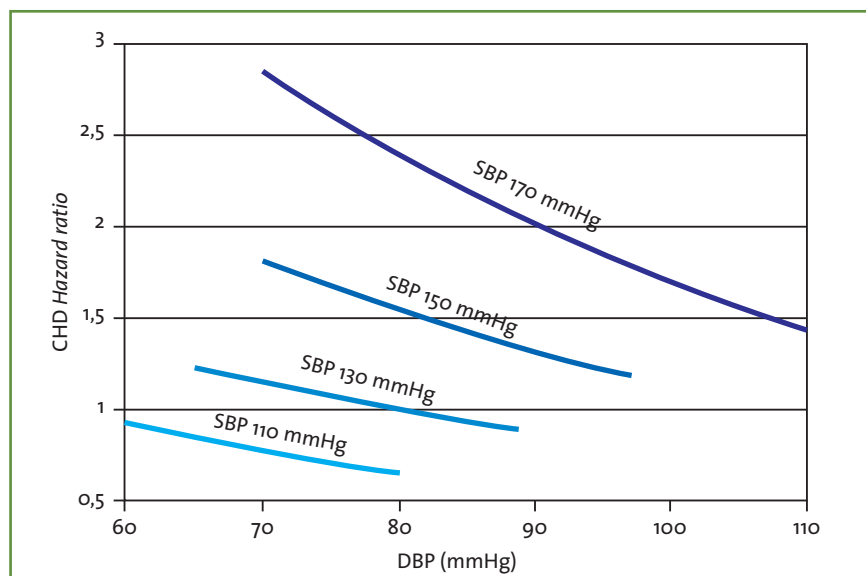


FIG. 3 : Risque de cardiopathie ischémique en fonction de la PAS et de la PAD. D'après Franklin *et al.* [13].

chez les personnes âgées, le traitement de l'HTAS est devenu un enjeu majeur. Plusieurs études (Framingham, NHANES III) ont montré que l'HTAS est la moins bien contrôlée de toutes. En effet, les mécanismes d'augmentation de la PAS (rigidité des gros troncs artériels, onde de réflexion, éjection ventriculaire gauche) sont radicalement différents de ceux de l'augmentation de la PAD (élévation des résistances périphériques). En outre, à l'heure actuelle, la pression pulsée n'intervient pas dans le diagnostic, le suivi et l'adaptation du traitement de l'HTA, alors que son niveau de preuve augmente concernant la prédiction du risque cardiovasculaire. Il est donc primordial de reconsidérer les traitements actuels en termes de diminution de la PAS et de la PP, et de développer de nouvelles thérapeutiques visant à diminuer la rigidité artérielle et les anomalies des ondes de réflexion. Par ailleurs, ne serait-il pas intéressant de prendre en considération les paramètres de la pression artérielle là où les contraintes mécaniques sont les plus fortes, c'est-à-dire dans l'aorte thoracique? Une étude a montré le bénéfice de la mesure de la pression pulsée centrale (avec une méthode non invasive par tonométrie d'aplanation de l'artère radiale) sur la prédiction des événements cardiovasculaires. Ce n'est que le début de cette perspective.

Conclusion

Actuellement, à l'âge adulte jeune, la PAD est la plus importante en termes de risque cardiovasculaire et de pathologie hypertensive, tandis que la PAS prédomine à partir de 50 ans, en lien avec l'augmentation de la rigidité artérielle. L'HTA systolique isolée est la forme d'hypertension la plus fréquente chez les sujets âgés. Le concept de la pression pulsée permet de mieux comprendre les contraintes hémodynamiques à prendre en compte pour le traitement, et de prédire, de façon supérieure à la PA systolique, le risque cardiovasculaire des hypertendus.

POINTS FORTS

- ➔ La pression artérielle à l'âge adolescent est le reflet de celle à l'âge adulte. Le dépistage et la prévention doivent se faire dès cet âge.
- ➔ À l'âge adulte, les hommes ont une PA systolique et diastolique supérieure à celle des femmes, et la forme d'HTA la plus fréquente est l'HTA diastolique. Après 50 ans, la PA systolique des femmes augmente plus rapidement que celle des hommes, jusqu'à la dépasser.
- ➔ L'HTA du sujet âgé est toujours à prédominance systolique en raison, à cette période de la vie, de l'augmentation de la pression pulsée, qui est elle-même liée à une augmentation de la rigidité artérielle.

Bibliographie

1. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*, 2004;114:555-576.
2. BATTISTONI A, CANICHELLA F, PIGNATELLI G *et al*. Hypertension in Young People: Epidemiology, Diagnostic, Assessment and Therapeutic Approach. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2015;22:382-388.
3. LAUER RM, CLARKE WR. Childhood risk factors for high adult blood pressure: the Muscatine Study. *Pediatrics*, 1989;84: 633-641.
4. FRANKLIN SS, GUSTIN W 4TH, WONG ND *et al*. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure: The Framingham Heart Study. *Circulation*, 1997;96:308-315.
5. BURT VL, WHELTON P, ROCCELLA EJ *et al*. Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension*, 1995;25:305-313.
6. RECKELHOFF JF. Gender differences in the regulation of blood pressure. *Hypertension*, 2001;37:1199-1208.
7. FRANKLIN SS, JACOBS MJ, WONG ND *et al*. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Hypertension*, 2001;37:869-874.
8. FRANKLIN SS, PIO JR, WONG ND *et al*. Predictors of new-onset diastolic and systolic hypertension: The Framingham Heart Study. *Circulation*, 2005;111: 1121-1127.
9. GREBLA RC, RODRIGUEZ CJ, BORRELL LN *et al*. Prevalence and determinants of isolated systolic hypertension among young adults: the 1999-2004 US National Health and Nutrition Examination Survey. *J Hypertens*, 2010;28:15-23.
10. ASSAYAG P, DAVY JM, FRIOCOURT P *et al*. Traité de médecine cardiovasculaire du sujet âgé. Flammarion, 2007.
11. CHOBANIAN AV, BAKRIS GL, BLACK HR *et al*. The National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*, 2003;289: 2560-2572.
12. MOURAD JJ. The evolution of systolic blood pressure as a strong predictor of cardiovascular risk and the effectiveness of fixed-dose ARB/CCB combinations in lowering levels of this preferential target. *Vasc Health and Risk Manag*, 2008;4: 1315-1325.
13. FRANKLIN SS, KHAN SA, WONG ND *et al*. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary Heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation*, 1999; 100:354-360.
14. FRANKLIN SS, LOPEZ VA, WONG ND *et al*. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease: The Framingham Heart Study. *Circulation*, 2009;119:243-250.
15. ASMAR RG, LONDON GM, O'ROURKE ME *et al*. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension*, 2001; 38:922-926.

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

Qu'est-ce qu'une "fibrillation atriale non valvulaire" ?

Cette expression est-elle pertinente pour la pratique ?

*Il faut toujours dire ce que l'on voit.
Surtout, il faut toujours, ce qui est plus difficile, voir ce que l'on voit ~ Charles Péguy.*

RÉSUMÉ : Dans l'intitulé des indications des anticoagulants oraux directs (AOD) dans la fibrillation atriale, il y a le terme "fibrillation atriale non valvulaire" (FANV). Ces intitulés ne définissent toutefois pas la FANV et renvoient donc implicitement le médecin prescripteur à la définition admise de ce terme. Or, force est de reconnaître qu'il n'a pas de définition claire et uniforme [1-4]. Ainsi, la définition retenue de la FANV dans les différents essais thérapeutiques contrôlés ayant évalué les AOD comparativement aux AVK a été différente [5]. De même, hormis quelques invariants, les définitions adoptées dans diverses recommandations de sociétés savantes, et parfois au fil du temps par une même société savante, sont différentes les unes des autres [6]. Il est donc légitime que les médecins s'interrogent sur ce que peut recouvrir exactement le terme de "fibrillation atriale non valvulaire". Cet article a pour objectif de présenter les diverses définitions récemment proposées de la FANV, la raison potentielle de ces divergences et les éventuelles conduites à tenir qui peuvent en découler.



→ F. DIEVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Définitions opérationnelles de la FANV

1. Les définitions retenues dans les recommandations récentes de sociétés savantes

>>> En 2006, dans les recommandations conjointes de l'ACC, l'AHA et l'ESC, la FANV a été définie comme une FA chez un patient n'ayant pas de valvulopathie mitrale rhumatismale, pas de prothèse valvulaire cardiaque et/ou pas eu de réparation valvulaire [1]. On en déduit que les patients ayant une FA valvulaire sont ceux ayant une prothèse valvulaire cardiaque, mécanique ou bioprothèse, en position aortique ou mitrale; ceux

ayant une fuite ou un rétrécissement mitral; ceux ayant eu une chirurgie de réparation valvulaire, qu'il y ait eu ou non une pose de matériel prothétique (comme un anneau, par exemple). Les autres patients ont une FANV.

>>> En 2008, les recommandations nord-américaines de l'*American College of Chest Physicians* ont été plus restrictives puisqu'elles qualifient de FA valvulaires celles survenant chez des patients ayant une atteinte rhumatismale de la valve mitrale ou une prothèse valvulaire mécanique [2]. La chirurgie réparatrice est donc exclue et, lorsqu'il y a valvulopathie mitrale, la cause doit en être rhumatismale.

Acronymes utilisés dans ce texte

ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
AOD	Anticoagulants oraux directs
ARISTOTLE	Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation
AVK	Anti-vitamine K
ENGAGE AF	Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation
ESC	European Society of Cardiology
FA	Fibrillation atriale
FANV	Fibrillation atriale non valvulaire
HRS	Heart Rhythm Society
RE ALIGN	Randomized, Phase II Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Oral Dabigatran Etxilate in Patients after Heart Valve Replacement
RE LY	Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulation Therapy
RM	Rétrécissement mitral
ROCKET AF	Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation

>>> En 2012, les recommandations de l'ESC indiquaient que, par convention, on distingue les FA valvulaires et les FANV. Elles définissaient la FA valvulaire comme celle survenant chez un patient ayant une valvulopathie mitrale rhumatismale (essentiellement un rétrécissement) et/ou une prothèse valvulaire cardiaque [3]. La réparation valvulaire n'est donc pas incluse dans la définition, de même qu'implicitement la fuite mitrale. On remarquera que la mention "par convention", en préambule de cette définition, veut indiquer que cette définition n'a pas de fondement scientifiquement validé.

>>> En 2014, dans les recommandations conjointes de l'AHA, l'ACC et l'HRS, la FANV a été définie comme une FA survenant en l'absence de rétrécissement mitral rhumatismal et/ou de prothèse valvulaire cardiaque, mécanique ou bioprothétique, et/ou de réparation valvulaire mitrale [4]. La réparation valvulaire fait donc à nouveau partie de la définition, tandis que l'insuffisance mitrale, elle, n'en fait plus partie.

>>> Enfin, en 2015, dans l'actualisation des recommandations de l'EHRA sur l'utilisation des anticoagulants dans la FANV, un chapitre est spécifiquement

dévolu à la définition de la FANV. Il précise qu'est considérée comme FANV celle survenant chez un patient n'ayant ni rétrécissement valvulaire mitral modéré ou sévère (usuellement d'origine rhumatismale) ni une prothèse valvulaire cardiaque mécanique [5]. Il y est mentionné que ces deux types de patients ont été exclus de tous les essais ayant évalué des anticoagulants oraux directs dans la FANV. Tous les autres types de patients ont pu être inclus dans certains de ces essais. Toutefois, la FA survenant chez des patients ayant une bioprothèse valvulaire dans les 3 premiers mois, ou ayant eu une chirurgie de réparation valvulaire dans les 3 à 6 derniers mois, constitue une situation clinique pour laquelle il manque encore de données. Ces patients ont néanmoins pu être inclus dans certains de ces essais. Enfin, il n'y a pas encore de données chez les patients ayant eu une intervention percutanée sur la valve aortique.

Ainsi, en ne prenant en compte que ces cinq recommandations, il est possible de constater que la fuite mitrale peut, ou non, conduire à qualifier une fibrillation atriale de "non valvulaire", et qu'il en est de même pour une réparation valvulaire cardiaque. Les autres valvulopathies, dès lors qu'elles n'ont pas une origine

rhumatismale, n'entrent pas en compte dans la définition de la FANV. Par extension, dès lors qu'une valvulopathie n'est pas rhumatismale, c'est le terme de "non valvulaire" qui devrait être utilisé pour caractériser ce type de FA.

2. Les définitions retenues dans les essais thérapeutiques contrôlés

Il y a eu quatre essais thérapeutiques contrôlés ayant évalué un AOD comparativement aux AVK dans la FANV. Ces quatre essais ont défini différemment la FANV. Ces définitions, telles qu'elles figurent dans les critères d'inclusion et/ou d'exclusion de ces essais, sont rappelées ci-après dans l'ordre chronologique de leur publication.

>>> Dans l'étude RE-LY, la FANV a été définie par l'absence de prothèse valvulaire cardiaque ou de valvulopathie hémodynamiquement significative; l'origine rhumatismale n'a donc pas été prise en compte. Les critères définissant le terme "significatif" au niveau hémodynamique n'ont pas été publiés [7].

>>> Dans l'étude ROCKET-AF, la FANV a été définie par l'absence d'un rétrécissement mitral hémodynamiquement significatif ou d'une prothèse valvulaire cardiaque. Une annuloplastie, avec ou sans anneau prothétique, une commissurotomie et/ou une valvuloplastie n'étaient pas des critères d'exclusion [8].

>>> Dans l'étude ARISTOTLE, les critères valvulaires d'exclusion étaient les suivants: un rétrécissement mitral modéré ou sévère, cliniquement significatif, et une situation clinique autre qu'une FA justifiant un traitement anticoagulant, comme par exemple une prothèse valvulaire cardiaque mécanique [9]. On remarque que la valvulopathie mitrale est dite "cliniquement significative" alors que, dans un autre essai, elle est dite "hémodynamiquement significative", ce qui ne recouvre pas la même

MISE AU POINT Thérapeutique

situation clinique, et que la présence d'une bioprothèse valvulaire n'était pas un critère d'exclusion.

>>> Dans l'étude ENGAGE AF, les critères valvulaires d'exclusion étaient les suivants: un rétrécissement mitral modéré ou sévère, un myxome atrial non réséqué ou une prothèse valvulaire cardiaque mécanique. Et, dans le protocole, il était indiqué que les patients ayant une bioprothèse valvulaire cardiaque et/ou une chirurgie réparatrice valvulaire pouvaient être inclus [10].

Dans les études plus anciennes (celles ayant évalué les AVK au tournant des années 1980-1990) les patients étaient inclus en l'absence de rétrécissement mitral d'origine rhumatismale (au point que le terme "non rhumatismal" était parfois utilisé dans le titre de l'article rapportant les résultats de l'étude) ou de prothèse valvulaire cardiaque [11, 12].

L'origine du problème : un concept né lors de l'évaluation des AVK

Il est difficile d'affirmer, sans risque de faire une erreur – du fait de données manquantes comme celles relatives aux discussions ayant conduit à établir les protocoles des essais thérapeutiques des années 1980-1990 – ce qui a pu être à l'origine de la qualification de FANV, notamment par rapport à la fibrillation atriale valvulaire. Une explication simple semble toutefois se dégager de l'analyse de la littérature.

Il semble que le terme de FANV – ou tout au moins la notion qui s'en approchait initialement – soit progressivement apparu dans le contexte de l'évaluation des AVK, *versus* l'absence d'AVK, chez des patients ayant une fibrillation atriale, c'est-à-dire à partir du milieu des années 1980. Ainsi, à la lecture des protocoles de ces études, on comprend que, dans la réflexion préalable à leur mise en route,

deux types de patients ne devaient pas être inclus dans ces essais: ceux ayant une prothèse valvulaire mécanique et ceux ayant une valvulopathie exposant à un fort risque embolique et donc justifiant d'un traitement anticoagulant. Par conséquent, il ne semblait pas éthique et/ou justifié d'inclure ces patients dans des essais évaluant un anticoagulant par rapport à l'absence d'anticoagulant ou par rapport à un placebo.

Les patients n'entrant pas dans la catégorie de ceux justifiant un traitement anticoagulant en rythme sinusal ont alors été progressivement qualifiés comme ayant une FANV lorsqu'apparaissait une FA. Il est difficile d'établir le moment précis où est apparu le terme de FANV, il semble plutôt s'être lentement imposé. Ainsi, en 1985, il est surtout fait état de FA non rhumatismale [13]. Dans les 20 ans qui ont suivi, le terme de FANV s'est imposé en lieu et place de celui de FA non rhumatismale puis l'a complètement remplacé. Par exemple en 2008, c'est-à-dire avant que ne soient disponibles les AOD dans le traitement de la FA, le terme est parfaitement admis dans les recommandations de l'*American College of Chest Physicians*. Il est même défini comme une substitution à celui de FA non rhumatismale, et donc conforme à l'esprit des essais thérapeutiques des années 1980-1990. Il est ainsi écrit dans cette recommandation: "*Ce chapitre traite principalement de la prévention des AVC dans la fibrillation atriale non valvulaire, c'est-à-dire quand l'arythmie n'est pas associée à une atteinte rhumatismale de la valve mitrale ou à une prothèse valvulaire cardiaque*" [2].

On peut donc comprendre que c'est parce qu'il a été admis que le traitement anticoagulant est nécessaire en cas de prothèse valvulaire cardiaque mécanique et en cas de rétrécissement mitral significatif d'origine rhumatismale qu'on a été distingués des patients ne devant pas être inclus dans des essais thérapeutiques et des patients pouvant

l'être, ceux-ci ayant été progressivement définis comme ayant une FANV. Il apparaît, par ailleurs, que la nécessité d'un traitement anticoagulant chez les patients ayant un rétrécissement mitral rhumatismal est la conséquence d'études d'observations anciennes montrant le risque élevé d'embolies systémiques dans cette situation clinique [14], plutôt que celle d'essais thérapeutiques contrôlés, créant une "donnée acquise de la science", de fait non validée dans les termes aujourd'hui acceptés.

Le terme "FANV" est, par définition, un terme d'exclusion: l'exclusion d'une valvulopathie qui, dans sa version initiale, était une valvulopathie mitrale rhumatismale ou la présence d'une prothèse valvulaire cardiaque mécanique. Mais, en réalité, ce terme crée une ambiguïté puisque les valvulopathies ne sont pas représentées exclusivement par la valve mitrale. Elles ne le sont pas exclusivement non plus par leur origine rhumatismale ni exclusivement par la présence d'une prothèse mécanique.

FANV : un terme mal adapté et une question sous-jacente simple

Ce qui semble poser problème au médecin avec le terme de FANV, c'est qu'il suggère explicitement qu'il y a deux catégories de patients: ceux avec une FA valvulaire comprenant donc tous les patients ayant une valvulopathie, quelle qu'elle soit, et ceux ayant une FANV, c'est-à-dire les patients n'ayant pas de valvulopathie du tout. Or, en toute logique, les valvulopathies étant très diverses, les définitions proposées pour la FANV rendent compte des trois types de patients à prendre en compte lors de la survenue d'une FA:

- ceux ayant une valvulopathie les qualifiant d'emblée comme ayant une FA valvulaire;
- ceux ayant une valvulopathie les qualifiant comme ayant une FANV;

– ceux n’ayant pas de valvulopathie et qualifiés eux aussi comme ayant une FANV.

En revenant sur le principe ayant conduit à la définition des critères d’inclusion lors des premiers essais réalisés avec les AVK, on comprend que la catégorie des FA valvulaires était celle des patients ayant une valvulopathie justifiant *per se* un traitement anticoagulant, même en rythme sinusal. Cette catégorie comprenait initialement, et exclusivement, les rétrécissements rhumatismaux (RM) et les prothèses valvulaires cardiaques.

Deux cas de figure sont alors à envisager pour les autres patients ne justifiant pas d’un traitement anticoagulant lorsqu’ils sont en rythme sinusal :

- dans un premier cas : le patient n’a aucune valvulopathie. Il entre de plain-pied dans l’appellation FANV et la prescription d’un traitement anticoagulant doit reposer sur une évaluation de son rapport bénéfice-risque, en utilisant un score de risque embolique comme le CHA₂DS₂-VASc par exemple ;
- le deuxième cas de figure, celui qui pose problème, est celui du patient ayant une valvulopathie qui n’est ni un RM rhumatismal, ni une prothèse valvulaire cardiaque mécanique : ce patient a-t-il une FANV ou un FA valvulaire ? Pour cela, il faudrait connaître la réponse à une question simple : la valvulopathie présente justifie-t-elle, en elle-même, l’utilisation d’un anticoagulant dès que survient une FA ou faut-il, pour juger de la pertinence de sa prescription, avoir recours à un score de risque embolique ? Or, force est de reconnaître qu’il n’y a aucune étude valide ayant permis de répondre à cette question en cas de survenue d’une FA chez un patient ayant une valvulopathie autre qu’un RM rhumatismal ou une prothèse valvulaire mécanique. Ainsi, dans cette zone intermédiaire où les données valides sont manquantes, les conduites à tenir devront résulter de l’analyse d’une litté-

rature imparfaite et d’avis dits d’experts, avec des définitions qui divergeront.

L’exemple de l’insuffisance mitrale sévère peut illustrer les divergences d’analyse. Pour les uns, cette situation clinique est bien une valvulopathie évoluée et devrait entrer, de fait, dans le cadre des FA valvulaires, justifiant d’emblée les anticoagulants dès la survenue d’une FA (et ce, d’autant qu’il y a une dilatation importante de l’oreillette gauche). Pour les autres, prenant acte de données physiopathologiques et d’observation, cette valvulopathie exposerait peu, voire moins, au risque spontané d’embolies systémiques : quelques études ont, en effet, suggéré que la fuite mitrale importante pourrait protéger du risque embolique notamment par un “lavage” de l’oreillette par le flux régurgitant, évitant la stase sanguine et diminuant le risque de thrombus [15]. Ces deux types d’analyse illustrent les divergences d’appréciation et les difficultés liées à l’analyse des conséquences d’une valvulopathie – de par, notamment, des mécanismes intriqués, comme dans la valvulopathie mitrale rhumatismale où la fuite est rarement pure – et de celles d’une dilatation de l’oreillette gauche (dont les conséquences pourraient être liées à la cause).

Ainsi, le problème posé vient du caractère inadapté du terme “FA non valvulaire” pour recouvrir la situation décisionnelle à laquelle doit faire face le médecin. Sémantiquement, ce terme exclut toutes les valvulopathies si bien qu’un terme plus adapté devrait être envisagé. Ce dernier permettrait de distinguer :

- les patients justifiant d’un anticoagulant, même en rythme sinusal (c’est-à-dire les patients ayant un RM rhumatismal et/ou une prothèse valvulaire cardiaque) ;
- l’ensemble des autres patients ne justifiant pas d’anticoagulants lorsqu’ils sont en rythme sinusal.

Il semblerait ainsi mieux adapté d’utiliser une expression permettant de différencier :

- les patients ayant une cardiopathie justifiant d’emblée d’un traitement anticoagulant – et ne nécessitant donc pas d’utiliser des scores de risque embolique pour évaluer le bien-fondé d’une prescription d’anticoagulants ;
- les patients n’ayant pas de cardiopathie justifiant d’emblée d’un traitement anticoagulant et nécessitant donc l’utilisation d’un score de risque embolique pour juger du bien-fondé du traitement anticoagulant.

Mais ce terme fait défaut. Face à ce problème, certains ont d’ores et déjà proposé d’abandonner les termes de FA valvulaire et de FA non valvulaire [6]. D’autres ont proposé des termes de remplacement comme celui de MARM-AF (*Mechanical and Rheumatic Mitral Valvular AF*) [16], mais ces deux approches ont des difficultés à s’imposer.

L’arrivée des AOD

L’imprécision du terme FANV a bien été illustrée lorsque les AOD sont arrivés en phase de développement. Dès lors que les AVK avaient été évalués chez des patients définis progressivement comme ayant une FANV, il devenait nécessaire d’évaluer les AOD comparativement aux AVK chez des patients ayant une FANV. Mais comme le terme FANV induit implicitement une autre catégorie de patients que ceux ayant un RM rhumatismal et/ou une prothèse cardiaque, les concepteurs des études évaluant des AOD ont adopté des critères d’inclusion et d’exclusion différents selon les études, correspondant en fait à ce qu’ils jugeaient devoir relever de la définition FANV. C’est ainsi, que, dans une étude, par exemple, un patient ayant une bioprothèse valvulaire cardiaque pouvait être inclus, alors qu’il ne pouvait pas l’être dans une autre.

MISE AU POINT Thérapeutique

En outre, lors du développement des AOD, certaines questions ne pouvaient être résolues et ne le sont toujours pas :

>>> S'il est admis que les patients ayant une prothèse valvulaire cardiaque mécanique doivent avoir un traitement anticoagulant, pouvait-on envisager d'emblée qu'un AOD puisse se substituer à un AVK, et donc inclure ce type de patients dans les essais comparant AVK et AOD? Ou fallait-il spécifiquement évaluer les AOD chez les patients ayant une prothèse valvulaire mécanique?

Il semble que ce soit la prudence (et peut-être l'emprise psychologique du terme FANV) qui a conduit à évaluer les AOD de façon spécifique chez les patients ayant une prothèse valvulaire mécanique. À ce titre, les enseignements de l'étude RE-ALIGN ont été lourds de sens [17]. Cette étude a, en effet, montré que, par rapport aux AVK, les AOD pouvaient être associés à une augmentation du risque hémorragique et à une augmentation du risque de thrombose de la prothèse valvulaire mécanique. De ce fait, il est apparu nécessaire d'évaluer spécifiquement les AOD comparativement aux AVK chez les patients justifiant d'un AVK et ne correspondant pas aux types de patients inclus dans les études pivots d'évaluation des AOD.

>>> Le paragraphe précédent rend compte du fait que, bien que la situation clinique soit différente, il semble préférable d'évaluer les AOD comparativement aux AVK chez les patients ayant un RM significatif d'origine rhumatismale. Il est probable que, du fait de la rareté de cette maladie, il n'y aura aucune évaluation d'un AOD chez ce type de patient et que les AVK resteront le traitement de référence chez ces patients.

Quelle démarche en pratique?

Au terme de ce parcours, il est possible d'envisager que, selon la définition de la

FANV, il existe deux situations extrêmes simples :

- celle où un patient a une prothèse valvulaire cardiaque mécanique ou un rétrécissement mitral significatif d'origine rhumatismale : ce patient justifie d'un traitement anticoagulant en rythme sinusal, lequel doit être un AVK. Cette situation ne justifie pas d'utiliser un score de risque embolique (comme le CHADS₂ ou le CHA₂DS₂-VASc) pour prescrire un anticoagulant lorsque survient une fibrillation atriale puisqu'il y a déjà un traitement anticoagulant en cours;
- celle où un patient n'a pas de valvulopathie : chez ce patient, l'utilisation des anticoagulants doit être guidée par l'utilisation d'un score de risque embolique et d'un score de risque hémorragique afin d'évaluer la balance bénéfice-risque du traitement.

Il reste alors toutes les situations intermédiaires : valvulopathie autre que le RM significatif, bioprothèse valvulaire cardiaque, antécédents de chirurgie valvulaire... Que faire chez un patient ayant ce type de valvulopathie ainsi qu'une FA? Deux démarches paraissent possibles.

1. La démarche complexe et restrictive

Une première démarche pourrait être qualifiée de restrictive. Elle consiste à ne prendre en compte que des éléments publiés : respect du strict intitulé des indications des traitements, respect des textes de recommandations, respect des critères d'inclusion et d'exclusion des études, prise en compte des avis d'experts ayant analysé et publié des travaux relatifs à un marqueur "puissant" du risque embolique... Ces travaux ont pu chercher à analyser le risque embolique spécifique à chaque valvulopathie dans des études d'observation et/ou essayer de comprendre la physiopathologie de la formation des thrombi intracardiaques et/ou sur matériel prothétique.

Mais cette démarche n'est pas tenable, car trop complexe. En premier lieu, les

indications des divers anticoagulants n'aident pas dans cette démarche, car elles ne précisent pas ce qui est défini par le terme FANV. De ce fait, les indications des AOD renvoient aux définitions consensuelles de la FANV, c'est-à-dire à celles incluses dans les recommandations ou bien retenues dans les essais thérapeutiques.

Mais, comme il n'y a pas de définition consensuelle, quelle définition retenir? Quelle recommandation de société savante prendre en compte? Est-ce qu'il faut considérer une fuite mitrale comme excluant le diagnostic de FANV? Si on utilise un AOD plutôt qu'un autre, faut-il ne l'utiliser que chez les patients ayant exactement les critères d'inclusion et d'exclusion adoptés dans son étude d'évaluation spécifique? Que faire en cas de bioprothèse valvulaire? Utiliser tel AOD plutôt que tel autre parce que, dans son essai d'évaluation, une bioprothèse n'était pas un critère d'exclusion? Et si l'on veut respecter strictement le cadre du développement de la molécule choisie, le patient pris en compte a-t-il les autres critères d'inclusion et d'exclusion spécifiques à l'essai permettant d'inclure des patients avec bioprothèses? Par ailleurs, le cas de l'insuffisance mitrale sévère cité plus haut illustre la divergence des appréciations du risque embolique associé aux valvulopathies en l'absence de données adaptées en quantité.

2. La démarche simple et pragmatique

Une autre démarche semble plus simple. Elle consiste à prendre en compte le fait que les anomalies cardiaques autres que le RM rhumatismal significatif et les prothèses valvulaires cardiaques mécaniques ne sont pas des indications validées des anticoagulants en rythme sinusal. De même qu'une importante dilatation des oreillettes n'est pas non plus validée.

POINTS FORTS

- ⇒ Le terme “fibrillation atriale non valvulaire” (FANV) est un terme conventionnel qui, sémantiquement, paraît mal adapté pour guider utilement une démarche médicale. Diverses sociétés savantes en donnent d’ailleurs des définitions différentes.
- ⇒ Ce terme est imprécis, car il semble ne distinguer que deux types de patients : ceux ayant une valvulopathie – ce qui implicitement signifierait toute forme de valvulopathie – et ceux n’en ayant pas alors que la définition d’une valvulopathie recouvre des entités très diverses, aux pronostics et conséquences très différents.
- ⇒ Le terme de FANV semble avoir été progressivement développé à partir des années 1980, dans le contexte des études ayant évalué des AVK comparativement à l’absence d’AVK chez des patients ayant une FA. Deux principaux critères d’exclusion relatifs à l’état valvulaire cardiaque avaient alors été retenus dans ces études : le rétrécissement mitral significatif d’origine rhumatismale et la présence d’une prothèse valvulaire cardiaque. Ces deux situations justifiant un traitement anticoagulant ne permettaient donc pas d’inclure des patients dans un essai comprenant un groupe sans anticoagulant.
- ⇒ La diversité des cardiopathies valvulaires est telle qu’il semble plus pratique d’utiliser un modèle retenant une autre distinction que celle de “valvulaire” ou “non valvulaire” pour qualifier une FA. Ce modèle, en conformité avec l’esprit des premiers essais cliniques, devrait prendre en compte le fait qu’un patient justifie ou non d’un traitement anticoagulant lorsqu’il est en rythme sinusal. S’il n’en justifie pas en rythme sinusal, lorsque survient une fibrillation atriale, l’utilisation d’un score de risque embolique pour évaluer le bien-fondé du traitement anticoagulant est nécessaire, et le terme de FANV n’a donc plus de place.

Dès lors, il serait envisageable que, chez un patient n’ayant pas d’indication à un traitement anticoagulant lorsqu’il est en rythme sinusal, l’indication d’un tel traitement, lorsque survient une FA, repose sur l’évaluation du risque embolique (en utilisant un score usuel tel que le CHA₂DS₂-VASC).

Cette démarche reprend l’esprit sous-jacent à l’établissement des critères d’inclusion des premiers essais faits avec les AVK. Elle est en accord avec l’esprit de plusieurs recommandations [2, 5]. Plus encore, elle est simple et pragmatique, et peut donc permettre d’unifier les pratiques.

La “FA valvulaire” redevient celle survenant chez un patient déjà sous anticoagulant de façon justifiée, les autres FA étant des “FA non valvulaires” puisque survenant chez des patients en rythme sinusal ne justifiant pas, du seul fait d’une anomalie valvulaire, d’un anticoagulant.

L’avenir

Cette démarche globale paraît simple pour la pratique. Il reste toutefois possible, mais non encore démontré, que certaines caractéristiques valvulaires cardiaques justifient le traitement anticoagulant d’emblée lorsque survient une FA.

Cette démarche ne repose donc pas sur un fondement scientifique validé mais, de toute évidence, elle est en accord avec les données acquises de la science. La démarche restrictive ne repose pas non plus sur un support scientifique validé, comme en atteste le fait qu’elle n’arrive pas à proposer une unique définition de la FANV. L’avenir permettra peut-être de préciser la démarche à adopter qui offrira la meilleure garantie d’efficacité et de sécurité. Pour cela, plusieurs questions devront avoir trouvé une réponse, parmi lesquelles notamment :

>>> Est-ce que certaines anomalies cardiaques ou certaines procédures cardiaques doivent conduire à proposer un anticoagulant au long cours sans qu’il y ait nécessité de recourir préalablement à un score de risque embolique ? La réponse à une telle question ne pourra être fournie que par des essais thérapeutiques contrôlés puisqu’il s’agit d’une situation d’incertitude.

>>> Est-ce que certaines anomalies cardiaques ou certaines procédures cardiaques peuvent et/ou doivent être incorporées dans un score de risque embolique ? Ce sont des études de registres permettant de juger de la corrélation entre une anomalie définie et le risque embolique qui nous l’apprendront. Et si cette anomalie est corrélée à une augmentation du risque embolique, il faudra ensuite démontrer que sa prise en compte dans un score de risque embolique conduit à modifier significativement la classification des patients lorsque le score est utilisé avec ce marqueur plutôt que sans lui.

Par conséquent, si la présence de certaines anomalies cardiaques incite à proposer un anticoagulant en cas de fibrillation atriale, il est prudent d’évaluer la pertinence d’une telle attitude avant de prétendre qu’elle est légitime.

La démarche d’évaluation ne sera probablement pas simple et un exemple peut

MISE AU POINT Thérapeutique

l'illustrer. Il s'agit d'un travail publié en 2015, conduit par l'équipe de Laurent Fauchier à Tours, et dans lequel les risques emboliques de patients en FA ayant une valvulopathie gauche (sans RM et sans prothèse valvulaire) et de ceux n'ayant pas de valvulopathie ont été comparés [18]. Dans ce travail, la présence d'une valvulopathie gauche est significativement associée à un risque plus élevé, de 39 %, d'accident embolique (HR : 1,39 ; IC 95 % : 1,14-1,69 ; $p < 0,001$). On pourrait donc penser que le traitement anticoagulant est justifié. Or, d'une part, les patients ayant une valvulopathie gauche sont différents de ceux n'en ayant pas (ils sont notamment plus âgés et ont un score CHA₂DS₂-VASc plus élevé). Et, surtout, d'autre part, l'utilisation du score CHA₂DS₂-VASc a la même valeur prédictive d'embolie que le patient ait ou non une valvulopathie. Les auteurs concluent que si le risque embolique est plus élevé en cas de valvulopathie gauche qu'en son absence, la différence de risque embolique peut être expliquée par la différence de score CHA₂DS₂-VASc entre les deux groupes.

De ce fait, il est possible d'extrapoler que, chez les patients ayant une valvulopathie gauche, l'utilisation du score de CHA₂DS₂-VASc peut rester l'outil permettant de juger de la pertinence de prescription d'un anticoagulant.

Conclusion

Pour la pratique, il pourrait être utile de revenir à l'esprit ayant progressivement conduit à l'utilisation du terme finalement mal adapté de FANV : si un patient ne justifie pas, pour une cause cardiaque, d'un traitement anticoagulant lorsqu'il est en rythme sinusal, lorsqu'apparaît une FA, celle-ci pourrait être considérée comme une "FA non valvulaire".

Bibliographie

1. FUSTER V, RYDEN LE, CANNOM DS *et al.* ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *Eur Heart J*, 2006;27:1979-2030.
2. SINGER DE, ALBERS GW, DALEN JE *et al.* Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 2008 Jun;133(6 Suppl):546S-592S. doi: 10.1378/chest.08-0678.
3. CANNAM 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. *Europace*, 2012;14:1385-1413.
4. JANUARY CT, WANN LS, ALPERT JS *et al.* American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*, 2014 Dec 2;64(21):e1-76. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.022. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*, 2014;64:2305-2307.
5. HEIN HEIDBUCHEL H *et al.* Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*, 2015. doi:10.1093/europace/euv309.
6. BREITHARDT G, BAUMGARTNER H. Valvular heart disease among non-valvular atrial fibrillation: a misnomer, in search of a new term. *Eur Heart J*, 2015;36:1794-1797. doi: 10.1093/eurheartj/ehv193.
7. CONNOLLY SJ, EZEKOWITZ MD, YUSUF S and the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009;361:1139-1151.
8. PATEL MR, MAHAFF EY KW, GARG J *et al.* and the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 365:883-891.
9. GRANGER CB, ALEXANDER JH, McMURRAY JJ *et al.* and the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011;365:981-992.
10. GIUGLIANO RP, RUFF CT, BRAUNWALD E *et al.* Once-daily edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2013;369:2093-2104.
11. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 1990;323:1505-1511. [PMID: 2233931]
12. SINGER DE, ALBERS GW, DALEN JE *et al.* Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 2008; 133(6 Suppl):546S-592S. doi: 10.1378/chest.08-0678.
13. BRITTON M, GUSTAFSSON C. Non-Rheumatic Atrial Fibrillation as a Risk Factor for Stroke. *Stroke*, 1985;16:182-188.
14. ROWE JC, BLAND EF, SPRADLE HB *et al.* The course of mitral stenosis without surgery: ten- and twenty-year perspectives. *Ann Intern Med*, 1960;52:741-749.
15. NAKAGAMI H, YAMAMOTO K, IKEDA U *et al.* Mitral regurgitation reduces the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Am Heart J*, 1998;136: 528-532.
16. DE CATERINA R, CANNAM AJ. What is "valvular" atrial fibrillation? A reappraisal. *Eur Heart J*, 2014;35:3328-3335.
17. EIKELBOOM JW, CONNOLLY SJ, BRUECKMANN M *et al.* for the RE ALIGN investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1300615.
18. PHILIPPART R, BRUNET-BERNARD A, CLEMENCY N *et al.* Prognostic value of CHA₂DS₂-VASc score in patients with "non-valvular atrial fibrillation" and valvular heart disease: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Eur Heart J*, 2015; 36:1822-1830.

Conflits d'intérêts de l'auteur: l'auteur déclare avoir reçu des honoraires pour conférences ou conseils des laboratoires: Alliance BMS-Pfizer, Astra-Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Ménarini, Novartis, Pfizer, sanofi-aventis France, Servier.

www.realites-cardiologiques.com

Se connecter | S'inscrire

Rechercher

réalités CARDIOLOGIQUES

Abonnez-vous **FEUILLETER >**

ACCUEIL DOSSIERS ARTICLES FORMATION CONGRÈS PASSERELLES PATRIMOINE HISTOIRE ET PHILLO

HYPERTENSION ARTÉRIELLE



4 DÉCEMBRE 2015
Quoi de neuf en hypertension ?

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE 2015



Quoi de neuf dans les syndromes coronaires aigus ?



Quoi de neuf en rythmologie et stimulation ?



Quoi de neuf dans l'angor stable ?

BILLET DU MOIS



3 DÉCEMBRE 2015

Le "bon cholestérol" est-il si bon ?

Lors des sessions scientifiques de l'American Heart Association qui se sont tenues à Orlando (États-Unis) du 07 au 10 novembre 2015, une étude épidémiologique d'observation va probablement modifier profondément notre



11 NOVEMBRE 2015
Au terme de l'étude EMPA-REG, disposerions-nous enfin du premier antidiabétique oral ?



21 OCTOBRE 2015
Les anti-PCSK9 : le débat aura-t-il lieu ?



8 JUILLET 2015
La nutrition n'est plus dans son assiette...



27 MAI 2015

COURS

Imagerie et cardiomyopathie de Tako-Tsubo

ARCHIVES NUMÉROS >



+ riche + interactif + proche de vous

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

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

Heather Bresch

Heather Bresch, PDG, Mylan

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

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

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

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

Pour en savoir plus, consultez le site Mylanmondemeilleur.fr

*voir c'est croire