

# réalités

## CARDIOLOGIQUES



**L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE  
AVANCÉES ET PROGRÈS EN 2010**

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

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

Accueil

Dossiers ▾

Articles ▾

Revue de presse

Formation ▾

Recommandations ▾

Congrès ▾

Passerelles ▾

## Version Premium

Nouveau site de Réalités cardiologiques  
[www.realites-cardiologiques.com](http://www.realites-cardiologiques.com)

Une version premium du site vous est réservée avec un contenu spécifique, très riche.

Inscrivez-vous et surfez en toute liberté en découvrant toutes les fonctionnalités du site.

**Inscription gratuite**

## Revue de Presse

### La Revue de Presse

Toutes les semaines, nous vous proposons de recevoir par mail une courte analyse d'articles publiés dans la presse cardiologique internationale.

**L'inscription à la Revue de Presse est gratuite et réservée aux membres premium.**

## Les flux

Abonnez-vous directement aux flux d'informations et vous serez régulièrement avertis de la publication sur le site des articles dans les sous-spécialités qui vous intéressent particulièrement.

**Abonnez-vous gratuitement aux flux sur [www.realites-cardiologiques.com](http://www.realites-cardiologiques.com)**

## Les cours de Réalités Cardiologiques

A partir du mois de Mai, découvrez les deux cours que Réalités Cardiologiques vous propose sur son site :

### ● Cours d'Echocardiographie

Après un premier cours sur l'Evaluation des pressions de remplissage ventriculaire gauche (PRVG), nous vous proposons dès aujourd'hui un cours consacré à

### **L'Evaluation de la morphologie et de la fonction systolique du ventricule gauche**

Les cours d'échographie sont présentés par Catherine Meuleman et Ariel Cohen, Service de Cardiologie de l'hôpital Saint Antoine à Paris. Conçus de manière très pédagogique, ils proposent une formation théorique et pratique avec de nombreux cas cliniques.

### ● Cours d'ECG de l'enfant

L'ECG de l'enfant présente des particularités qui rendent son interprétation difficile. Dans ce cours qui vous est proposé sur 6 mois, A. Maltret (hôpital Necker, Paris) a sélectionné des tracés illustrant les principaux diagnostics et pièges à connaître en ECG pédiatrique

Retrouvez ce cours sur [www.realites-cardiologiques.com](http://www.realites-cardiologiques.com) Rubrique Formation/Les cours de Réalités Cardiologiques

**L'accès aux Cours de Réalités Cardiologiques nécessite une inscription Premium, totalement gratuite**

[Accueil](#)[Dossiers](#)[Articles](#)[Revue de presse](#)[Formation](#)[Recommandations](#)[Congrès](#)[Passerelles](#)

## La webothèque de Réalités Cardiologiques

La webothèque de Réalités Cardiologiques se construit progressivement. Vous pourrez y retrouver des films expliquant les principales techniques de Cardiologie.

Un premier film est déjà en ligne. Il s'agit de  
**L'implantation percutanée transfémorale d'une bioprothèse aortique**  
réalisé dans le service de Cardiologie du Pr Hélène Eltchaninoff  
de l'hôpital Charles Nicolle à Rouen.

### Prochainement à l'affiche :

#### **Techniques ablatives dans la FA**

Ce film sera en ligne très prochainement. Il a été réalisé dans le service de Cardiologie de l'hôpital Lariboisière à Paris, sous la direction de F. Extramiana.

#### **Dénervation rénale**

#### **Procédure Mitraclip**

Retrouvez ces films sur [www.realites-cardiologiques.com](http://www.realites-cardiologiques.com)  
Rubrique Formation/La webothèque de Réalités Cardiologiques

**L'accès à la Webothèque de Réalités Cardiologiques nécessite une inscription Premium, totalement gratuite.**

## Passerelles

Dans cette rubrique, nous vous proposons un choix d'articles  
dans d'autres spécialités :

Rhumatologie, Dermatologie, Pédiatrie, Gynécologie, Nutrition et diabétologie.

**pour un regard plus large sur la médecine d'aujourd'hui.**

### Et aussi...

- ✓ Accès à tous les articles sur votre smartphone.
- ✓ Accès à toutes les archives.
- ✓ Possibilité de télécharger tous les articles en PDF.
- ✓ Possibilité de feuilleter en ligne le magazine et tous ses suppléments.



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

**+ riche**

**+ interactif**

**+ proche de vous**

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

### COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J. Amar, Pr P. Amarenco, Pr M.C. Aumont, Pr J.P. Bassand, Pr J.P. Becquemin, Pr A. Benetos, Pr A. Berdeaux, Pr J. Blacher, Pr J.J. Blanc, Pr O. Blétry, Pr M.G. Bousser, Pr E. Bruckert, Pr B. Chamontin, Pr B. Charbonnel, Pr A. Cohen, Pr S. Conzoli, Pr Y. Cottin, Pr J.C. Daubert, Pr J. de Leiris, Pr M. de Lorgeril, 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. Hagege, Pr T. Hannedouche, Pr O. Hanon, Pr L. Hittinger, Pr B. Iung, Pr Y. Juillière, Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche, Pr A. Leenhardt, Pr J.Y. Le Heuzey, Pr D. Loisançe, Pr J. Machecourt, Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer, Dr J.P. Monassier, Pr J.J. Mourad, Pr G. Montalescot, Pr A. Pavie, Pr R. Roudaut, Pr D. Sidi, Pr M. Slama, Pr G. Slama, Pr J.L. Schlienger, Pr G. Steg, Pr D. Thomas, Pr C. Tribouilloy, Pr P. Valensi, Pr E. Van Belle

### COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr B. Brembilla-Perrot, Dr J. Chapman, Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dacher, Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Dr F. Diévert, Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana, Dr L. Fermont, Dr J.M. Foulst, Dr D. Himbert, Pr Ph. Hoang The Dan, Dr 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, Dr J.L. Monin, Dr M.C. Morice, Dr A. Pathak, Dr J.F. Paul, Dr D. Payen, Dr O. Paziand, Dr F. Philippe, Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant, Dr Ph. Ritter, Dr J. Roncalli, Dr C. Scheublér, Dr L. Tafanelli, Dr B. Vaisse, Pr B. Verges

### RÉDACTEUR EN CHEF

Dr Marc Genest

### CONSEILLER SCIENTIFIQUE

#### DIRECTEUR DES OPÉRATIONS SPÉCIALES

Dr François Diévert

### DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr Richard 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 : cardio@performances-medicales.com

### SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

Evelyne Guitard, Fanny Massot

### PUBLICITÉ

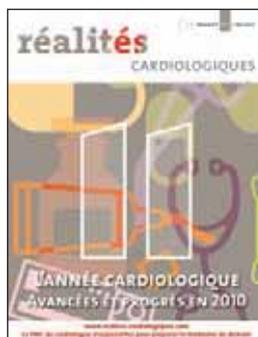
Dominique Chargy

### MAQUETTE, PAO

Marc Perazzi, Dominique Pluquet, Elodie Lelong

### IMPRIMERIE

Imprimeries de Champagne  
Z.I. Les Franchises  
Rue de l'étoile - 52200 Langres  
Commission Paritaire : 0112 T 81117  
ISSN : 1145-1955  
Dépôt légal : 2<sup>e</sup> trimestre 2011



Mai 2011 #277

## ↳ BILLET DU MOIS

**5** La guerre des recommandations aura-t-elle lieu?  
F. Dievert

## ↳ L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

**11** Grandes recommandations de l'année : quoi de neuf?  
J.P. Bassand

**16** Epidémiologie cardiovasculaire : quoi de neuf?  
J.P. Cambou

**21** Hypertension artérielle : quoi de neuf?  
X. Girerd

**26** Rythmologie et stimulation : quoi de neuf?  
A. Leenhardt

**33** Insuffisance cardiaque et cardiomyopathies : quoi de neuf?  
D. Logeart

**37** Angor stable : quoi de neuf?  
H. Douard

**41** Cardiologie interventionnelle : quoi de neuf?  
J.P. Monassier

**47** Echocardiographie : quoi de neuf?  
C. Meuleman, N. Haddour, S. Janower, G. Dufaitre, S. Ederhy, S. Adavane, G. Fleury, A. Cohen

**53** Valvulopathies : quoi de neuf?  
H. Eltchaninoff, B. Borz, A. Cribier

**57** Chirurgie cardiaque : quoi de neuf?  
D. Loisançe

**63** Imagerie par IRM et scanner : quoi de neuf?  
J. Garot, T. Hovasse, E. Bouvier

**69** Génétique et régénération myocardique : quoi de neuf?  
A. Hagege

Un bulletin d'abonnement est en page 15.

# La guerre des recommandations aura-t-elle lieu ?

**A**vant le 27 avril, trois éléments m'avaient incité à vous proposer un éditorial sur la problématique des textes de recommandations. L'actualité du 27 avril justifie la longueur d'un tel éditorial.

## L'apport de la psychologie sociale

Le premier élément a été la lecture de deux livres de psychologie sociale. Cette science aide à mieux comprendre comment fonctionne un groupe, quelle est sa dynamique et, par extension, comment peut fonctionner un groupe chargé d'édicter un texte de recommandations.



→ **F. DIEVART**  
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Le mode spécifique de fonctionnement d'un groupe fait que si un de ses membres n'est pas d'accord avec certains arguments ou analyses proposés par le ou les leader(s) du groupe, il en est exclu, psychologiquement ou physiquement. On ne peut donc pas appartenir à un groupe et exprimer des opinions divergentes de celles "officielles" du groupe. Le membre du groupe qui n'est pas d'accord avec les analyses faites par les autres membres doit alors faire un choix entre le respect de ses idées – pouvant le conduire à se désolidariser du groupe et potentiellement à le quitter – et la valorisation personnelle qu'il escompte en restant dans le groupe. Son maintien a alors valeur d'acceptation des arguments auxquels il est pourtant intellectuellement opposé, même s'il juge que ses arguments sont plus recevables que ceux retenus par les autres membres du groupe. Le groupe ne fait donc pas une synthèse objective, il favorise l'expression de certains de ses membres aux dépens de celle d'autres.

Si des analyses différentes des faits peuvent et doivent conduire à des interprétations différentes, c'est alors la dynamique du groupe, entraînée par un sous-groupe leader, et non le niveau de preuve, qui peut prévaloir dans la synthèse qui sera retenue et mise en avant par le groupe. Il est en effet rare qu'un texte produit par des experts aboutisse sur un point donné à une reconnaissance ou un aveu d'incertitude, attitude qui devrait prévaloir quand les données de la science ne permettent pas de proposer une attitude validée et unique.

Dans des recommandations, la méthode de recueil et d'analyse, aussi objective et complète qu'elle soit, en intention ou en fait, est confrontée *in fine* au mode de fonctionnement du groupe qui va en produire la synthèse. Un texte de recommandations n'a donc pas valeur de vérité. Il n'est qu'une des interprétations possibles de faits.

Un exemple illustre cette notion. En 2007, la Société européenne d'hypertension artérielle propose d'abaisser la pression artérielle proportionnellement au niveau de risque cardiovasculaire des patients et donc de traiter même des patients dont la pression artérielle est inférieure à 130 mmHg, dès lors que leur risque cardiovasculaire est très élevé. En 2009, alors qu'il n'y a pas de données nouvelles sur le sujet, la même société indique que le niveau de preuve de l'attitude proposée en 2007, n'est pas suffisant pour promouvoir de telles recommandations et que, finalement, main-

## BILLET DU MOIS

tenir une pression artérielle entre 130 et 140 mmHg chez les patients à risque élevé est une attitude raisonnable. La même société savante a analysé des faits identiques, mais en 2007, une vision l'a emporté sur une autre et, en 2009, c'est un autre sous-groupe d'experts qui a pu faire prévaloir son analyse.

### Le moins cher n'est pas forcément le plus coût-efficace

Le deuxième élément a été la lecture, en février 2011, de nouvelles recommandations de prise en charge de l'hypertension artérielle (HTA) proposées par le NICE (*National Institute for Clinical Excellence*) en Angleterre. Ces propositions sont très différentes de ce qui a jusqu'ici été proposé par la plupart des sociétés ou groupes d'experts de par le monde. En effet, elles recommandent que, sauf cas particuliers, les diurétiques ne seront à proposer qu'en troisième intention et les bêtabloquants qu'en quatrième intention.

Ainsi, les traitements les moins chers, ceux souvent favorisés en termes de rapport coût-bénéfice, ne sont plus des traitements de première intention de l'HTA. Le paradoxe est que les Anglais, soumis à un système national de santé particulièrement vigilant sur les dépenses, ont la réputation d'inciter à utiliser les traitements de moindre coût. Plus encore, la politique du NICE étant de fonder ses jugements sur l'étude du meilleur rapport coût-efficacité, d'aucuns étaient persuadés que les diurétiques auraient une place essentielle dans leurs recommandations pour la prise en charge de l'HTA. Faut-il en conclure que les diurétiques et les bêtabloquants sont moins coût-efficaces que les antagonistes calciques et les bloqueurs du système rénine-angiotensine? La réponse est évidente: selon l'argumentation publiée par les experts du NICE et selon les données exhaustives de la littérature, les classes proposées en première intention par le NICE ont à la fois l'avantage d'une meilleure efficacité tensionnelle, d'une meilleure

observance et d'un nombre d'événements cliniques évités plus importants, les rendant donc coût-efficaces.

Mais, si l'on n'est pas d'accord avec cette argumentation, faut-il en conclure que les conflits d'intérêts sont importants au sein du NICE, puisqu'il favorise des classes thérapeutiques encore promues commercialement? Ou faut-il en conclure que son analyse l'a conduit à faire des choix que d'autres sociétés expertes n'oseraient pas faire, les conduisant à n'exclure aucun traitement?

### Que faire quand on n'est pas d'accord avec des recommandations officielles?

Le troisième élément de cette réflexion a été la position d'experts français de l'HTA plus ou moins au courant des choix faits par la HAS pour le prochain texte – en cours d'élaboration – de recommandations consacré à la prise en charge de l'HTA. Ces experts exprimaient leur désaccord avec certains de ces choix et envisageaient, si les futures recommandations étaient trop différentes de leur analyse des données scientifiques, de produire, par l'intermédiaire d'une société savante française de haute réputation des recommandations différentes.

Ainsi, sur un même sujet, ici l'HTA, l'*European Society of Hypertension* (ESH) aurait proposé à deux ans d'intervalle des recommandations différentes, le NICE exprimé un avis différent de l'ensemble des sociétés savantes et des experts auraient eu une analyse si différente de celle d'une administration nationale officielle (en l'occurrence la HAS) qu'ils en viendraient à imaginer publier des recommandations différentes. Ces éléments illustrent la valeur relative des recommandations et les sources potentielles de controverses.

Faut-il, pour éviter que naissent les incertitudes et les critiques, qu'une société

savante fasse un choix, même partial, et le maintienne indéfiniment pour ne pas donner l'impression de se contredire? Faut-il que les experts se concertent pour faire des choix similaires dans diverses sociétés savantes? Non, le problème restera toujours que de mêmes et multiples faits scientifiques, dès lors qu'il faut en faire la synthèse, peuvent être analysés de façon différente et produire des conclusions différentes. Ainsi, par exemple, il peut être jugé que tout indique que plus la pression artérielle sera basse, meilleur sera le pronostic, et inversement, il peut aussi être jugé que même si tout l'indique, cela n'est pas prouvé: dès lors, quelle attitude proposer compte tenu du poids des maladies cardiovasculaires dans une société?

### Et puis, le coup de tonnerre du 27 avril

Je réfléchissais à trois types d'arguments conduisant à conclure à la valeur relative d'un texte de recommandations et voilà que, le 27 avril, arrive une nouvelle surprenante: le Conseil d'Etat enjoint la HAS d'abroger les recommandations pour "Le traitement médicamenteux du diabète de type 2" produites en 2006. La raison en est le non-respect des règles de gestion des conflits d'intérêts des experts ayant participé à son élaboration. Au-delà de ce simple jugement, les réponses du Conseil d'Etat aux justifications de la HAS pour ne pas abroger ces recommandations sont un véritable camouflet pour le mode de fonctionnement et de raisonnement de la HAS comme un des attendus du Conseil d'Etat en atteste: "*paragraphe XLIII: Par conséquent, la HAS faillit dans sa propre démonstration*".

L'élément principal à l'origine du jugement du Conseil d'Etat est le suivant: "La HAS n'a pas été en mesure de verser au dossier l'intégralité des déclarations d'intérêts dont l'accomplissement était pourtant obligatoire de la part des membres de ce groupe de travail".

Mais surtout, le Conseil d'Etat écrit dans un de ses jugements préalables à cette décision : **“Si les recommandations de bonne pratique (RBP) sont censées représenter aux yeux des autorités publiques l'état des connaissances sur les données acquises de la science, il est faux, voire hypocrite, d'affirmer que le médecin a le choix de les suivre ou non”**. Un vrai coup de tonnerre...

### >>> L'historique et les raisons du jugement

En 2009, l'Association FORMINDEP (association pour une FORMation Médicale INDEpendante) avait demandé à la HAS qu'elle annule les recommandations de 2006 intitulées *“Le traitement médicamenteux du diabète de type 2”*. Pour cette Association, la HAS ne pouvait garantir que les experts ayant écrit ces recommandations étaient indépendants pour les différentes raisons qu'ils avançaient dans leur demande : il manquait des déclarations de conflits d'intérêts de certains experts, certaines des déclarations d'experts n'étaient pas consultables par le public, et enfin, les conflits d'intérêts d'autres experts n'auraient pas dû leur permettre d'être membres des conseils, commissions et groupes de travail de la HAS.

La HAS fit savoir à la FORMINDEP qu'elle refusait d'abroger ses recommandations et l'association saisit alors le Conseil d'Etat. Celui-ci statua dans un long texte que la demande de la FORMINDEP était recevable et critiqua plutôt vertement l'argument de la HAS. Le 27 avril, le Conseil d'Etat formulait son jugement définitif donnant gain de cause à la FORMINDEP. La raison principale de ce jugement tient au non-respect par la HAS de textes législatifs stipulant que : *“Les membres de la Haute Autorité de Santé, les personnes qui lui apportent leur concours ou qui collaborent occasionnellement à ses travaux ainsi que le personnel de ses services sont soumis, chacun pour ce qui le concerne, aux dispositions de l'article L. 5323-4 du code de la Santé publique”*; les agents

visés à cet article *“ne peuvent, par eux-mêmes ou par personne interposée, avoir, dans les établissements ou entreprises contrôlés par l'agence ou en relation avec elle, aucun intérêt de nature à compromettre leur indépendance”* et *“les personnes collaborant occasionnellement aux travaux de l'agence et les autres personnes qui apportent leur concours aux conseils et commissions siégeant auprès d'elle, à l'exception des membres de ces conseils et commissions, ne peuvent, sous les peines prévues à l'article 432-12 du code pénal, traiter une question dans laquelle elles auraient un intérêt direct ou indirect”*; par ailleurs, il résulte de ce même article que toutes les personnes concernées *“doivent adresser au directeur général de l'organisme auquel elles apportent leur concours une déclaration annuelle mentionnant leurs liens, directs ou indirects, avec les entreprises ou établissements dont les produits entrent dans le champ de leurs travaux, ainsi qu'avec les sociétés ou organismes de conseil intervenant dans le même champ...”*.

Ainsi, la HAS a failli en ne respectant pas les procédures du code de la Santé publique et du code pénal, et certains experts ont également failli en ne produisant pas leurs déclarations de conflits d'intérêts. Ces éléments permettaient de dénoncer et d'obtenir l'annulation d'un texte de recommandations...

### >>> Les arguments du Conseil d'Etat en réponse à la HAS

En réponse aux arguments de la HAS, présentés par un grand cabinet d'avocats parisien, pour motiver son refus d'abroger les recommandations sur le traitement du diabète de type 2 de 2006, le Conseil d'Etat a produit un long texte très instructif pour comprendre la portée juridique d'un texte de recommandations émis par la HAS telle qu'elle est appréciée par le législateur.

Un texte de recommandations est considéré par certains comme une aide à la décision,

et non forcément comme une référence quasi impérative.

Ce jugement était partagé par plusieurs analystes, et jusqu'ici aussi par la HAS, probablement parce que nombreux sont ceux qui ont compris le caractère relatif d'un texte de recommandations, les limites des données acquises de la science et les analyses différentes qui peuvent en être produites... Mais, pour le Conseil d'Etat, l'interprétation des missions de la HAS est très différente.

**Ainsi, dans son jugement, la décision du Conseil d'Etat énonce que les recommandations de la HAS "font grief", c'est-à-dire qu'elles sont susceptibles d'être attaquées administrativement par les citoyens lorsqu'elles s'opposent à l'exercice de leurs droits. De ce fait, les recommandations de la HAS acquièrent un statut juridique “qui leur faisait d'autant plus défaut qu'elles prenaient une importance de plus en plus grande dans le système de soins”.**

Parmi les éléments les plus intéressants rappelés par le Conseil d'Etat figurent les attendus suivants :

**“La HAS tente vainement de soutenir qu'une recommandation de bonne pratique ne peut être opposée au médecin, qui bénéficie de la liberté de prescription dans ses choix thérapeutiques. Mais cet argument est inopérant pour au moins deux raisons :**

- D'une part, **la liberté de prescription n'est pas sans limite**. C'est d'ailleurs en vertu de ce principe que la Loi a pu instituer les références médicales opposables. Il faut aussi rappeler que bien évidemment la liberté de prescription du médecin est limitée par des impératifs de déontolo-



## BILLET DU MOIS

gie (*“Les médecins ne peuvent proposer aux malades ou à leur entourage comme salubre ou sans danger un remède ou un procédé illusoire ou insuffisamment éprouvé...”*, – article R. 4 127-39 du Code de la Santé Publique) et de sécurité (*“Le médecin doit s’interdire, dans les investigations et interventions qu’il pratique comme dans les thérapeutiques qu’il prescrit, de faire courir au patient un risque injustifié”* – article R. 4 127-40 du Code de la Santé Publique). De plus, la liberté du médecin est limitée par la nécessité de dispenser ses soins au meilleur coût. En effet, selon l’article L. 162-2-1 du CSS : *“Les médecins sont tenus, dans tous leurs actes et prescriptions, d’observer, dans le cadre de la législation et de la réglementation en vigueur, la plus stricte économie compatible avec la qualité, la sécurité et l’efficacité des soins”*.

● D’autre part, les recommandations de bonne pratique (RBP) sont élaborées en tenant compte des données acquises de la science, selon les termes mêmes du mémoire en défense de la HAS. Par conséquent, si les recommandations de bonne pratique (RBP) sont censées représenter aux yeux des Autorités publiques l’état des connaissances sur les données acquises de la science, **il est faux, voire hypocrite, d’affirmer que le médecin a le choix de les suivre ou non**.

“Par conséquent, contrairement à ce que la HAS laisse entendre, le fait qu’un médecin est tenu de suivre les RBP pour élaborer un protocole de soins d’une maladie de longue durée est bien évidemment de nature à souligner **le caractère contraignant de ces recommandations**”.

*“Le médecin est tenu de donner au patient des soins consciencieux, attentifs et conformes aux données acquises de la science (Civ., 20 mai 1936, arrêt Mercier).”*

Les “données acquises de la science” regroupent un certain nombre de données médicales réputées accessibles et

faisant l’objet d’un consensus au sein des professionnels de santé. Elles sont formées majoritairement par la littérature médicale (ouvrages et manuels, cours universitaires, dictionnaires médicaux, publications scientifiques, revues médicales spécialisées, actes des colloques et des conférences, etc.). Mais les “données acquises de la science” incluent également les recommandations professionnelles. C’est ce qu’a jugé le Conseil d’Etat dans un arrêt rendu le 12 janvier 2005. Dans cette affaire, le Conseil d’Etat a jugé qu’un médecin n’avait pas tenu compte, pour dispenser des soins à ses patients, des données acquises de la science, telles qu’elles résultaient notamment des recommandations de bonnes pratiques élaborées par l’ANAES. Le concept de recommandations et de références médicales opposables traduit l’impossibilité pour le médecin d’assimiler et d’incorporer dans sa pratique quotidienne toute l’information scientifique disponible. La HAS est censée synthétiser ces connaissances et les mettre à la portée du public et des personnels de santé. De plus, le Conseil de l’Ordre des Médecins recommande lui-même aux médecins de suivre les références médicales édictées par l’ANAES.

*“La HAS est donc mal fondée à affirmer que chacun est libre de suivre ou non ces lignes directrices que sont les recommandations qu’elle édictent. Ce faisant, la HAS occulte dans son raisonnement le fait qu’un médecin qui ne suivrait pas les recommandations de bonne pratique (RBP) peut être sanctionné, sans compter qu’un certain nombre de droits et d’avantages, tant pour lui que le patient, seraient suspendus”*.

### ⌋ Dégâts collatéraux

**Ces attendus du Conseil d’Etat modifient donc complètement les perspectives concernant la valeur d’un texte de recommandations : elles rendent compte que, de par les missions attribuées à la HAS, les recommandations**

**en émanant ont quasi force de loi.** Si, en cela, elles peuvent être dénoncées et donc annulées lorsqu’elles ne répondent pas aux critères d’indépendance avec lesquels une Loi devrait être édictée, cette interprétation juridique pose de nombreux problèmes. Ce qui ramène aux éléments du début de cet article.

Ainsi, lorsqu’on sait, entre autres grâce à la psychologie sociale, comment fonctionne un groupe, il est possible de comprendre qu’un texte de recommandations n’est pas obligatoirement une vérité et/ou une synthèse objective des données de la science débouchant sur une attitude validée. Plusieurs interprétations d’un même fait peuvent être parfaitement recevables et il n’est pas raisonnable qu’une seule prenne force de loi. **Même si pour le juriste la loi résulte d’un compromis social, il n’est pas imaginable que la pratique de la médecine se résume à l’application pure et simple de recommandations édictées par la HAS.**

Quelques exemples vont illustrer le paradoxe et les impasses où peut nous conduire une attitude trop rigoriste alors que la médecine est encore un art et pas une science exacte.

● Dans les recommandations de 2006 pour la prise en charge du diabète, il est proposé de prescrire de l’aspirine en prévention primaire lorsque le risque cardiovasculaire d’un diabétique dépasse un certain niveau, jugé sur des critères dont les limites sont reconnues. Le rapport bénéfice/risque d’une telle attitude a toujours été inconnu, et cela tant en 2006 qu’en 2011. Les recommandations de la HAS faisant figure de référence, les délégués de l’assurance maladie (DAM) qui visitent les médecins (du moins dans ma région) les incitent fortement à prescrire de l’aspirine pour diminuer le risque cardiovasculaire des diabétiques et, pensent-ils, le coût de sa prise en charge. Cette situation est pleine de paradoxes. Ainsi, les DAM, qui sont des représentants de l’assurance maladie, incitent à

prescrire un médicament selon un texte de recommandations, alors que l'aspirine n'a pas d'AMM pour cette indication et ne doit donc pas être remboursée dans cette situation clinique dans laquelle elle est recommandée par les représentants mêmes de l'Assurance Maladie!!! Concernant la pratique médicale, si, parce que mon analyse de la littérature m'indique que l'aspirine n'a pas d'indication en prévention primaire, je refuse de prescrire de l'aspirine à un diabétique dont le niveau de risque pourrait le justifier d'après les recommandations, et que celui-ci a un AVC: qu'est-ce qui va prévaloir si le patient ou sa famille porte plainte pour pertes de chances? Les éléments du vaste débat dans la littérature médicale internationale montrant que le bénéfice de l'aspirine n'est pas affirmé en prévention primaire? Le fait que l'Etat, par l'intermédiaire de la HAS, a produit des recommandations la proposant chez des diabétiques? Le fait que l'Etat, par l'intermédiaire de l'AFSSAPS n'a pas donné d'indication pour l'aspirine en prévention primaire y compris chez le diabétique? Si l'on en croit le jugement du Conseil d'Etat, il se pourrait bien que les recommandations de la HAS soit la principale référence et que je devienne condamnable... D'où l'intérêt pour des recommandations d'être les plus objectives possible et de parfaitement indiquer le niveau de preuve de chaque recommandation au terme d'un débat objectif. Voyons le problème inverse: je pensais que l'aspirine ne doit pas être prescrite en prévention primaire, mais le DAM m'incite à le faire sur la foi de recommandations de la HAS dont il m'indique qu'elles ont force de loi. Je la prescris et le patient a un AVC hémorragique... La famille porte plainte car, dans la littérature internationale, il persiste un débat sur le rapport bénéfice/risque de l'aspirine chez le diabétique, car celle-ci n'a pas d'AMM, car des études sont en cours... Alors, à qui la faute puisque j'ai agi selon la loi?

● Autre exemple, dans le traitement des dyslipidémies, il est proposé des

cibles de LDL-cholestérol en fonction du niveau de risque cardiovasculaire, évalué en France sur une grille de risque arbitraire et non validée. Devant un patient à très haut risque, alors que j'ai prescrit une dose maximale de statine, le LDL reste à 1,30 g/L. Pour suivre les recommandations qui indiquent une cible de LDL inférieure à 1 g/L, j'ajoute donc un autre hypolipémiant. Peu après, le patient fait une rhabdomyolyse. A qui la faute? Au prescripteur qui suit des recommandations qui viennent de prendre force de loi? Ou aux recommandations qui sont attaquables car proposant une stratégie de prise en charge non conforme aux données acquises de la science? A titre indicatif, pour pallier ce problème, les Canadiens ont proposé deux objectifs possibles dans la prise en charge des dyslipidémies: soit l'obtention d'une cible de LDL, soit la diminution du LDL de 50 % par rapport à sa valeur de base avec une statine. Mais que valent des recommandations étrangères proposant une autre analyse des données acquises de la science si celles de la HAS ont maintenant force de loi?

### **En synthèse**

Comme on le voit, le problème posé par les recommandations qui était déjà complexe vient de le devenir un peu plus puisqu'il semble que les recommandations de la HAS ont quasi-force de loi pour la pratique médicale. Et cela, sans que l'on puisse comprendre ce que deviennent juridiquement des recommandations différentes émises par une société savante indépendante de la HAS. Si les recommandations de la HAS ont force de loi, le cardiologue doit-il suivre les recommandations d'une société européenne sur le même sujet? Doit-il, par exemple, abaisser la pression artérielle systolique des diabétiques en dessous de 130 mmHg selon les recommandations de la HAS de 2005 (sans niveau de preuve indiqué dans le texte)

ou doit-il maintenir la pression systolique entre 130 et 140 mmHg comme le proposaient les recommandations de la Société européenne d'hypertension en 2009 (sans plus de niveau de preuve indiqué dans le texte)?

Il est incontestable que tout texte de recommandations n'est pas une synthèse des données acquises de la science, mais en est forcément une interprétation. Même si cette interprétation fait consensus au sein d'un échantillon d'experts sélectionnés, elle ne peut être unique et ne devrait pas avoir force de loi. Paradoxe: l'opinion et le jugement d'un seul médecin ne peuvent pas non plus avoir force de loi même si cela l'incite à avoir une attitude non conforme aux recommandations. Et il faut donc naviguer entre ces deux écueils en sachant que si une stratégie médicale doit pouvoir se justifier, les textes de recommandations ne peuvent en être l'aune exclusive.

Concernant les recommandations dès lors que le légiste leur donne force de loi, leurs promoteurs devraient permettre au médecin d'en faire usage à bon escient pour sa pratique et surtout devant un éventuel juge, en faisant en sorte qu'elles:

- soient rédigées avec les meilleures garanties d'indépendance,
- indiquent que chaque patient est un cas individuel qui pourrait ne pas être couvert par la recommandation proposée,
- indiquent que d'autres analyses des données de la science existent et expliquent les raisons du choix d'une analyse plutôt qu'une autre,
- indiquent le niveau de preuve effectif des recommandations au terme d'une analyse exhaustive et non partielle ou partielle de la littérature.

Conflits d'intérêts de l'auteur: Honoraires pour conférence ou conseils pour les laboratoires Abbott, Astra-Zeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Ipsen, Menarini, MSD, Novartis, Pfizer, Roche-Diagnostics, Sanofi-Aventis France, Servier, Takeda.

## Professionnels de santé, découvrez le Dossier spécial HAS Actualités & Pratiques Cardiologie



Espace  
**HAS** Actualités  
& Pratiques

Pour vous professionnels de santé  
un nouvel espace d'information

Espace HAS Actualités & Pratiques  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Rendez-vous  
sur l'Espace HAS  
Actualités & Pratiques  
pour consulter  
le Dossier spécial  
Cardiologie

Abonnez-vous  
gratuitement  
aux alertes e-mail  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

### Dossier spécial **Cardiologie**



Rédacteurs en chef : Professeur Geneviève Derumeaux, Présidente de la Société Française de Cardiologie (SFC) et du Conseil National Professionnel de Cardiologie (CNPC) ; Docteur Christian Ziccarelli, Vice-président du CNPC

Un contenu interactif avec plusieurs rubriques :

- **Focus** : 4 thèmes d'actualité commentés par des experts
- **L'essentiel en cardiologie** : synthèses et messages clés des dernières publications
- **Dialogue** avec le CNPC et la SFC
- **Retour d'expérience** : faites-nous part de vos commentaires
- **Quiz** : testez vos connaissances

Mises à jour régulières effectuées selon l'actualité du programme de travail de la HAS

# HAS

Autorité publique indépendante à caractère scientifique, la HAS a été créée pour renforcer la qualité de notre système de santé et assurer à tous un accès durable et équitable aux meilleurs soins.

- La Haute Autorité de Santé appuie les professionnels de santé dans l'amélioration continue de leurs pratiques cliniques pour prodiguer des soins plus efficaces, plus sûrs et plus efficaces.
- Elle contribue, par ses avis à accompagner la décision publique pour optimiser la prise en charge financière collective des biens et services médicaux remboursables et préserver de façon durable le financement solidaire et équitable de notre système de santé.

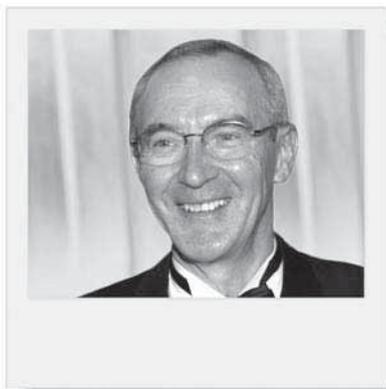
Ensemble, améliorons la qualité en santé  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

# Grandes recommandations de l'année : quoi de neuf ?

Quatre grandes recommandations ont été publiées par la Société Européenne de Cardiologie suivant désormais une présentation uniforme, privilégiant les documents de taille modérée et présentant les recommandations en fonction du grade et du niveau d'évidence, mais d'une façon certainement plus conviviale que dans le modèle américain.

Ces recommandations sont la nouvelle mouture de documents antérieurs sur la prise en charge de la fibrillation auriculaire et des cardiopathies congénitales parvenues à l'âge adulte. Un document a été publié sur l'utilisation des dispositifs de stimulation dans l'insuffisance cardiaque. Enfin, un document entièrement nouveau a été publié, celui décrivant les recommandations de revascularisation myocardique. Jusqu'alors, les recommandations portaient sur l'angioplastie et non sur la revascularisation dans son sens le plus large, angioplastie et chirurgie. Ce dernier document fera date.

En ce qui concerne les recommandations des sociétés américaines *American College of Cardiology (ACC)* et *American Heart Association (AHA)*, peu de nouveaux documents ont été publiés sur les prises en charge de la pathologie cardiovasculaire ; par contre, un très grand nombre de documents ont été publiés sur les aspects réglementaires de la cardiologie, les compétences professionnelles...



→ J.P. BASSAND  
Département de cardiologie,  
Hopital Jean Minjoz,  
BESANÇON.

## Recommandations de la Société Européenne de Cardiologie

### 1. Fibrillation auriculaire [1]

Contrairement au précédent document qui datait de 2006, élaboré en commun par l'ACC/AHA d'un côté et la Société Européenne de Cardiologie de l'autre, celui de 2010 est spécifique à la Société Européenne de Cardiologie.

Ce document envisage tous les aspects de la fibrillation auriculaire, et en particulier les nouvelles données concernant le traitement antithrombotique mais aussi les méthodes ablatives, les nouvelles thérapies antiarythmiques et l'éternelle discussion entre contrôle du rythme et contrôle de la fréquence. Il s'agit d'un document très détaillé, très complet, qui

introduit de nouveaux scores, en particulier un score censé établir le risque de saignement à long terme, HAS-BLED, et qui propose un nouveau score destiné à établir le risque embolique, le score dit "CHA2DS2-VASc" dont la valeur prédictive est supérieure au score resté classique jusqu'alors, le CHADS2.

Pour le détail, la fibrillation auriculaire est commune, les facteurs étiologiques les plus courants sont l'insuffisance cardiaque, la cardiopathie ischémique et les maladies valvulaires. Elle augmente de façon substantielle le risque d'insuffisance cardiaque et d'accident ischémique cérébral. Il s'agit d'une maladie chronique, progressive de l'oreillette dont l'évolution va dépendre du substrat, c'est-à-dire la maladie sous-jacente et des déclencheurs électriques. Il faut considérer que dans la plupart des circonstances,

# L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

la fibrillation auriculaire est le marqueur d'une cardiopathie sous-jacente.

Le traitement antithrombotique a une efficacité prouvée. Les anticoagulants oraux sont indiqués dans toutes les circonstances en présence d'une fibrillation auriculaire à l'exception des patients chez qui existe une contre-indication, de la fibrillation auriculaire isolée, et chez les sujets de moins de 65 ans. Le traitement anticoagulant est indiqué que la fibrillation soit permanente ou paroxystique. L'aspirine a un rôle limité dans la prévention des accidents emboliques et n'est pas nécessairement plus sûre en matière d'hémorragie que le traitement anticoagulant.

Le traitement initial de la fibrillation auriculaire est basé sur le traitement anti-thrombotique, le traitement des complications associées, le contrôle du rythme et des symptômes et de la maladie sous-jacente.

Ultérieurement, la nécessité de conversion, soit pharmacologique, soit par cardioversion, se discute, sachant que le contrôle de la fréquence est une thérapeutique raisonnable dans la plupart des cas. Le contrôle du rythme n'a pas d'efficacité supérieure démontrée par rapport au contrôle de la fréquence et doit être envisagé plus en termes de sécurité que d'efficacité, particulièrement lorsque des associations médicamenteuses sont envisagées. Les méthodes ablatives sont réservées en fait à un faible nombre de sujets, en particulier en cas d'arythmie réfractaire et hautement symptomatique en dépit d'un traitement pharmacologique approprié.

Bien sûr, un chapitre est dédié aux populations spéciales, en particulier athlètes et syndrome de préexcitation ventriculaire.

L'originalité de ces recommandations est de mettre en avant d'abord les "gaps in evidence". Le plus important pour le moment concerne le traitement anticoagulant oral. De nouvelles molécules ont démontré leur

efficacité par rapport aux anti-vitamines K, en particulier anti-Xa et anti-IIa. Toutefois, à ce jour, ces molécules ont été démontrées efficaces dans les essais cliniques, mais il n'est pas établi que ces anticoagulants aient la même efficacité et sécurité d'emploi que les anti-vitamines K en pratique clinique de routine.

Il n'y a, à ce jour, pas d'essai clinique comparant les stratégies de contrôle de fréquence *versus* contrôle du rythme sur des objectifs robustes, comme décès, infarctus et accident vasculaire cérébral; entre autres, l'impact à long terme des méthodes ablatives demeure inconnu.

## 2. Prise en charge des malades souffrant de cardiopathie congénitale à l'âge adulte

Il s'agit de la mise à jour d'un document déjà ancien [2]. Il aborde un sujet d'hypermécialité très délicat auquel peu de cardiologues sont familiarisés en dépit du fait qu'il s'agit d'une population croissante de patients, puisque représentant désormais pratiquement l'essentiel des consultations de cardiopathies congénitales, puisque ces dernières sont opérées dans les premiers mois ou premières années de l'existence.

L'intervention sur la cardiopathie congénitale bien sûr permet de corriger dans la plupart des cas les anomalies, mais crée une pathologie induite qui aura des conséquences à l'âge adulte chez beaucoup de sujets sous forme d'arythmie ventriculaire, de développement progressif d'insuffisance ventriculaire droite due à une régression inconstante ou incomplète de l'hypertension artérielle pulmonaire, ou au type même de la correction.

Il n'est pas question d'entrer dans le détail de ces recommandations qui abordent bien sûr le diagnostic de base, en particulier défaut congénital initial, histoire clinique, examen somatique, échocardiographie, gazométrie, radio

des poumons. Il n'y a que pour les cas réellement très complexes que d'autres explorations peuvent s'avérer nécessaires, en particulier l'IRM, qui trouve ici une de ses meilleures indications à titre de diagnostic morphologique.

Cela étant, le scanner multicoupe trouve sa place au sein des méthodes diagnostiques, en dépit de l'irradiation imposée par ce type d'examen. Enfin, les épreuves d'effort, en particulier avec analyse de la capacité d'effort et des capacités ventilatoires, réponse de la fréquence cardiaque à des arythmies cardiaques induites par l'exercice, a une place considérable. Ce n'est que dans des cas extrêmes que le cathétérisme est nécessaire chez ce genre de sujet.

Les principales complications auxquelles sont exposés les sujets porteurs de cardiopathies congénitales à l'âge adulte sont le développement d'une l'insuffisance cardiaque comme cela a déjà été discuté, les arythmies ventriculaires, le risque de mort subite et d'endocardite bactérienne.

La grossesse représente un problème majeur dans ce type de pathologie.

Pour le reste, ces recommandations après ces considérations générales passent en revue toutes les formes de cardiopathies congénitales parvenues à l'âge adulte, corrigées ou non corrigées, en allant du plus simple défaut, la communication interauriculaire, au plus compliqué, comme la transposition des gros vaisseaux avec *switch* atrial, le suivi des patients après intervention de Fontan et plus généralement parlant, des conduits ventricule droit-artère pulmonaire. En bref, un document hyperspécialisé mais de lecture passionnante.

## 3. Resynchronisation cardiaque dans l'insuffisance cardiaque

Il s'agit d'une mise à jour du traitement spécifique de l'insuffisance cardiaque

par resynchronisation [3]. Il s'agit d'un document relativement court qui rappelle clairement les indications pour ce type de technique et les indications respectives entre resynchronisation par pacemaker ou resynchronisation par pacemaker/défibrillateur. Le document en particulier fait le point sur les indications de resynchronisation en fonction du grade de l'insuffisance cardiaque, avancée ou au contraire, débutante. Aussi il discute les problèmes posés par la resynchronisation chez les patients en fibrillation auriculaire ainsi que la resynchronisation chez les patients qui n'ont pas *a priori* d'indication, mais qui ont besoin d'un entraînement électro-systolique définitif.

#### 4. Recommandations pour la revascularisation myocardique

Ces recommandations ont été écrites pour la première fois sur la revascularisation myocardique et pas seulement sur l'angioplastie [4]. Cela a nécessité que la composition du Groupe de Travail implique des cardiologues cliniciens, des angioplasticiens et des chirurgiens à parts égales. Une fois encore, ces recommandations feront date car c'est la première fois qu'une collaboration active entre cardiologues interventionnels et chirurgiens débouche sur un document de ce genre. Il fera date également car pour la première fois, il formalise de façon claire la nécessité de débattre et des indications de revascularisation et du type de revascularisation au sein de ce qu'il est convenu d'appeler désormais le "Heart team" ou équipe cardiovasculaire. En clair, le document recommande de façon formelle, particulièrement en présence de maladie pluritronculaire associée ou non à une maladie du tronc commun, que l'indication soit discutée au sein de cette équipe et que la décision sur le type de revascularisation soit prise en fonction des meilleurs intérêts du patient et non pas de l'agressivité de telle ou telle équipe de revascularisation.

Ce document envisage tous les types de revascularisation dans tous les aspects de la maladie coronaire, qu'il s'agisse de maladie coronaire chronique ou de syndrome coronarien aigu avec ou sans sus-décalage du segment ST. Il envisage également toutes les situations et en particulier, les situations spéciales où les comorbidités peuvent changer de façon profonde les indications et le pronostic de la revascularisation, en particulier diabète, insuffisance rénale et autres comorbidités. D'autres situations particulières sont envisagées comme la revascularisation simultanée des artères coronaires et des artères périphériques ou des artères carotides, ou la revascularisation chez les sujets porteurs d'une prothèse valvulaire, ou encore, revascularisation et remplacement valvulaire simultanés.

Pour la maladie coronaire chronique, le document met l'accent sur la nécessité de documenter l'ischémie myocardique avant de procéder à une coronarographie diagnostique. Surtout, il introduit la notion de mesure du retentissement fonctionnel des lésions constatées au cours de la coronarographie diagnostique sur la perfusion myocardique par la mesure systématique en cas d'incertitude sur le degré de sténose, de la réserve de flux coronaire (*fractional flow reserve*, FFR).

En d'autres termes, si ces recommandations de revascularisation étaient mises en application immédiatement et de façon uniforme, elles aboutiraient à éliminer de façon définitive les revascularisations inutiles et cosmétiques guidées par le reflexe oculo-sténotique chez des patients chez lesquels la réalité de l'ischémie myocardique n'est pas démontrée et le retentissement fonctionnel de la lésion n'est pas établi.

En ce qui concerne les tritronculaires et les maladies du tronc commun, le document s'appuie sur les résultats de l'étude SYNTAX et donne des indications très

sélectives de revascularisation en faisant une part très large à la revascularisation chirurgicale et en particulier par conduit artériel.

Le document introduit également la notion d'une stratification du risque chirurgical principalement basé sur le calcul de l'EuroScore mais également la stratification du risque lié à la complexité anatomique des lésions coronaires basé sur le SYNTAX score. D'autres scores sont discutés mais ont moins d'importance que ces deux principaux scores.

Dans les cas de syndrome coronarien aigu, le document reprend ce qui est déjà connu et qui a été déjà décrit dans les recommandations de prise en charge des syndromes coronariens aigus sans sus-décalage du segment ST et de l'infarctus classique, il n'y a pas de grande nouveauté hormis les nouveautés en matière de traitement pharmacologique avec les nouveaux inhibiteurs des récepteurs à l'ADP.

Fait important, le document introduit la notion de consentement éclairé signé par le patient avant toute décision de revascularisation sauf, bien entendu, urgence vitale.

Bien sûr, ces recommandations discutent également l'intérêt des différents dispositifs intra-coronaires pour la revascularisation percutanée. Il n'est pas nécessaire de les détailler ici.

Sitôt publiées, ces recommandations ont été très hautement critiquées. Personne ni aucun document ne sont parfaits et ces recommandations ne sont pas parfaites. Bien sûr, il existe quelques imperfections. En scrutant un document de façon attentive, on peut toujours trouver à y redire. Cela étant, l'essentiel du message ne peut pas être discuté, il est désormais nécessaire de mettre en application de façon réelle la notion d'équipe cardiaque avec discussion inter-disciplinaire des cas les

# L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

plus complexes et la notion de consentement éclairé. De la même façon, nul ne peut contester la nécessité de documenter l'ischémie myocardique avant l'intervention ou à défaut, de procéder à la documentation fonctionnelle de la lésion par mesure de la réserve coronaire avant de procéder à une angioplastie. L'argumentaire consistant à dire que les guides de pression ne sont pas remboursés est irrecevable. La mesure de la FFR a montré la capacité à améliorer l'évolution clinique des sujets dans deux essais cliniques. Le refus d'utiliser ce type d'instrumentation est une perte de chances pour le patient. Les cardiologues interventionnels seraient bien avisés de tenir compte du message avant qu'il ne soit imposé par les autorités de tutelle. Pour mémoire, ce qui est bon pour le patient ne peut en aucune façon être mauvais pour le médecin.

## Recommandations de l'ACC/AHA

Pour mémoire, un niveau de publication très dense existe année après année chez nos collègues américains. Il faut savoir que la plupart de ces publications concernent des recommandations non pas de prise en charge d'une pathologie particulière, mais visant à réguler ou harmoniser les pratiques médicales dans diverses situations. En fait, il s'agit de recommandations sur les niveaux de compétence requis pour exercer tel ou tel aspect de la discipline, ou utiliser tel ou tel outil diagnostique, qu'il s'agisse d'IRM, de scanner multicoupe...

Il n'est pas question de rentrer dans les détails et encore faut-il se souvenir du fait que l'AHA ne s'adresse pas seulement à la pathologie cardiovasculaire, mais aussi aux accidents vasculaires cérébraux, ce qui explique que les recommandations peuvent apparaître dans le domaine neurologique, ce qui est inhabituel de ce côté-ci de l'Atlantique.

Il n'est pas question de détailler ces recommandations de prise en charge ou les recommandations pour la compétence des médecins, car elles sont trop nombreuses. On se bornera donc à citer quelques documents publiés en 2010 :

>>> ACC/AHA/HRS : mise à jour du document de 2006 sur la prise en charge des patients avec fibrillation auriculaire [5].

>>> Recommandations pour la prévention primaire des accidents vasculaires cérébraux [6].

>>> Recommandations pour la mesure du risque cardiovasculaire chez les sujets asymptomatiques [7].

>>> Recommandations pour la réanimation cardiopulmonaire et les urgences cardiovasculaires [8].

>>> Prise en charge chirurgicale des maladies de l'aorte thoracique descendante avec mise au point sur les abords endovasculaires et chirurgie à thorax ouvert [9].

>>> Recommandations pour le diagnostic et le traitement des patients avec maladie aortique thoracique [10].

Pour mémoire, des documents ont été publiés à titre de réaction à chaud sur certains sujets brûlants en cardiologie :

- consensus d'experts pour l'utilisation concomitante des inhibiteurs de la pompe à proton et des thiényopyridines [11],
- alerte en ce qui concerne l'utilisation du clopidogrel et les restrictions de la FDA à propos de la résistance chez les porteurs d'une perte de fonction sur l'allèle du CYP2C19 [12].

Pour mémoire, de nombreux documents ont été publiés sur la mesure des performances médicales. C'est en train d'arriver chez nous.

## Bibliographie

1. CAMM AJ, KIRCHHOF P, LIP GY *et al.* Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2010; 31: 2369-429.
2. BAUMGARTNER H, BONHOEFFER P, DE GROOT NM *et al.* ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*, 2010; 31: 2915-2957.
3. DICKSTEIN K, VARDAS PE, AURICCHIO A *et al.* 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*, 2010; 31: 2677-2687.
4. WIJNS W, KOLH P, DANCHIN N *et al.* Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2010; 31: 2501-2555.
5. WANN LS, CURTIS AB, JANUARY CT *et al.* 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2011; 123: 104-123.
6. GOLDSTEIN LB, BUSHNELL CD, ADAMS RJ *et al.* Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2011; 42: 517-584.
7. GREENLAND P, ALPERT JS, BELLER GA *et al.* 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2010; 122: e584-636.
8. HAZINSKI MF, NOLAN JP, BILLI JE *et al.* Part 1: Executive summary: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*, 2010; 122: S250-75.
9. COADY MA, IKONOMIDIS JS, CHEUNG AT *et al.* Surgical management of descending thoracic aortic disease: open and endovascular approaches: a scientific statement

- from the American Heart Association. *Circulation*, 2010; 121: 2780-804.
10. HIRATZKA LF, BAKRIS GL, BECKMAN JA *et al.* 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation*, 2010; 121: e266-369.
11. ABRAHAM NS, HLATKY MA, ANTMAN EM *et al.* ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation*, 2010; 122: 2619-2633.
12. HOLMES DR, DEHMER GJ, KAUL S *et al.* ACCF/AHA Clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA "boxed warning": a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the American Heart Association. *Circulation*, 2010; 122: 537-557.

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

# réalités

## Bulletin d'abonnement

Je m'abonne à  
réalités Cardiologiques

- Médecin**  1 an : 60 €  
 2 ans : 95 €
- Etudiant/Interne**  1 an : 50 €  
(joindre un justificatif)  2 ans : 70 €
- Etranger**  1 an : 80 €  
(DOM-TOM compris)  2 ans : 120 €

BULLETIN À RETOURNER À :  
**PERFORMANCES MÉDICALES**  
91, AVENUE DE LA RÉPUBLIQUE  
75011 PARIS

**4**  
crédits  
FMC/an

Déductible des  
frais professionnels

Nom

Prénom

Adresse

Ville

Code Postal

E.mail

**Règlement**  Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)  
 Par carte bancaire (sauf American Express)

carte n°

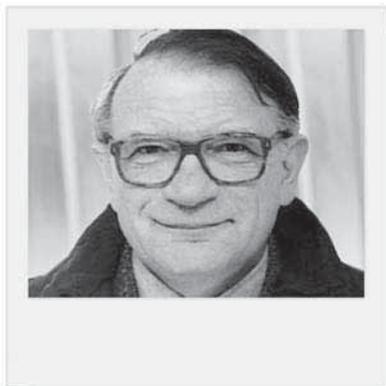
cryptogramme  date d'expiration

Signature

# Epidémiologie cardiovasculaire : quoi de neuf ?

L'année 2010 a été riche en recherches sur l'épidémiologie cardiovasculaire. Elle a permis d'améliorer les connaissances sur des sujets aussi divers que la prédiction du risque chez les sujets asymptomatiques et les coronariens, sur l'intérêt de mesures de Santé publique comme l'interdiction de fumer dans les lieux publics, l'augmentation du prix du tabac.

L'année 2010 a apporté des réponses à certaines interrogations sur la nutrition avec des données sur l'alcool, les acides gras oméga-3 et l'acide folique.



→ J.P. CAMBOU

INSERM U 558, Service de Médecine Vasculaire, CHU Rangueil, TOULOUSE.

## La maladie coronaire est toujours une pathologie grave

Le Pr N. Danchin a publié en 2010, dans les Annales d'Angéiologie et de Cardiologie, une revue très documentée des connaissances épidémiologiques sur la maladie coronaire [1]. Plusieurs travaux récents notent une tendance générale à la baisse de l'incidence des syndromes coronaires aigus. Ainsi, une toute récente étude californienne montre une diminution, entre 1999 et 2008, de plus de 60 % de l'incidence des infarctus avec sus-décalage de ST [2]. L'évolution des infarctus sans sus-décalage est plus complexe : entre 1999 et 2004, on constate une augmentation d'incidence, très vraisemblablement liée à la généralisation de l'utilisation des dosages de troponines. A partir de 2005, en revanche, l'incidence des infarctus sans sus-décalage diminue, avec une pente proche de celle observée pour les infarctus avec sus-décalage.

En France, l'incidence des syndromes coronaires aigus, et particulièrement des infarctus avec sus-décalage de ST, a nettement diminué au cours des 20 dernières années. En parallèle, la mortalité en phase aiguë a régressé. En Europe, la

mortalité cardiovasculaire a fortement décliné au cours des 20 dernières années dans les pays du nord et de l'ouest ; à l'opposé, dans de nombreux pays de l'est, elle a continué d'augmenter jusque vers la fin des années 1990 et ne diminue que depuis cette période.

Toutefois, le syndrome coronaire aigu reste une pathologie grave, avec une morbi-mortalité élevée dans les années qui suivent l'accident initial. Une récente publication sur la cohorte britannique et belge du registre GRACE a permis d'évaluer les devenir des patients 5 ans après un syndrome coronaire aigu [4]. La mortalité est de 20 %, 9 % des patients ont eu un nouvel infarctus, 8 % un accident vasculaire cérébral et 17 % ont été réhospitalisés pour une intervention de revascularisation myocardique. Ces chiffres sont constatés alors que la plupart des patients ont reçu les traitements recommandés. La mortalité à 5 ans ne diffère pas selon le type du syndrome coronaire aigu (SCA) : 19 % après infarctus avec sus-décalage, 22 % après infarctus sans sus-décalage et 17 % après un angor instable, ce qui s'explique sans doute par la moindre différence d'âge entre le type d'infarctus (2 ans en moyenne) dans la cohorte GRACE par rapport aux données

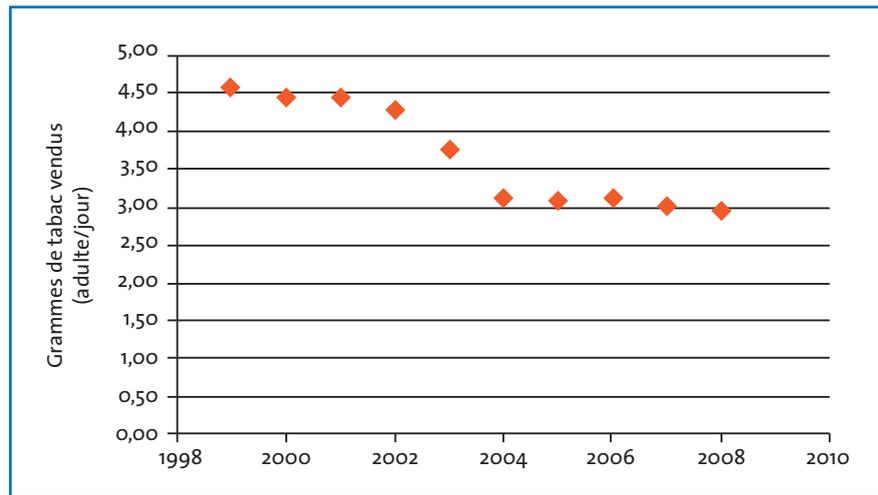
des autres registres. Le pronostic à long terme des SCA est moins favorable qu'on ne pourrait le penser; en particulier, la mortalité est pratiquement 5 fois plus importante pendant le suivi que lors de l'événement initial.

Les données provenant de la CNAM-TS montrent l'importance de l'adhérence aux traitements recommandés: chez les patients survivants de la phase hospitalière et traités par statines à la sortie de l'hospitalisation, le pourcentage de décès ou hospitalisations pour nouveau syndrome coronaire aigu à 30 mois est de 17,7 % chez les patients ne suivant pas bien leur traitement, contre 7,3 % chez ceux ayant une bonne observance [5]. **L'infarctus et ses conséquences constituent donc toujours un enjeu majeur pour les cardiologues et le pari est loin d'être gagné.**

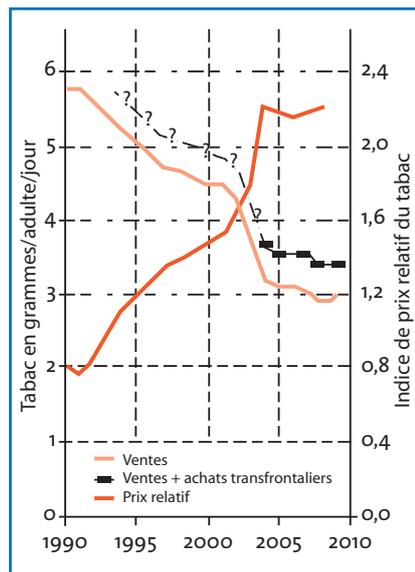
### Effet de l'augmentation des prix du tabac sur les ventes

Catherine Hill de l'Institut Gustave Roussy à Villejuif a analysé dans le numéro du Bulletin épidémiologique hebdomadaire de mai 2010 l'impact de la hausse du prix des cigarettes sur les ventes. La **figure 1** montre l'évolution des ventes en France entre 1999 et 2008. Ces dernières années, les ventes de tabac ont cessé de baisser. Or en général, les ventes baissent quand les prix augmentent. La **figure 2** montre l'évolution des ventes de tabac par jour rapportées à la population de 15 ans et plus, ainsi que l'évolution de l'indice de prix relatif du tabac qui tient compte de l'inflation.

Le prix des cigarettes a augmenté en octobre 2003, par augmentation de la taxation. Cette augmentation correspond à une augmentation du prix corrigée de l'inflation de 37 % et a entraîné une baisse de 27 % des ventes de tabac. Après ces augmentations, un moratoire de cinq ans sur les augmentations de prix du tabac a été déclaré par le gouvernement.



**FIG. 1:** Ventes totales de tabac en France par adulte de plus de 15 ans et par jour. D'après Karsenty S. BEH, 19-20 mai 2010.



**FIG. 2:** Evolution des ventes et du prix du tabac en France, 1990-2010. D'après Hill C. BEH, 19-29 mai 2010.

En août 2007, un an avant la fin du moratoire, les fabricants ont pris les devants en décidant d'augmenter les prix. Cette augmentation était affichée comme étant de 6 %, mais elle était répartie très inégalement entre les différentes marques. Des produits peu chers, destinés par exemple aux jeunes et aux populations défavorisées, ont été moins augmentés:

une marque de cigarettes blondes vendues par paquet de 100 n'a augmenté par exemple que de 2,1 % (de 4,70 à 4,80 €), et une marque luxembourgeoise que de 4,4 % (de 6,75 à 7,05 € pour 30 cigarettes), ce qui en faisait les moins chères du marché. Les ventes, rapportées à la population de 15 ans et plus, ont baissé de 3 % entre 2007 et 2008. Les augmentations successives de novembre 2009 et février 2010 ont reproduit ce scénario: ainsi, en 2010, plusieurs industriels ont baissé les prix de leurs paquets les moins chers. En 2008, le prix du tabac corrigé de l'inflation est exactement égal au prix de 2004. **En termes de lutte contre le tabagisme, les mesures prises ces dernières années se sont donc révélées inefficaces.**

### Comment connaître le risque d'un patient ?

La prévention des maladies cardiovasculaires se confond avec la lutte contre ses facteurs de risque classiques (hypercholestérolémie, hypertension, tabagisme, diabète, obésité, sédentarité). La prédiction du risque repose sur des algorithmes prenant en compte ces différents facteurs de risque (Framingham,

# L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Score). Mais la prédiction est imparfaite du fait des variations géographiques du risque et de l'existence de facteurs non pris en compte dans les formules (niveau socioéconomique, facteurs nutritionnels, climat).

## 1. La mesure de l'épaisseur intima-média

L'année 2010 a apporté un certain nombre d'informations sur les marqueurs de risque témoignant d'une atteinte artérielle. Ces marqueurs de risque devraient être dépistés au décours des consultations chez le sujet asymptomatique pour lequel une décision de traiter doit être prise. D'après une étude récente [9], la mesure de l'Épaisseur Intima-Média (EIM) de la carotide associée à la recherche de plaques permet une meilleure classification des individus à risque que la simple utilisation des facteurs de risque traditionnelle. Nambi *et al.* ont analysé les données de plus de 13 000 sujets de la cohorte ARIC, suivis pendant 15 ans. Le fait d'inclure les données de l'EIM et la présence de plaques dans la formule de risque permettait de reclasser 23 % des sujets. Ainsi donc, dans cette étude, 61,9 % des sujets avec un risque intermédiaire d'après l'algorithme de Framingham ont été reclassés dans le groupe à bas risque. Par contre, aucun sujet déjà classé à bas risque n'a été reclassé en haut risque et aucun sujet à haut risque n'a été reclassé à bas risque. Cette étude montre une fois encore que les algorithmes de risque permettent au même titre que le simple bon sens clinique de bien classer le sujet à haut ou bas risque, mais qu'ils ne sont pas performants pour la majorité des patients classés en risque intermédiaire. **La mesure de l'EIM peut être un outil utile pour la stratification du risque chez les sujets asymptomatiques.**

## 2. La dysfonction érectile, un marqueur de risque

La relation dysfonction érectile et risque coronaire est déjà connue, mais ce risque

est souvent ignoré en clinique. La dysfonction érectile se définit comme l'impossibilité de maintenir une érection afin de permettre un rapport sexuel satisfaisant. D. Barty *et al.* ont analysés les données de 6 304 patients diabétiques, âgés de 55 à 88 ans, de la cohorte ADVANCE [10]. Tous ces sujets ont été classés selon la présence ou l'absence d'une dysfonction érectile à l'entrée de l'étude, puis annuellement pendant 2 ans. Ils ont ensuite été suivis pendant 5 ans. Les sujets qui ont une dysfonction à l'entrée et 2 ans plus tard ont une augmentation du risque de maladie coronaire et cérébrovasculaire de 45 % par rapport aux sujets indemnes de dysfonction. Il faut noter que ce surrisque est obtenu après ajustement sur les facteurs de risques classiques. **Pour les auteurs, la dysfonction érectile serait le reflet d'une véritable atteinte vasculaire au niveau des artères du pénis. Du fait de leur très faible diamètre, cette atteinte des artères du pénis précéderait les atteintes coronaires ou artérielles périphériques.**

## Le French paradoxe élucidé ?

Dans un article du BMJ repris dans la presse grand public, J.B. Ruidavets [11] a analysé les données de la cohorte PRIME issue de l'étude MONICA. Cette cohorte a inclus, entre 1991 et 1994, des hommes âgés de 50 à 59 ans dans trois sites en France (Toulouse, Lille, Strasbourg) et un site en Irlande du Nord (Belfast), soit respectivement 7 373 et 2 405 sujets. Ces sujets ont été suivis annuellement pendant 10 ans. Les Français consomment 33,8 grammes d'alcool par jour, les Irlandais 22,1 g/j. Le type de consommation est différent : 90 % des Français consomment au moins une fois par semaine, ils ne sont que 60 % en Irlande. Chez les buveurs, seuls 12 % des buveurs consomment quotidiennement ; par contre, un mode de consommation quotidien est retrouvé chez 75 % des buveurs français. La plus importante différence constatée dans les habitudes

de consommation entre les deux pays est le grand nombre de buveurs excessifs en une seule fois dans la semaine (*binge drinkers*) en Irlande contre 0,5 % en France. Ces buveurs excessifs correspondent aux habitués des "beuveries" du samedi soir. Les Français boivent plus, mais ils répartissent leur consommation sur la semaine.

Les données de cette étude retrouvent le gradient Nord-Sud de l'incidence de la maladie coronaire. Les Irlandais ont 2 fois plus d'infarctus au cours du suivi que les Français (5,6 pour 1 000 personnes-années de suivi *versus* 2,8). Après analyse multivariée, et en tenant compte de la prévalence différente des facteurs de risque selon les pays, le risque d'avoir un accident coronaire est de près de 2 fois plus élevé chez les "binge drinkers" que chez les buveurs réguliers. Les buveurs réguliers ont également moins de risque que les non buveurs. Après avoir ajusté sur les facteurs de risques classiques, les différences entre pays persistent ; en revanche, après ajustement sur le mode de consommation d'alcool, la différence entre l'Irlande et la France disparaît.

**L'explication du "paradoxe français" serait donc trouvée. A facteurs de risques équivalents, les Français seraient protégés par une consommation régulière et modérée d'alcool.** L'étude n'a pas permis d'analyser avec une puissance suffisante l'effet du vin par rapport à la bière ou aux alcools forts. Mais la consommation majoritaire en France est le vin, les Irlandais étant plutôt des buveurs de bière.

## Faut-il conseiller la consommation de suppléments alimentaires

### 1. Les oméga 3

D. Kromhout a présenté dans le *NEJM* de novembre 2010 les résultats d'une étude

multicentrique en double aveugle contre placebo chez 4 837 patients coronariens [12]. Ces patients ont reçu pendant 40 mois, outre les thérapeutiques recommandées, soit une margarine supplémentée avec des acides gras oméga-3 (acide eicosapentaénoïque, acide docosahexaénoïque et acide alpha-linolénique, soit un placebo. Les patients ayant une alimentation enrichie ont eu moins d'événements, mais les différences observées ne sont pas significatives. Les résultats seraient plus favorables chez les femmes, mais même dans ce sous-groupe le résultat est non significatif. **Cette étude bien construite confirme des données antérieures: les acides gras  $\omega$ -3 ne diminuent qu'une partie des événements chez le coronarien (la mort subite rythmique); les différences observées ne peuvent donc être significatives si on s'intéresse à l'ensemble des événements mortels et non mortels.**

## 2. La vitamine B12 et l'acide folique

Dans les pays développés, des sommes énormes sont dépensées dans l'enrichissement de l'alimentation en acide folique ou en vitamine B12 à partir de croyances qu'on nomme des "allégations santé". Des études antérieures ont montré l'inutilité de cette pratique. Une étude parue en 2010 [13] permet de confirmer les études antérieures. J.M. Armitage a analysé les données de 12 034 coronariens ayant survécu à leur événement dans le cadre de l'étude SEARCH. Les patients du groupe intervention ont reçu 2 mg d'acide folique et 1 mg de vitamine B12 alors que le groupe contrôle recevait un placebo. L'étude s'est intéressée à la sur-

venue au cours du suivi des décès coronariens, des infarctus ou AVC non mortels et aux revascularisations. Au cours du suivi de 6,7 ans, les taux d'homocystéine ont été réduits de 28 %. Par contre, les taux d'événements ne sont pas différents que ce soit pour les événements cardiovasculaires ou bien pour les cancers. **Les auteurs concluent qu'il ne suffit pas de faire baisser l'homocystéine pour améliorer le risque des patients coronariens et que l'utilisation d'acide folique et de vitamine B12 est inutile.**

## Bibliographie

- DANCHIN N, PUYMIRATE, AISSAOUI E *et al.* Epidémiologie des syndromes coronaires aigus en France et en Europe. *Ann Cardiol Angeiol*, 2010; 59 Suppl 2: S37-41.
- YEH RW, SIDNEY S, CHANDRA M, SOREL M *et al.* Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2010; 362: 2155-2165.
- FOX KA, CARRUTHERS KF, DUNBAR DR *et al.* Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J*, 2010.
- TUPPIN P, NEUMANN A, SIMON D *et al.* Characteristics and management of diabetic patients hospitalized for myocardial infarction in France. *Diabetes Metab*, 2010; 36: 129-136.
- GUERIN S, BORGET I. Impact de l'interdiction de fumer dans les lieux publics sur le risque d'infarctus. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 19/20 25 mai 2010.
- MEYERS DG, NEUBERGER JS, HE JP Cardiovascular effect of bans on smoking in public places: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 1249-1255.
- LIGHTWOOD JM, GLANTZ SA. Declines in acute myocardial infarction after smoke-free laws and individual risk attributable to secondhand smoke. *Circulation*, 2009; 120: 1373-1379.
- TEO KK, OUNPUU S, HAWKEN S *et al.* Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet*, 2006; 368: 647-658.
- NAMBI V, CHAMBLESS L, FOLSOM AR *et al.* Carotid Intima-Media Thickness and Presence or Absence of Plaque Improves Prediction of Coronary Heart Disease Risk The ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities). *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 1600-1607.
- BATTY GD, LI Q, CZERNICHOV S, NEAL B *et al.* ADVANCE Collaborative Group. Erectile dysfunction and later cardiovascular disease in men with type 2 diabetes: prospective cohort study based on the ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified-Release Controlled Evaluation) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: 1908-1913.
- RUIDAVETS JB, DUCIMETIERE P, EVANS A *et al.* Patterns of alcohol consumption and ischaemic heart disease in culturally divergent countries: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *BMJ*, 2010; 341: c6077.
- KROMHOUT D, GILTAY EJ. Alpha omega trial N-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2010; 363: 2015-2026.
- ARMITAGE JM, BOWMAN L, CLARKE RJ *et al.* Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors: a randomized trial. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group. *JAMA*, 2010; 303: 2486-2494.

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

# Tout a commencé par une goutte d'eau

## Prendre en charge pour réduire le risque cardiovasculaire chez les patients hypertendus non coronariens à trois facteurs de risque cardiovasculaires\*

\* Les facteurs de risque sont ceux de l'étude ASCOT : âge  $\geq 55$  ans, sexe masculin, albuminurie/protéinurie, tabagisme, antécédent de coronaropathie chez un parent du premier degré, diabète, CT/HDL  $\geq 6$ , anomalies de l'ECG spécifiques, antécédent d'AVC, artériopathie périphérique, HVG.

**Caduet**<sup>®</sup>  
amlodipine/atorvastatine

**DÉNOMINATION :** CADUET<sup>®</sup> 5 mg/10 mg, 10 mg/10 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION :** 5 mg ou 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésilate) et 10 mg d'atorvastatine (sous forme calcique trihydratée) pour un comprimé pelliculé.

**DONNÉES CLINIQUES :** • **Indications thérapeutiques :** prévention des événements cardiovasculaires chez des patients hypertendus ayant 3 facteurs de risque cardiovasculaire associés avec un cholestérol normal à modérément élevé, sans maladie coronarienne avérée et, chez lesquels, selon les recommandations en vigueur, l'utilisation concomitante d'amlodipine et d'une faible dose d'atorvastatine est adaptée. CADUET doit être utilisé lorsque la réponse au régime et aux autres mesures non pharmacologiques est inadéquate. • **Posologie et mode d'administration :** Posologie initiale usuelle de 5 mg/10 mg une fois par jour, par voie orale, pouvant aller jusqu'à 10 mg/10 mg une fois par jour si un contrôle plus strict de la pression artérielle est nécessaire. A prendre à tout moment de la journée, avec ou sans aliments. Peut être utilisé seul ou en association avec d'autres anti-hypertenseurs mais ne doit pas être utilisé en association à d'autres inhibiteurs calciques ou une autre statine, pas de recommandation de dosage régulier des taux de CPK ou d'autres enzymes musculaires. Chez les patients présentant des facteurs prédisposant à une rhabdomyolyse et chez ceux présentant des symptômes musculaires persistants pendant un traitement par une statine, recommandation de dosage des CPK avant toute initiation d'un traitement par statine. **Avant initiation du traitement :** contrôler le taux de CPK dans les situations suivantes : patients âgés (> 70 ans), insuffisance rénale, hypothyroïdie, antécédent personnel ou familial de maladies musculaires génétiques, antécédent personnel de toxicité musculaire lors d'un traitement par une statine ou un fibraté, abus d'alcool. Dans ces situations, réévaluer régulièrement le bénéfice/risque du traitement et assurer une surveillance clinique régulière. Ne pas débuter le traitement si le taux basal de CPK est significativement élevé (plus de 5 fois la LSN). **Mesure de la CPK :** ne pas mesurer la CPK après un exercice physique important ni en présence d'une autre cause possible d'augmentation. En cas d'élévation significative de la CPK (plus de 5 fois la LSN) avant traitement, recontrôler systématiquement dans les 5 à 7 jours pour confirmer les résultats. Si le taux initial de CPK > 5 fois la normale est confirmé, ne pas initier le traitement. **Pendant le traitement :** demander aux patients de signaler rapidement toute douleur musculaire inexplicable, crampes ou faiblesse musculaire, en particulier si elles s'accompagnent de malaise ou de fièvre ; en cas d'apparition de symptômes sous traitement effectuer un dosage de CPK, interrompre le traitement si le taux CPK est significativement élevé (plus de 5 fois la LSN) ; si les symptômes musculaires sont sévères et provoquent une gêne quotidienne envisager l'arrêt du traitement, même si le taux de CPK ne dépasse pas 5 fois la LSN ; si les symptômes disparaissent et que le taux de CPK redevient normal envisager la réintroduction de CADUET sous étroite surveillance. Comme avec les autres statines, risque de rhabdomyolyse et de myopathie majorée lorsque CADUET est associé avec certains médicaments tels que la ciclosporine, l'érythromycine, la clarithromycine, l'itraconazole, le kétoconazole, la néfazodone, l'acide nicotinique, le gemfibrozil, les fibrates ou les inhibiteurs de protéases du VIH. • **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction :** Associations contre-indiquées : itraconazole, kétoconazole, téliéthromycine. Associations déconseillées : dantrolène (perfusion) ; gemfibrozil et autres fibrates. Associations nécessitant des précautions d'emploi : baclofène ; inducteurs du CYP3A4 (tels que carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone, rifampicine, éfavirenz, rifabutine, millepertuis) ; inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (tels que ciclosporine, antibiotiques macrolides, néfazodone, antifongiques azolés, inhibiteurs de protéases du VIH) ; inhibiteurs des transporteurs (tels que la ciclosporine) inhibiteurs de protéases ; warfarine ; acide nicotinique. Associations à prendre en compte : alpha-1-bloquants à visée urologique (prazosine, alfuzosine, doxazosine, tamsulosine, térazosine) ; amifostine ; antipresseurs imipraminiques, neuroleptiques ; bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvedilol, métoprolol) ; corticoïdes, tétracosactide ; autres agents antihypertenseurs (tels que bêta-bloquant, antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II, diurétique, inhibiteur de l'enzyme de conversion) ; sildénafil ; anti-acides ; jus de pamplemousse ; contraceptifs oraux ; colestipol. Autres interactions : diltiazem, phénozone.

• **Grossesse et allaitement :** contre-indiqué. • **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :** survenue possible de vertiges. • **Effets indésirables :** Au cours des essais cliniques avec CADUET, aucun événement indésirable particulier propre à cette association n'a été observé. Les événements indésirables se sont limités à ceux rapportés antérieurement pour l'amlodipine et/ou l'atorvastatine (voir ci-dessous). Les événements indésirables ci-dessous, listés selon la classification MedDRA par système-organe et par ordre de fréquences, concernent l'amlodipine et l'atorvastatine individuellement. Très fréquents :  $\geq 1/10$ , fréquents :  $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ , peu fréquents rares :  $\geq 1/1000$  et  $< 1/1000$ , très rares :  $< 1/10000$ . **Amlodipine :** Fréquents : somnolence, vertiges, céphalées, palpitations, bouffées vasomotrices, douleurs abdominales, nausées, oedème, oedème périphérique, fatigue. Peu fréquents : prise de poids, perte de poids, insomnie, troubles de l'humeur, tremblements, hypoesthésies, paresthésies, troubles visuels, acouphène, syncope, hypotension, dyspnée, rhinite, vomissements, dyspepsie, troubles du transit intestinal, sécheresse buccale, modification du goût, atopécie, purpura, décoloration de la peau, augmentation de la sudation, prurit, éruption, arthralgie, myalgie, fatigue, douleur thoracique, asthénie, élévation des enzymes hépatiques : ASAT, ALAT (principalement en relation avec une cholestase). **Atorvastatine :** Fréquents : insomnie, vertiges, céphalées, hypoesthésies, paresthésies, douleurs abdominales, nausées, dyspepsie, diarrhées, constipation, flatulence, prurit, éruption, arthralgie, myalgie, fatigue, douleur thoracique, asthénie, élévation des enzymes hépatiques : ASAT, ALAT (principalement en relation avec une cholestase), augmentation des CPK. Peu fréquents : thrombocytopenie, réaction allergique : urticaire, hyperglycémie, prise de poids, hypoglycémie, anorexie, neuropathie périphérique, amnésie, acouphène, vomissements, alopecie, douleur dorsale, impuissance, malaise. Rares : pancréatite, hépatite, ictère cholestatique, éruptions bulleuses, crampes musculaires, myosites, oedème, oedème périphérique. Très rares : anaphylaxie, dysgueusie, troubles visuels, perte de l'audition, insuffisance hépatique, oedème de Quincke, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, rhabdomyolyse, myopathie, tendinopathies dans de rares cas rupture de tendon, gynécomastie. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES :** • **Propriétés pharmacodynamiques :** Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, autres associations (atorvastatine et amlodipine). Code ATC : C10BX03. **PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE :** CADUET 5mg/10mg, comprimés pelliculés, boîte de 30 : n°34009 369 305 0 6 ; boîte de 90 : n° 34009 375 754 8 5. CADUET 10mg/10mg, comprimés pelliculés, boîte de 30 : n° 34009 369 298 4 5 ; boîte de 90 : n° 34009 375 755 4 6. **PRIX :** 24,50 € (identique pour les 2 dosages, boîte de 30) ; 63,45 € (identique pour les 2 dosages, boîte de 90). CTJ : 0,82 € (boîte de 30) ; 0,71 € (boîte de 90). **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DELIVRANCE - Liste I.** Remb. Sec. Soc à 65 %. Collect. **EXPLOITANT :** PFIZER - 23-25, avenue du Dr Lannelongue - 75014 Paris - Tél. (information médicale) : 01 58 07 34 40. © : marque déposée. **Date de révision d'AMM :** 05 août 2009. **Pour plus d'informations, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit, disponible sur le site de l'Afssaps ou sur demande auprès de PFIZER. Version n° 005-08/09.**

# Hypertension artérielle : quoi de neuf ?

Dans cet article consacré aux progrès et avancées de l'année 2010, nous vous proposons les points forts suivants :

**La dénervation du nerf sympathique rénal chez les hypertendus non contrôlés par une multithérapie apporte des bénéfices, mais ce traitement nécessite une évaluation plus poussée avant sa généralisation.**

**La variabilité intervisite : un nouvel aspect de la variabilité de la pression artérielle.**

**Les essais thérapeutiques font reconsidérer les objectifs tensionnels à atteindre chez le diabétique.**

**Amélioration du suivi des hypertendus traités par l'usage de l'automesure tensionnelle.**



→ **X. GIRERD**

Service d'Endocrinologie  
Métabolisme, Unité de Prévention  
Cardiovasculaire,  
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière,  
PARIS.

## Les bénéfices de la dénervation du nerf sympathique rénal chez les hypertendus non contrôlés par une multithérapie

Si l'année 2010 a été calme en termes de publications de grands essais thérapeutiques dans l'HTA, de nouvelles données sur un traitement interventionnel de l'HTA par dénervation du nerf sympathique des artères rénales ont retenu toute l'attention. La destruction des fibres nerveuses qui engainent les artères rénales par radiofréquence est l'application d'une technique moderne à un moyen thérapeutique ancien, celui d'un traitement chirurgical de l'hypertension par une sympathectomie des nerfs rénaux. Cette méthode préconisée dans les années 1930 a été jusqu'à l'apparition des médicaments antihypertenseurs un des moyens permettant d'obtenir une baisse de la pression artérielle chez les patients présentant des hypertension sévères. Cette technique efficace exposait toutefois à l'inconvénient de la survenue d'hypotensions sévères, en particulier à l'orthostatisme.

Cette méthode, abandonnée avec l'arrivée des médicaments antihypertenseurs,

réapparaît sous une forme différente grâce à l'application de la méthode de la radiofréquence au niveau des artères rénales. Par l'usage d'un cathéter spécifique positionné dans la lumière du tronc des artères rénales, il est réalisé une destruction des fibres nerveuses qui engainent l'adventice des artères. La méthode impose d'agir sur l'artère rénale droite et gauche et d'appliquer le courant de radiofréquence en multipoint sur une distance de plusieurs centimètres. L'anatomie des artères rénales doit être favorable avec la présence d'une seule artère rectiligne sans lésion par rein. La méthode étant douloureuse, la procédure impose la collaboration d'un anesthésiste permettant la délivrance d'une analgésie adaptée.

La démonstration de l'efficacité sur la pression artérielle de cette technique appelée "dénervation rénale" a été réalisée dans un essai international (SIMPLICITY trial) coordonné par une équipe australienne dont les résultats ont été publiés en 2010. Des hypertendus non contrôlés par au moins une trithérapie antihypertensive et dont la pression artérielle systolique restait supérieure à 160 mmHg ont été inclus. Une rando-

## L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

misation des patients en deux groupes, dont un groupe contrôle dans lequel aucun geste invasif n'était réalisé mais où le traitement antihypertenseur était adapté selon des règles non standardisées, a permis de comparer l'efficacité de la dénervation rénale après 12 mois de suivi. SIMPLICITY indique que la dénervation rénale par radiofréquence a été réalisée chez 54 sujets sans effet secondaire immédiat majeur et permet, chez des hypertendus non contrôlés par au moins 4 médicaments antihypertenseurs, d'obtenir une baisse de la PAS d'au moins 10 mmHg chez 84 % des sujets (alors que ce bénéfice a été noté chez 35 % des sujets du groupe contrôle). En moyenne, la baisse de la PA a été de 32/12 mmHg pour une PA initiale de 178/96 mmHg et la différence par comparaison au groupe contrôle a été de 33/11 mmHg. Ces différences très spectaculaires correspondent à des mesures de la PA effectuées au cabinet médical, mais lorsque l'évaluation de la PA est effectuée sur une MAPA (sur un sous-groupe de 20 patients), la baisse n'est plus que de 11/7 mmHg après 6 mois de suivi.

Ces premiers résultats positifs ont été largement diffusés par le fabricant de ce matériel innovant et la commercialisation des sondes et du générateur spécifique a été lancée en Europe et en France à la fin de l'année 2010 alors que la méthode n'a pas encore démontré un rapport bénéfice/risque justifiant sa diffusion. En effet, bien que les résultats de SIMPLICITY suggèrent un bénéfice sur le contrôle de la pression artérielle de patients ayant une HTA résistante à une quadrithérapie, cet effet n'a pas été comparé à celui d'une adaptation standardisée des médicaments antihypertenseurs devant être utilisés dans l'HTA non contrôlée (ajout de spironolactone 25 mg en particulier, dosages adaptés des diurétiques et des antagonistes calciques). De plus, les conséquences de la dénervation rénale sur l'intégrité de l'anatomie artérielle à moyen terme n'est

pas connu (risque de sténose). Enfin, une limite actuelle et majeure de la méthode est l'absence d'un marqueur clinique, biologique ou radiologique indiquant que la dénervation a bien été réalisée.

**Ainsi, il apparaît que la diffusion de cette technique dans le soin clinique courant est aujourd'hui prématurée. La poursuite de l'évaluation de la dénervation rénale dans le cadre de protocoles de recherches clinique dans la prise en charge de l'HTA non contrôlée est parfaitement justifiée.**

### La variabilité intervisite : un nouvel aspect de la variabilité de la pression artérielle, influencé par le choix du traitement

Depuis la publication en 2004 de l'étude ASCOT-BP qui montrait qu'un traitement antihypertenseur par l'aténolol était moins efficace pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux de l'hypertendu qu'un traitement par l'amlodipine, plusieurs mécanismes ont été mis en avant pour comprendre cette différence. Si une moindre efficacité hypotensive apportée par le bêtabloquant en particulier sur la baisse de la pression systolique centrale a été l'explication proposée par la publication de l'étude ASCOT-CAFE, il a été secondairement montré que c'est du fait de l'action bradycardisante induite par le bêtabloquant que la pression centrale était moins abaissée. Ainsi, pour une baisse comparable de pression artérielle mesurée au niveau du bras, un médicament antihypertenseur induisant un ralentissement de la fréquence cardiaque provoque un abaissement de la pression centrale plus faible et en conséquence une prévention de l'accident vasculaire cérébral moins importante. Cette explication pharmacologique était compatible avec les résultats des études MRC et LIFE qui montraient une moindre prévention des AVC chez les patients

traités par bêtabloquant par comparaison soit à un diurétique thiazidique, soit au losartan.

Dans la série d'articles publiée en 2010 par un neurologue spécialisé en épidémiologie, le Dr Rothwell, une nouvelle explication du rôle défavorable des bêtabloquants pour la prévention des AVC a été proposée. Le nouveau marqueur pronostique des AVC sous traitement antihypertenseur serait la variabilité de la pression artérielle observée entre chaque visite, chez un même patient. Cette variabilité "intervisite" peut se comprendre comme la stabilité de la pression artérielle observée au cours du suivi en consultation d'un hypertendu sous traitement. Ce paramètre n'avait jamais été évalué, car jusqu'alors la variabilité de la pression artérielle se référait soit à une période courte de quelques minutes au cours de la consultation, traduisant un éventuel "effet blouse blanche" en cas d'augmentation de la variabilité "intra-visite", soit une variabilité sur 24 heures documentée par MAPA évaluant la variabilité nyctémérale (effet *dipper* ou *non-dipper*).

Les études réalisées pour évaluer le rôle de la variabilité "intra-visite" ont démontré l'absence d'influence de ce critère sur le pronostic cardiovasculaire. En effet, de nombreuses publications ont démontré que les sujets ayant un effet blouse blanche avaient un risque de complication cardiovasculaire identique à celui de sujets normotendus et ont permis de se convaincre que la variabilité de la pression tensionnelle "intra-visite" possédait un rôle pronostique moins important que la moyenne de la pression artérielle obtenue par une automesure ou une MAPA.

Lorsqu'un enregistrement de la pression artérielle est réalisé sur une période prolongée de plusieurs heures, il est noté des variations importantes décrites comme des "variations nyctémérales". De nombreuses études ont

cherché à évaluer le rôle pronostique de cette variabilité nyctémérale en étudiant les paramètres obtenus par les enregistrements en MAPA de 24 heures. Une étude colligeant plusieurs bases de données regroupant des milliers de sujets ayant eu une MAPA a été publiée en 2010 par Jan Staessen, un expert reconnu de la MAPA et des essais thérapeutiques. Cette étude confirme que des valeurs élevées de la pression artérielle nocturne exercent une influence pronostique importante, mais que la prise en compte des différents marqueurs de la variabilité tensionnelle sur 24 heures n'améliore pas significativement l'estimation du risque de complications cardiovasculaires au-delà de la valeur de la moyenne de la pression artérielle calculée sur 24 heures. Ce résultat est en concordance avec l'analyse réalisée par P. Rothwell à partir des 1900 sujets ayant eu une MAPA dans l'étude ASCOT-BP, car s'il est montré une association statistiquement significative entre la variabilité intervisite et l'incidence des AVC, aucune relation entre la variabilité sur 24 heures obtenue par MAPA et les complications cardiovasculaires n'est observée dans cette même étude.

Le résultat original du rôle pronostique de la variabilité "intervisite" ne donne pas l'explication du mécanisme qui influence le risque d'AVC. Les discussions qui ont suivi cette publication ont conduit à évoquer que ce marqueur de variabilité était le reflet de la souplesse des artères dont la diminution se traduit, au cours du suivi de consultation des hypertendus traités, par une instabilité de la pression artérielle systolique. Les hypertendus inclus dans ASCOT qui étaient sélectionnés pour avoir un risque cardiovasculaire majoré avaient, pour la majorité d'entre eux, une atteinte vasculaire. Un traitement basé sur l'amlodipine est plus efficace qu'un traitement par aténolol pour agir sur la variabilité "intervisite", avec comme conséquence associée une meilleure prévention des AVC.

**Ce résultat confirme que chez l'hypertendu ayant un risque cardiovasculaire augmenté, le choix de la classe pharmacologique a toute son importance pour optimiser la prévention cardiovasculaire. Prendre en compte la variabilité de la pression artérielle entre chaque visite n'est probablement qu'un nouvel éclairage apporté à l'efficacité antihypertensive des médicaments.**

### L'analyse des nouveaux essais thérapeutiques entrepris chez les diabétiques fait reconsidérer l'objectif tensionnel à atteindre dans cette population

Tout au long de l'année 2010, la question de la pertinence des objectifs tensionnels retenus par les recommandations, motivée par les résultats des récents essais thérapeutiques, a suscité de nombreuses discussions. En effet, s'il y a consensus sur l'objectif général d'une réduction des valeurs tensionnelles en deçà de 140/90 mmHg pour tous les hypertendus, certains doutes ont été émis sur d'autres objectifs, notamment sur la nécessité d'abaisser la PA en dessous de 130/80 mmHg chez les diabétiques. En particulier, l'étude ACCORD ne confirme pas le bénéfice d'une PA basse chez le diabétique hypertendu et montre l'augmentation des effets indésirables associés à l'usage d'un plus grand nombre de médicaments antihypertenseurs. Un résultat similaire avait d'ailleurs été suggéré par l'étude ONTARGET qui a inclus près de 40 % de diabétiques de type 2. Faire trop baisser la PA chez ces patients pourrait même augmenter l'incidence des complications coronaires, comme le suggère l'étude INVEST et l'étude ONTARGET, du fait de la fameuse courbe en J.

Prenant en compte tous ces résultats, il est très vraisemblable que les prochaines versions des recommandations tant

européennes (ESH, ESC) qu'américaines (JNC 8), prévues pour 2012, apporteront des adaptations à cet objectif de 130/80 mmHg chez tous les diabétiques.

**Ainsi, il est probable qu'une valeur < 140/90 mmHg sera préconisée chez tous les hypertendus diabétiques, mais qu'un objectif tensionnel plus bas ne sera pas conseillé chez les patients ayant une atteinte vasculaire évoluée. Cette recommandation en opposition avec le concept qui prévalait ces dernières années statuant que "plus le patient est à risque plus la pression doit être basse" aura donc été remis en questions par les résultats des grands essais thérapeutiques.**

### L'automesure tensionnelle : un moyen efficace pour le suivi de l'hypertendu traité

Les conclusions d'une étude publiée dans le *Lancet* en 2010 constituent une avancée révolutionnaire dans la façon de suivre les patients hypertendus. Ce travail a comparé la démarche habituelle de suivi du patient hypertendu par des mesures de la tension au cabinet médical à un suivi basé sur l'auto-adaptation thérapeutique, où le patient modifie lui-même son traitement, selon un protocole précis et en se basant sur les résultats de l'automesure tensionnelle.

Plus de 500 patients ont été inclus par des médecins généralistes dans cet essai randomisé contrôlé dénommé TASMIND2 (*telemonitoring and self-management in the control of hypertension*), et les résultats sont sans appel : après 12 mois de suivi, le contrôle tensionnel est meilleur quand ce sont les patients eux-mêmes qui ajustent leur traitement. La baisse de la PAS est en moyenne de 17,6 mmHg dans le premier groupe, *versus* 12,2 mmHg dans le second groupe.

**Ces données apportent une potentielle nouvelle indication à l'auto-mesure ten-**

# L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

sionnelle qui ne devrait pas être uniquement utilisée pour affirmer le diagnostic d'hypertension mais qui pourrait aussi être utilisée pour le suivi du traitement et son adaptation. Il faudra sans doute encore du temps avant que les médecins acceptent que 18 mesures sur 3 jours en automesure font mieux que 2 ou 3 mesures à chaque consultation et qu'ils modifient leur pratique du suivi des hypertendus traités.

## Bibliographie

1. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *The Lancet*, 2010, published online 17 nov.
2. ROTHWELL PM *et al.* Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *The Lancet*, 2010; 875-905.
3. ROTHWELL PM *et al.* Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 2010; 906-915.
4. ROTHWELL PM *et al.* Effects of  $\beta$  blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *The Lancet Neurology*, 2010; 469-480.
5. TINE W HANSEN *et al.* Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 hours in 8938 subjects from 11 populations. *Hypertension*, 2010; 55: 1049-1057. ACCORD Study Group. Effects of intensive blood pressure control in type 2 diabetes mellitus. *New Engl J Med*, 2010; 362: 1575-1585.
6. Mc MANUS RJ *et al.* Telemonitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial. *The Lancet*, 2010; 376: 163-172.

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

## réalités CARDIOLOGIQUES

Dieu se rit des hommes qui se plaignent des conséquences dont ils chérissent les causes

Bossuet

- Accueil
- Dossiers
- Articles
- Revue de presse
- Formation
- Recommandations
- Congrès
- Passerelles

Nouveau site de Réalités cardiologiques  
[www.realites-cardiologiques.com](http://www.realites-cardiologiques.com)

### Les flux

Le site internet de Réalités Cardiologiques s'enrichit régulièrement de nouveaux articles.

Vous pouvez suivre l'actualité des spécialités qui vous intéressent en vous abonnant gratuitement à différents flux :

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Insuffisance coronaire        | <input type="checkbox"/> Chirurgie              |
| <input type="checkbox"/> Insuffisance cardiaque        | <input type="checkbox"/> Imagerie               |
| <input type="checkbox"/> Hypertension artérielle       | <input type="checkbox"/> Diabète et Métabolisme |
| <input type="checkbox"/> Rythmologie                   | <input type="checkbox"/> Autres : Neurologie,   |
| <input type="checkbox"/> Cardiologie interventionnelle | Néphrologie,                                    |
| <input type="checkbox"/> Vasculaire                    | Gérontologie...                                 |
| <input type="checkbox"/> Valvulopathies                | <input type="checkbox"/> Vidéos                 |
| <input type="checkbox"/> Les cours                     | <input type="checkbox"/> Revue de Presse        |



Vous serez régulièrement averti par mail de la publication sur le site des articles dans les spécialités choisies.

Abonnez-vous gratuitement aux flux sur [www.realites-cardiologiques.com](http://www.realites-cardiologiques.com)

1<sup>re</sup> association fixe  
d'un ICA\* et d'un ARA2\*\*

# LA PUISSANCE DOUBLE ACTION

# EXFORGE®

amlodipine/valsartan

5/80 mg

5/160 mg

10/160 mg

**HTA ESSENTIELLE - Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. Exforge® est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée sous amlodipine ou valsartan en monothérapie**

\* ICA : Inhibiteur Calcique - \*\* ARA2 : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II

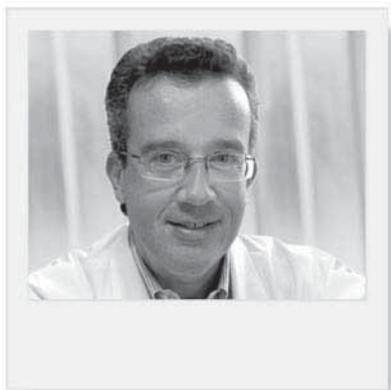
**EXFORGE® 5 mg / 80 mg, 5 mg / 160 mg et 10 mg / 160 mg comprimé pelliculé (amlodipine, valsartan).** Comprimés pelliculés dosés à 5 mg d'amlodipine et 80 mg ou 160 mg de valsartan et comprimés pelliculés dosés à 10 mg d'amlodipine et 160 mg de valsartan, boîtes de 30, 56 et 90. **Indications thérapeutiques :** Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. Exforge est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée sous amlodipine ou valsartan en monothérapie. **Posologie et mode d'administration :** Dose recommandée : 1 cp/j. Exforge (5 mg/80 mg et 5 mg/160 mg) peut être administré si la PA n'est pas suffisamment contrôlée avec l'amlodipine ou le valsartan seuls (80 mg ou 160 mg). Exforge 10 mg/160 mg peut être administré si la PA n'est pas suffisamment contrôlée avec l'amlodipine 10 mg ou le valsartan 160 mg seuls ou avec Exforge 5 mg/160 mg. Adapter la dose de chacun des composants (amlodipine et valsartan) avant de passer à l'association fixe. CTJ : Exforge 5 mg/80 mg : 0,88 € (boîte de 30) ; 0,76 € (boîte de 90) ; Exforge 5 mg/160 mg : 1,07 € (boîte de 30) ; 0,91 € (boîte de 90) ; Exforge 10 mg/160 mg : 1,07 € (boîte de 30) ; 0,91 € (boîte de 90). Pas d'ajustement posologique en cas d'altération de la fonction rénale légère à modérée. En cas d'altération modérée de la fonction rénale, surveiller les taux de potassium et de créatinine. Attention particulière chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique ou des troubles dus à l'obstruction des voies biliaires. Chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique légère à modérée sans cholestase, la dose maximale recommandée de valsartan est de 80 mg. Une attention est requise lors de l'augmentation des doses chez les sujets âgés. Exforge ne doit pas être utilisé chez les patients âgés de moins de 18 ans. **Contre-indications :** Hypersensibilité aux substances actives, aux dihydropyridines ou à l'un des excipients. Altération sévère de la fonction hépatique, cirrhose biliaire ou cholestase. Altération sévère de la fonction rénale (DFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) et patients sous dialyse. 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de grossesse. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :** Grossesse : Pas d'ARA II au cours de la grossesse. Utiliser des traitements antihypertenseurs alternatifs ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse, à moins que les ARA II soient considérés comme essentiels. En cas de grossesse, arrêter immédiatement l'ARA II, et démarrer un traitement alternatif. Il est recommandé de corriger toute hypotension avant l'administration d'Exforge ou d'instaurer une surveillance médicale étroite au début du traitement. En cas de survenue d'une hypotension, placer le patient en position couchée et perfuser au besoin du sérum physiologique en IV. Reprendre le traitement si la PA est stabilisée. Précaution et contrôle fréquent de la kaliémie si prise concomitante de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs du potassium, de substituts du sel contenant du potassium ou de médicaments augmentant les taux sériques de K<sup>+</sup>. Pas de donnée concernant l'utilisation d'Exforge en cas de sténose de l'artère rénale bilatérale ou une sténose artérielle sur rein fonctionnellement unique. Aucune expérience de la sécurité d'emploi en cas de transplantation rénale récente. Surveillance particulière si altération de la fonction hépatique légère à modérée ou des troubles dus à l'obstruction des voies biliaires. Si altération de la fonction hépatique légère à modérée sans cholestase, la dose maximale recommandée de valsartan est de 80 mg. Pas d'ajustement posologique si altération faible à modérée de la fonction rénale. En cas d'altération modérée de la fonction rénale, surveiller les taux de K<sup>+</sup> et de créatinine. Les patients présentant un hyperaldostérionisme primaire ne doivent pas être traités par le valsartan. Possibilités de modifications de la fonction rénale chez les individus à risque. Si insuffisance cardiaque sévère dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, le traitement par les IEC ou par des ARAII a été associé à une oligurie et/ou une augmentation progressive de l'urée sanguine et (dans de rares cas) à une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès. Des résultats similaires ont été rapportés avec le valsartan. Attention particulière en cas de rétrécissement aortique ou mitral ou une cardiomyopathie hypertrophique obstructive. Exforge n'a été étudié que dans la population des patients hypertendus. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction :** Interactions liées à l'amlodipine : Associations nécessitant des précautions d'emploi : - Inhibiteurs du CYP3A4 - Inducteurs du CYP3A4 (anticonvulsifs [ex. carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidon], rifampicine, extrait de millepertuis). Associations à prendre en compte : Autres : En monothérapie, l'amlodipine a été administrée en toute sécurité avec des diurétiques thiazidiques, des bêtabloquants, des IEC, des dérivés nitrés d'action prolongée, la trinitrine/nitroglycérine sublinguale, la digoxine, la warfarine, l'atorvastatine, le sildénafil, des antiacides, la cimétidine, des AINS, des antibiotiques et des hypoglycémiantes oraux. Interactions liées au valsartan : Associations déconseillées : - Lithium - Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques, substituts du sel contenant du potassium et autres substances susceptibles d'augmenter les taux de potassium. Associations nécessitant des précautions d'emploi : AINS, inhibiteurs sélectifs de COX-2, acide acétylsalicylique (> 3g/jour) et AINS non sélectifs. Interactions communes à l'association : Pas d'étude. Associations à prendre en compte : Autres antihypertenseurs. Grossesse et allaitement : Les ARA II sont déconseillés pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse. Les ARA II sont contre-indiqués pendant les 2<sup>èmes</sup> et 3<sup>èmes</sup> trimestres de grossesse. Si grossesse en vue passer à des traitements antihypertenseurs alternatifs ayant un profil de sécurité établi, à moins que la poursuite des ARA II soient considérés comme essentielle. Si diagnostic de grossesse, les ARA II doivent être arrêtés immédiatement et démarrer un traitement alternatif. Une exposition aux ARA II au cours des 2<sup>èmes</sup> et 3<sup>èmes</sup> trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité et une toxicité chez le nouveau-né. En cas d'exposition aux ARA II à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse il est recommandé de faire une échographie afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne de l'enfant. Les nouveaux-nés de mères traitées par ARA II doivent être étroitement surveillés sur le plan tensionnel. Allaitement non recommandé. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :** Risque de sensations vertigineuses ou une fatigue. **Effets indésirables :** très fréquent TF ; fréquent F ; peu fréquent PF ; rare R ; très rare TR, y compris cas isolés. **Affections cardiaques :** PF : Tachycardie, palpitations. R : Syncope. **Affections du système nerveux :** F : Maux de tête. PF : Sensations vertigineuses, somnolence, sensations vertigineuses posturales, parésie. **Affections oculaires :** R : Troubles visuels. **Affections de l'oreille et du labyrinthe :** PF : Vertiges. R : Acouphènes. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** PF : Toux, douleur pharyngolaryngée. **Affections gastro-intestinales :** PF : Diarrhées, nausées, douleurs abdominales, constipation, sécheresse de la bouche. **Affections du rein et des voies urinaires :** R : Pollakiurie, polyurie. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** PF : Eruption, érythème. R : Hyperhydrose, exanthème, prurit. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** PF : Gonflement des articulations, douleurs dorsales, arthralgie. R : Spasmes musculaires, sensation de lourdeur. **Infections et infestations :** F : Rhinopharyngite, grippe. **Affections vasculaires :** PF : Hypotension artérielle orthostatique. R : Hypotension artérielle. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** F : Œdème, œdème prenant le godet, œdème facial, œdème périphérique, fatigue, bouffées vasomotrices, asthénie, bouffées de chaleur. **Affections du système immunitaire :** R : Hypersensibilité. **Affections des organes de reproduction et du sein :** R : Dysfonction érectile. **Affections psychiatriques :** R : Anxiété. Les œdèmes périphériques, calculés à partir des données obtenues avec chaque dose, étaient de 5,1% avec l'association amlodipine/valsartan. Les effets indésirables précédemment rapportés avec l'un des composants individuels peuvent également être des effets indésirables potentiels avec Exforge, même s'ils n'ont pas été observés dans les essais cliniques ou au cours de la commercialisation. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES : Propriétés pharmacodynamiques :** Classe pharmacothérapeutique : antagonistes de l'angiotensine II, simples (valsartan), associations avec des dihydropyridines (amlodipine), code ATC : C09DB01. **Liste I :** Exforge 5 mg / 80 mg : EU/1/06/370/004 (2007, révisée 27.03.09) ; CIP : 34009 378 175 92 – boîte de 30. Prix : 26,50 €. Remb. Sec. soc. à 65%. Agréé Collect. Exforge 5 mg / 80 mg : EU/1/06/370/005 (2007, révisée 27.03.09) ; CIP : 34009 382 041 31 – boîte de 56. Agréé Collect. Exforge 5 mg / 80 mg : EU/1/06/370/006 (2007, révisée 27.03.09) ; CIP : 34009 378 177 14 – boîte de 90. Prix : 68,33 €. Remb. Sec. soc. à 65%. Agréé Collect. Exforge 5 mg / 160 mg : EU/1/06/370/012 (2007, révisée 27.03.09) ; CIP : 34009 378 178 8 2 – boîte de 30. Prix : 32,01 €. Remb. Sec. soc. à 65%. Agréé Collect. Exforge 5 mg / 160 mg : EU/1/06/370/013 (2007, révisée 27.03.09) ; CIP : 34009 382 043 6 0 – boîte de 56. Agréé Collect. Exforge 5 mg / 160 mg : EU/1/06/370/014 (2007, révisée 27.03.09) ; CIP : 34009 378 180 2 5 – boîte de 90. Prix : 81,71 €. Remb. Sec. soc. à 65%. Agréé Collect. Exforge 10 mg / 160 mg : EU/1/06/370/020 (2007, révisée 27.03.09) ; CIP : 34009 378 181 9 3 – boîte de 30. Prix : 32,01 €. Remb. Sec. soc. à 65%. Agréé Collect. Exforge 10 mg / 160 mg : EU/1/06/370/021 (2007, révisée 27.03.09) ; CIP : 34009 382 044 2 1 – boîte de 56. Agréé Collect. Exforge 10 mg / 160 mg : EU/1/06/370/022 (2007, révisée 27.03.09) ; CIP : 34009 378 183 1 5 – boîte de 90. Prix : 81,71 €. Remb. Sec. soc. à 65%. Agréé Collect. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Novartis Europharm Limited - Wimblehurst Road - Horsham - West Sussex, RH12 5AB - Royaume-Uni. Représentant local : Novartis Pharma S.A.S. - 2 et 4, rue Lionel Terray - 92500 Rueil-Malmaison - Tél : 01.55.47.60.00. Information et Communication Médicales : Tél : 01.55.47.66.00. icm.phr@novartis.com FMI 079 - 8

"Pour une information complète, consulter le texte intégral du résumé des caractéristiques du produit, soit sur le site internet de l'Afssaps si disponible, soit sur demande auprès du laboratoire."

# Rythmologie et stimulation : quoi de neuf ?

L'année 2010 a été dominée par la publication des recommandations européennes sur la fibrillation atriale (FA) et sur la resynchronisation cardiaque.

Ces recommandations seront commentées dans cette revue ainsi que d'autres sujets d'intérêt sur les résultats à long terme de l'ablation de la FA, la resynchronisation ventriculaire chez les patients peu symptomatiques et le syndrome de Brugada avec la problématique de la prise en charge des sujets asymptomatiques.



→ **A. LEENHARDT**

Service de Cardiologie,  
Centre de Référence Maladies  
Cardiaques Hérititaires,  
Hôpital Lariboisière,  
PARIS.

## Les recommandations européennes dans la fibrillation atriale

Le document publié [1] comporte 210 recommandations dont 40 % sont en classe I et 7 % sont en classe III, avec cependant près de la moitié ayant un niveau de preuve C, ce qui signifie un niveau de preuve assez modeste. La lecture intégrale de ces recommandations est quasi impossible pour des professionnels en activité. Le recours au texte complet de ces recommandations restera toujours nécessaire pour des points particuliers. Le but ici est de réaliser un survol des principaux changements intervenus.

### 1. Une nouvelle classification de la FA

Les recommandations proposent une nouvelle classification de la FA :

- FA paroxystique : FA d'arrêt spontané, en général en moins de 48 heures et jusqu'à 7 jours,
- FA persistante : FA durant plus de 7 jours ou arrêtée par cardioversion électrique ou médicamenteuse,
- FA permanente ou FA chronique acceptée.

A côté de cette classification traditionnelle apparaît la FA persistante prolon-

gée : FA de plus de 1 an pour laquelle une stratégie de contrôle du rythme est envisagée. Il s'agit très clairement d'une avancée destinée à un recours à la rythmologie interventionnelle, qui seule, à l'heure actuelle, permet d'entretenir l'espoir d'un maintien sur le long terme du rythme sinusal chez des patients en FA persistante depuis plus de 1 an.

### 2. Les nouveaux scores

Il a été proposé une classification de la sévérité des symptômes sous le sigle **EHRA** :

- EHRA I : pas de symptômes.
- EHRA II : symptômes modérés n'affectant pas la vie quotidienne.
- EHRA III : symptômes sévères affectant la vie quotidienne.
- EHRA IV : symptômes invalidants nécessitant une interruption de la vie quotidienne.

### 3. Traitement anti-thrombotique, les nouveaux scores

>>> Un nouveau score d'évaluation du risque thrombo-embolique **CHA2DS2-VASc (tableau I)** a été proposé afin d'affiner le score CHADS2 que tous les cardiologues s'étaient appropriés depuis quelques années.

Items	Score
Insuffisance cardiaque/dysfonction VG	1
Hypertension artérielle	1
Age $\geq$ 75 ans	2
Diabète	1
AVC/AIT ou embolie périphérique	2
Pathologie vasculaire (IDM, vasc. périph. ou plaque de l'aorte)	1
Age : 65-74 ans	1
Sexe féminin	1

TABLEAU I : Score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsC.

Caractéristique	Points
Hypertension artérielle	1
Anomalie de la fonction rénale ou hépatique	1 pour chacun
AVC	1
Hémorragie	1
INR instables	1
Age > 65 ans	1
Drogues ou alcool	1 pour chacun
Score maximum	9

TABLEAU II : Score HAS-BLED.

Ce score reprend les critères du score CHADS<sub>2</sub> avec 4 modifications (score maximum : 9 points) :

- pour un âge  $\geq$  75 ans, le score est de 2 points au lieu d'1 seul dans CHADS<sub>2</sub>,
- trois items sont rajoutés : présence d'une maladie vasculaire (1 point); âge 65-74 ans (1 point); sexe féminin (1 point).

**Les recommandations pour le choix du traitement anti-thrombotique sont les suivantes :**

- score  $\geq$  2 : anticoagulation orale,
- score = 1 : anticoagulation orale ou aspirine avec une préférence pour un anticoagulant oral,
- score = 0 : pas de traitement antithrombotique ou aspirine avec une préférence

pour l'absence de traitement antithrombotique.

**>>> Score HAS BLED :** le risque de saignement doit être évalué et fait partie de toute stratégie thérapeutique dans la FA, cela d'autant que les nouvelles recommandations découlant du score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsC élargissent de manière très significative les indications des anticoagulants. La place de l'aspirine est par contre nettement réduite. Une évaluation du risque hémorragique est donc proposée à l'aide du score HAS BLED (**tableau II**).

Un score HAS-BLED compris entre 0 et 2 témoigne d'un risque faible de saignement alors qu'un score  $\geq$  3 témoigne

d'un risque significatif qui doit conduire à une réflexion sur la pertinence du traitement anti-thrombotique mis en route.

#### 4. Stratégies de contrôle de la fréquence cardiaque

Beaucoup de questions se posent sur les fréquences ventriculaires à ne pas dépasser si le choix du contrôle de la fréquence est privilégié. A partir des résultats de l'étude RACE II, des recommandations ont été faites sur le niveau du contrôle de fréquence.

**>>>** Chez les patients asymptomatiques, un contrôle "clément" de la fréquence < 110 bpm au repos est recommandé : indication de classe IIa, niveau de preuve B.

**>>>** Chez les patients symptomatiques, il est recommandé un contrôle strict de la fréquence, avec une fréquence au repos < 80 bpm et < 110 bpm lors d'un exercice modéré : indication de classe IIa, niveau de preuve B.

#### 5. Introduction de la dronédarone dans l'algorithme de choix des traitements antiarythmiques

Les algorithmes proposés mettent en avant la sécurité qui prime dans le choix du traitement antiarythmique, celui-ci restant basé sur l'efficacité mais surtout sur la tolérance du traitement.

**>>>** L'amiodarone est indiquée en deuxième intention, sauf chez les insuffisants cardiaques en classe III ou IV ou II récemment instables où elle constitue la seule alternative thérapeutique.

**>>>** La dronédarone, au même titre que les autres antiarythmiques, est recommandée pour le contrôle du rythme cardiaque, selon la présence éventuelle d'une cardiopathie avec une indication de classe I, niveau de preuve A. Elle est indiquée pour diminuer les hospitalisations pour motif cardiovasculaire chez

## L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

les patients présentant une FA non permanente et des facteurs de risque : indication de classe IIa, niveau de preuve B. Elle n'est pas recommandée chez les patients en insuffisance cardiaque stade III, IV ou II avec une décompensation récente, c'est à dire dans le mois précédent.

Rappelons que la dronédarone fait actuellement l'objet d'un plan de gestion de risque, obligatoire pour tout médicament nouveau, et que la surveillance des transaminases est recommandée tous les mois pendant les 6 premiers mois de traitement, puis à 9 et 12 mois et régulièrement au-delà, en raison de complications hépatiques décrites pendant les premiers mois de commercialisation, dont 2 cas d'hépatite fulminante ayant conduit à une transplantation hépatique.

### Ablation de la FA : bilan à 5 ans

Le suivi à long terme des patients traités par ablation percutanée d'une fibrillation atriale est une nécessité afin de se faire une idée plus précise de la valeur de cette technique au-delà des 1 à 2 ans traditionnellement retenus dans les publications de ces dernières années. Deux études viennent nous apporter des informations intéressantes, l'une par l'équipe de K.H. Kuck en Allemagne et l'autre par l'équipe bordelaise que j'associe dans un souci de cohérence à cette revue de 2010, bien que cette étude ait été publiée au début de l'année 2011.

L'équipe allemande [2] rapporte son expérience à propos de 161 patients (121 hommes ; âge moyen :  $59,8 \pm 9,7$  ans) ayant bénéficié d'une ablation par radiofréquence avec isolation des veines pulmonaires entre 2003 et fin 2004, pour de la FA paroxystique symptomatique, sans dysfonction VG. Une récurrence a été définie par un épisode de FA symptomatique ou non durant plus de 30 secondes, identifié par un ECG ou par Holter ECG répétés 1, 3, 6 et 12 mois après la procédure puis tous les 6 mois.

Le rétablissement d'un rythme sinusal a été obtenu chez 75 patients (46,6 %) après la procédure, initiale avec un suivi médian de 4,8 ans (0,33 à 5,5 ans). Une seconde procédure a été effectuée chez 66 patients et une troisième chez 12 patients. La plupart des récurrences étaient en rapport avec une récupération de la conduction au niveau des veines pulmonaires isolées initialement. Après répétition des procédures lorsque cela était nécessaire (médiane : 1 [1 à 3]), 128 des 161 patients (79,5 %) étaient en rythme sinusal stable et 21 patients supplémentaires (13,0 %) se considéraient cliniquement améliorés après un suivi médian de 4,6 ans (0,33 à 5,5 ans). La progression vers une FA chronique a été observée chez 4 patients (2,4 %), symptomatique chez 2 patients seulement.

L'équipe bordelaise [3] rapporte le suivi à 5 ans de 100 patients (86 hommes, âge moyen  $55,7 \pm 9,6$  ans) traités par ablation pour des fibrillations atriales (paroxystiques : 64 %, persistantes : 22 %, persistantes longue durée 14 %) entre janvier 2001 et avril 2002. La récurrence est définie par un épisode de FA symptomatique ou non durant plus de 30 secondes, identifié par un ECG ou par Holter ECG répétés 1, 3, 6 et 12 mois après la procédure, puis au moins à 5 ans. Après une seule procédure d'ablation, seulement 29 % des patients sont en rythme sinusal à cinq ans. Si la procédure est répétée en cas de récurrence (51 % des cas, soit un total de 175 procédures et une médiane de 2 par patient), le résultat est bien meilleur puisque 63 % des patients sont en rythme sinusal à 5 ans. La plupart des récurrences surviennent dans les 6 à 12 premiers mois. Néanmoins, une tendance au déclin de l'efficacité se manifeste au cours du suivi avec un taux de récurrences annuel de 8,9 % suivant la dernière procédure d'ablation. Les patients dont la FA était persistante prolongée ont un risque presque doublé de récurrences (HR : 1,9) par rapport aux patients ayant une FA paroxystique en analyse univariée. Néanmoins, en

analyse multivariée, seules les cardiopathies valvulaires et non ischémiques constituent des facteurs de risque indépendants de récurrence. Des complications majeures (tamponnade) sont survenues dans 3 % des cas.

Ces deux études sont les premières à rapporter des résultats à long terme de l'ablation de la FA. Elles concernent des patients relativement jeunes qui présentent, exclusivement pour l'étude allemande et en grande majorité pour l'étude bordelaise, des FA paroxystiques avec des résultats à 5 ans respectivement de 79,5 et 63 % de patients en rythme sinusal, ce qui est peut être considéré comme de très bons résultats, obtenus par des équipes expertes. Néanmoins, les auteurs signalent des récurrences tardives, persistantes dans le suivi, ce qui invite à surveiller ces patients avec encore plus de recul et à apprécier le rapport coût/bénéfice de cette technique, donnée que l'étude française coopérative EVABLAF devrait pouvoir fournir dans le courant de l'année 2011.

### Resynchronisation ventriculaire

L'année 2010 a été marquée par l'actualisation des recommandations européennes dans le domaine de la resynchronisation ventriculaire [4]. Les nouvelles recommandations ont précisé les indications des patients en classe III et IV, et élargi les indications aux patients en insuffisance cardiaque modérée. Elles se sont par ailleurs intéressées à la FA.

Dans la FA, la resynchronisation est désormais proposée pour réduire la morbidité chez les patients qui sont en classe III ou IV (ambulatoire) de la NYHA, avec FEVG  $\leq 35$  %, une durée des QRS  $\geq 130$  ms, et qui sont dépendants de leur stimulateur ou qui ont un ventricule électrostimulé.

Le critère de dilatation du ventricule gauche a été supprimé dans l'indica-

tion de resynchronisation classique. Par ailleurs, il ne faut pas que les patients aient eu un épisode d'insuffisance cardiaque dans le mois qui précède l'implantation, et leur espérance de vie doit être supérieure à 6 mois (1 an dans le cadre d'un défibrillateur (DAI) avec resynchronisation).

Mais la plus grande nouveauté de cette mise à jour est l'indication de resynchronisation pour les patients moins sévères, c'est-à-dire les patients NYHA II avec une FEVG  $\leq 35$  % et un QRS  $\geq 150$  ms. Il est maintenant possible de proposer une resynchronisation à ces patients, de préférence avec un DAI triple chambre. Cette nouvelle indication repose en partie sur les résultats des études MADIT-CRT, MIRACLE-ICD III et REVERSE, qui ont montré un remodelage inverse et une diminution de la progression de l'insuffisance cardiaque et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

### >>> Etude RAFT

Jusqu'à présent, aucune étude n'avait montré d'amélioration sur le critère de la mortalité chez les patients en insuffisance cardiaque modérée. C'est chose faite avec la publication récente des résultats de l'étude RAFT. L'étude RAFT montre qu'implanter d'emblée un dispositif de resynchronisation à des patients désynchronisés ayant une indication de DAI réduit à la fois les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et la mortalité d'environ 25 %.

L'étude RAFT (*Resynchronisation-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial*) [5] pose donc le problème du bénéfice éventuel d'une resynchronisation chez des patients en insuffisance cardiaque modérée, notamment en stade NYHA II. C'est une étude randomisée, contrôlée en double aveugle à laquelle ont participé 34 sites, au Canada, en Europe, en Australie et Turquie, entre janvier 2003 et février 2009. Elle a été soutenue par le *Canadian Institute of Health Research* et *Medtronic Canada*.

	DAI n = 904	DAI + CRT n = 894	HR	p
Critère primaire (décès toute cause et hospitalisation pour IC)	364 (40,3 %)	297 (33,2 %)	0,75 (0,64-0,87)	< 0,001
Décès toutes causes	236 (26,1 %)	186 (20,8 %)	0,75 (0,62-0,91)	0,003
Hospitalisation pour IC	236 (26,1 %)	174 (19,5 %)	0,68 (0,56-0,83)	< 0,001
Classe NYHA II-Critère primaire	253/730 (34,7 %)	193/708 (27,3 %)	0,73 (0,61-0,88)	0,0002
Classe NYHA III-Critère primaire	111/174 (63,8 %)	104/186 (55,9 %)	0,76 (0,58-0,99)	0,04

TABLEAU III : RAFT. Décès toutes causes et hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Un total de 1 798 insuffisants cardiaques en classe NYHA II et III, avec un QRS élargi d'au moins 120 msec (ou 200 msec avec pacemaker) et une dysfonction ventriculaire définie par une FEVG  $\leq 30$  %, ont été randomisés pour recevoir soit un DAI, soit un DAI avec resynchronisation ventriculaire (DAI + CRT). Tous ces patients recevaient par ailleurs un traitement médical optimal. A l'inclusion, les patients devaient être en rythme sinusal ou en FA avec un rythme contrôlé ( $\leq 60$  bpm au repos et  $\leq 90$  bpm à l'issue d'un test de marche de 6 minutes ou alors une ablation de la jonction AV devait être programmée).

Le critère de jugement primaire combinait les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (évaluées par un comité d'experts indépendants) et les décès de toute cause. Les critères secondaires étaient la mortalité de toute cause, la mortalité cardiovasculaire et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Le suivi moyen est de 3 ans et demi ( $40 \pm 20$  mois).

Il s'agit d'une population dont l'âge moyen est de  $66,2 \pm 9,4$  ans, en majorité masculine (82 %), essentiellement des cardiopathies ischémiques (67 %) et surtout en classe NYHA II (80 %). La FEVG moyenne est de  $22,6 \pm 5,1$  %, 27 % ont un bloc de branche gauche et 13 % des sujets sont en FA. Les patients sont correctement traités : 90 % reçoivent un bêtabloquant, 96 % sont sous IEC/ARAI, 42 % sous spironolactone et 34 % sous digoxine.

Dans le groupe implanté d'un DAI, la fréquence du critère de jugement primaire est de 40,3 % contre 33,2 % en cas d'implantation combinée DAI + CRT, soit une différence significative de 7,1 % en risque absolu et de 25 % en risque relatif (*tableau III*).

Les deux paramètres du critère de jugement (mortalité et hospitalisations) sont améliorés par l'ajout d'une resynchronisation, avec une nuance dans l'étude en sous-groupe puisque le critère de mortalité toutes causes ne sort pas sur le plan statistique chez les patients en stade III de la NYHA.

La projection à 5 ans montre qu'il faudrait resynchroniser 14 patients pour éviter un décès et 11 patients pour prévenir une hospitalisation.

L'analyse en sous-groupes, préspecifiée, montre une amplitude de réduction des risques du critère primaire (décès et d'hospitalisation) comparable dans le groupe des patients NYHA II et III. Chez les patients les moins sévères (NYHA II), la réduction du critère combiné est significative, de même que les décès pris isolément : HR : 0,71 (0,56-0,91) ;  $p = 0,006$ .

Les patients ayant un QRS particulièrement large ( $\geq 150$  msec) et plutôt un BBG qu'un BBD ou un trouble de conduction indifférencié tirent le plus de bénéfice de la resynchronisation (HR : 0,59 ; IC 95 % : 0,48-0,73), ce qui est cohérent avec les résultats de MADIT CRT.

## L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Le nombre de complications (essentiellement des déplacements de sondes et des problèmes infectieux) a été significativement plus élevé dans le groupe resynchronisé que dans le groupe DAI dans le mois suivant l'implantation (118/888 DAI + CRT vs 61/898 DAI;  $p < 0,001$ ): hémithorax ou pneumothorax chez 8 patients (0,9 %) DAI vs 11 patients (1,2 %) DAI + CRT, hématome de loge nécessitant une réintervention 11 patients (1,2 %) DAI vs 14 (1,6 %) DAI + CRT, infection de loge nécessitant une réintervention 16 patients (1,8 %) DAI vs 21 patients (2,4 %) DAI + CRT, déplacement de sonde justifiant une réintervention 20 patients (2,2 %) DAI vs 61 patients (6,9 %) DAI + CRT, problème de loge justifiant une reprise chez 1 patient (0,1 %) DAI vs 4 patients (0,5 %) DAI-CRT, dissection du sinus coronaire chez 11 patients (1,2 %) DAI + CRT. Le nombre d'hospitalisations liées à la procédure ou aux dispositifs augmente très significativement, passant de 110 (12,2 %) à 179 (20 %) ( $p < 0,001$ ).

Ainsi, avec RAFT, MADIT-CRT et REVERSE, il existe des preuves solides en faveur du bénéfice de la resynchronisation chez des patients sélectionnés avec des cardiopathies ischémiques ou non ischémiques, faiblement symptomatiques mais avec des ventricules désynchronisés. Le rapport bénéfice-risque dans cette population à moindre risque devra être bien évalué. Par ailleurs, le dépistage des patients bons répondeurs reste un problème d'actualité que les critères échographiques actuels ne permettent pas de résoudre.

### Syndrome de Brugada : registre Finger

Le registre européen Finger constitue la plus importante série (1 029 patients)

actuellement publiée de patients atteints d'un syndrome de Brugada [6].

Le registre Finger, constitué à partir des données de 11 centres européens (France, Italie, Pays-Bas, Allemagne) a permis d'inclure 1 029 patients consécutifs (72 % d'hommes; âge médian : 45 ans; 49 ans chez les femmes et 44 ans chez les hommes). Le diagnostic a été porté après un arrêt cardiaque ressuscité ( $n = 62$ ; 6 %), une syncope ( $n = 313$ ; 30 %) ou chez des patients asymptomatiques ( $n = 654$ ; 64 %). Chez ces derniers, le syndrome de Brugada a été découvert le plus souvent à l'occasion d'un ECG de routine ( $n = 382$ ; 58,4 %), ou à l'occasion d'un dépistage familial ( $n = 239$ ; 36,5 %), ou par un ECG réalisé pour palpitations ( $n = 21$ ; 3,2 %) ou en raison de lipothymies ( $n = 12$ ; 1,8 %).

Le suivi médian a été de 31,9 mois. Durant cette période, 51 événements arythmiques sont survenus (44 chocs appropriés et 7 morts subites). Les taux d'événements dans les groupes arrêt cardiaque, syncope et asymptomatique sont respectivement de 35 %, 6 % et 1,5 % ( $p < 0,001$ ), soit des taux annuels de 7,7 %, 1,9 % et 0,5 %.

Les facteurs prédictifs de survenue d'arythmie sont, en analyse multivariée, la présence d'une syncope ou un antécédent d'arythmie ventriculaire et un ECG de type 1 spontané. En revanche, la positivité de l'exploration électrophysiologique ne constitue pas un facteur prédictif.

Le principal résultat concerne le faible taux d'événements chez les patients asymptomatiques au moment du diagnostic: 0,5 % par an. Ce taux est très inférieur à ce qui était globalement admis d'après les données des frères

Brugada et s'inscrit dans les valeurs publiées par Eckardt en 2005 (0,8 %) et Kamakura en 2009 (0,5 %). Par ailleurs, la faible valeur prédictive de l'exploration électrophysiologique dans la surveillance d'événements est soulignée, comme elle l'était dans une étude de Sacher *et al.* en 2006. Les résultats de Finger confirment que l'implantation systématique d'un DAI en cas d'arythmie ventriculaire déclenchable à l'exploration, conformément aux recommandations de 2005, n'est probablement pas justifiée. Ces résultats ne simplifient pas la stratégie à adopter chez les patients asymptomatiques. Une stratégie individuelle, adaptée en fonction de chaque patient est actuellement appropriée, en ne négligeant pas l'utilisation possible de la quinidine, bien que son efficacité n'ait pas actuellement été démontrée dans le cadre d'une étude comparative prospective et randomisée. Une révision des recommandations de 2005 est donc hautement souhaitable.

### Bibliographie

1. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur Heart J*, 2010; 31: 2369-2429.
2. OUYANG F *et al.* *Circulation*, 2010; 122: 2368-2377.
3. WEERASOORIYA R *et al.* *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 160-106.
4. DICKSTEIN K *et al.* *Eur Heart J*, 2010; 31: 2677-2687.
5. TANG ASL *et al.* *N Engl J Med*, 2010. DOI: 10.1056/NEJMoa1009540.
6. PROBST V *et al.* *Circulation*, 2010; 121: 635-43.

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



*Partie*  
EN PROMENADE

## HTAP en classes fonctionnelles OMS/NYHA II et III

Une classe fonctionnelle sévère chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) s'accompagne d'une plus grande difficulté dans l'accomplissement de leurs activités quotidiennes et d'une diminution de leurs chances de survie<sup>(1)</sup>.

### Tracleer®, 5 indications thérapeutiques<sup>(2)</sup>

Traitement de l'HTAP dans le but d'améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes chez les patients en classe fonctionnelle OMS III.

#### L'efficacité a été démontrée dans :

- l'HTAP primitive (idiopathique et héréditaire)
- l'HTAP associée à une Sclérodémie sans pathologie interstitielle significative associée
- l'HTAP associée à une cardiopathie congénitale de type shunt gauche-droite avec syndrome d'Eisenmenger

Certaines améliorations ont été également démontrées chez des patients atteints d'HTAP en classe fonctionnelle OMS II.

Tracleer® est également indiqué pour réduire le nombre de nouveaux ulcères digitaux chez les patients souffrant de Sclérodémie Systémique et d'ulcères digitaux évolutifs.

(1) Montani D *et al.* EMC (Elsevier SAS Paris), Pneumologie, 6-024-A-90, 2006.

(2) RCP Tracleer® en vigueur.

**Tracleer 62,5 mg, 125 mg, comprimés pelliculés (bosentan).** FORMES, PRESENTATIONS, COMPOSITION : comprimés pelliculés blanc-orangé à 62,5mg (ronds) et 125 mg (ovales) de bosentan (sous forme de monohydrate). **4.2. DONNÉES CLINIQUES :**

**4.1 Indications thérapeutiques :** Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) dans le but d'améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes chez les patients en classe fonctionnelle III. L'efficacité a été démontrée dans : • l'hypertension artérielle pulmonaire primitive (idiopathique et héréditaire) • l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une sclérodémie sans pathologie interstitielle significative associée • l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une cardiopathie congénitale de type shunt gauche-droite avec syndrome d'Eisenmenger. Certaines améliorations ont été également démontrées chez des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en classe fonctionnelle OMS II (cf. section 5.1). Tracleer est également indiqué pour réduire le nombre de nouveaux ulcères digitaux chez les patients souffrant de sclérodémie systémique et de ulcères digitaux évolutifs (voir rubrique 5.1).

**4.2 Posologie et mode d'administration\* :** Les comprimés seront pris par voie orale, matin et soir, aux cours ou en dehors d'un repas. **HTAP :** Le traitement sera initié et surveillé uniquement par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'HTAP. Chez les adultes, le traitement par Tracleer sera initié à la posologie de 62,5 mg deux fois par jour pendant 4 semaines et la posologie sera ensuite augmentée jusqu'à la posologie d'entretien de 125 mg deux fois par jour (CJ.T.H.T. = 83ec (2 cp à 62,5mg ou 125mg)). Les études pharmacocinétiques réalisées chez des enfants ont montré des concentrations plasmatiques du bosentan en moyenne inférieures par rapport à l'adulte ainsi que l'absence d'augmentation lorsque la dose de Tracleer était augmentée au-dessus de 2mg/kg de poids corporel deux fois par jour (cf. rubrique 5.2). Au vu de ces résultats pharmacocinétiques, des doses supérieures apparaissent peu susceptibles d'être plus efficaces, et la possibilité d'une augmentation du risque d'effets indésirables ne peut être formellement exclue chez les jeunes enfants si la posologie est augmentée. Il n'existe qu'une expérience clinique limitée chez les enfants âgés de moins de 2 ans. En cas de détérioration clinique et ce, malgré un traitement pendant au moins 8 semaines, un autre traitement devra être envisagé. Cependant, certains patients qui n'ont montré aucune réponse après 8 semaines de traitement, peuvent répondre favorablement après 4 à 8 semaines supplémentaires de traitement. Le rapport bénéfice/risque de la conduite thérapeutique envisagée devra alors être soigneusement évalué en tenant compte du fait que la toxicité hépatique du bosentan est dose-dépendante (cf. rubrique 4.4 et 5.1). Si l'arrêt de Tracleer est envisagé, cet arrêt devra être progressif, parallèlement à l'initiation du nouveau traitement.

**Interruption du traitement\* :** Afin d'éviter une détérioration clinique consécutive d'un potentiel effet rebond, une diminution de moitié de la dose pendant 3 à 7 jours est recommandée avant d'interrompre le traitement. **Sclérodémie systémique avec ulcères digitaux évolutifs :** le traitement sera initié et surveillé uniquement par un médecin expérimenté dans le traitement de la sclérodémie systémique. Le traitement par Tracleer sera initié à la posologie de 62,5 mg deux fois par jour pendant 4 semaines et la posologie sera ensuite augmentée jusqu'à la posologie d'entretien de 125 mg deux fois par jour. CJ.T.H.T. = 83ec (2 cp à 62,5mg ou 125mg). L'expérience acquise dans cette indication, dans le cadre des essais cliniques contrôlés, est limitée à 6 mois (cf. rubrique 5.1). La réponse du patient au traitement et la nécessité de poursuivre le traitement doivent être ré-évalués sur une base régulière. Une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque doit être faite en prenant en considération la toxicité hépatique du bosentan (cf. rubriques 4.4 et 4.8). Une surveillance accrue est recommandée pendant cette période. Il n'y a pas de données de sécurité d'emploi et d'efficacité chez les patients âgés de moins de 18 ans. Populations à risque : Chez l'insuffisant hépatique léger, l'insuffisant rénal, le patient dialysé, le sujet âgé de plus de 65 ans : aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire. **4.3 Contre-indications :** • Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients • Insuffisance hépatique modérée à sévère correspondant à la classe B ou C de la classification de Child-Pugh • Taux sériques des aminotransférases hépatiques, aspartate aminotransférases (ASAT) et/ou alanine aminotransférases (ALAT), supérieurs à 3 fois la limite supérieure de la normale avant la mise en route du traitement • Association à la cyclosporine A - Grossesse • Femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes de contraception fiables. **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi\* :** L'efficacité n'a pas été établie chez les patients atteints d'HTAP sévère. Le rapport bénéfice/risque n'a pas été établi chez les patients atteints d'HTAP en classe fonctionnelle OMS I. Le traitement par Tracleer ne sera initié que si la pression artérielle systémique systolique est supérieure à 85 mmHg. Il n'a pas été démontré que Tracleer ait un effet bénéfique sur la cicatrisation des ulcères existants. **Fonctions hépatiques :** L'augmentation des taux sériques d'ASAT et/ou ALAT, observée avec bosentan est dose-dépendante. Ces anomalies apparaissent généralement au cours des 26 premières semaines de traitement mais peuvent également apparaître plus tardivement au cours du traitement. La prise concomitante de médicaments inhibant la BSEP (Bile Salt Export Pump), tels que la rifampicine, le glibenclamide et la cyclosporine A peut augmenter le risque d'atteinte hépatique.

**Les aminotransférases hépatiques sériques seront dosées avant le début du traitement puis tous les mois pendant toute la durée du traitement. De plus, un dosage sérique des aminotransférases hépatiques doit être réalisé 2 semaines après toute augmentation de posologie. Recommandations en cas d'augmentation des taux sériques d'ALAT/ASAT : Taux d'ALAT/ASAT : Recommandations pour le traitement et la surveillance :**

- > 3 et ≤ 5 LSN Confirmer l'anomalie par un autre bilan hépatique ; si l'augmentation est confirmée, une décision doit être prise au cas par cas pour, soit continuer le traitement par Tracleer, éventuellement à une posologie réduite, soit arrêter le traitement par Tracleer (voir rubrique 4.2). Poursuivre le contrôle des aminotransférases au moins toutes les 2 semaines. Si les taux reviennent à leurs valeurs de base, la poursuite ou la réintroduction de Tracleer pourront être envisagées selon les modalités décrites ci-dessous.
- > 5 et ≤ 8 LSN Confirmer l'anomalie par un autre bilan hépatique ; si l'augmentation est confirmée, arrêter le traitement et recontrôler les aminotransférases au moins toutes les 2 semaines. Si les taux de transaminases reviennent à leurs valeurs de base, la réintroduction de Tracleer pourra être envisagée selon les modalités décrites ci-dessous.
- > 8 LSN Le traitement doit être arrêté et Tracleer ne doit pas être réintroduit. Dans le cas de signes cliniques évocateurs d'une atteinte hépatique : nausées, vomissements, fièvre, douleurs abdominales, icitère, asthénie, syndrome grippal (arthralgies, myalgies, fièvre), l'administration de Tracleer doit être interrompue et le traitement ne doit pas être repris. **Ré-introduction de Tracleer :** La reprise du traitement par Tracleer après son interruption ne doit être envisagée que si le bénéfice potentiel prévaut sur le risque encouru et lorsque les taux sériques des aminotransférases sont revenus à leurs valeurs de base. L'avis d'un hépatologue est recommandé. Lors de la réintroduction de Tracleer, il conviendra de respecter les recommandations détaillées dans la rubrique 4.2. Les taux d'amino-transférases sériques doivent être vérifiés dans les 3 jours suivant la reprise du traitement, puis après 2 semaines, puis selon les recommandations ci-dessus.

**LSN= Limite Supérieure de la Normale**

**Taux d'hémoglobine :** Il est recommandé de contrôler les taux d'hémoglobine avant le début du traitement, tous les mois pendant les 4 premiers mois de traitement puis tous les trimestres. Si une diminution clinique significative du taux d'hémoglobine est observée, un bilan clinique et des examens complémentaires doivent être réalisés afin d'en préciser la cause et de déterminer la conduite thérapeutique à envisager. Depuis la commercialisation, des cas d'anémie nécessitant des transfusions sanguines ont été rapportés. Utilisation chez les femmes en âge de procréer\* : Tracleer ne doit être administré que si la femme utilise une méthode de contraception fiable et si le test de grossesse réalisé avant la mise en route du traitement est négatif. Avant l'initiation d'un traitement par Tracleer l'absence de grossesse en cours devra être vérifiée, les conseils et informations appropriées pour le choix des méthodes de contraception devront être apportés aux patientes afin que soit mise en route une contraception fiable et adaptée. En raison de potentielles interactions pharmacocinétiques Tracleer peut rendre inefficace une contraception hormonale. Par conséquent, les femmes en âge de procréer ne doivent pas utiliser pour seule contraception la méthode hormonale mais il conviendra de leur recommander d'associer une méthode complémentaire ou d'avoir recours à une autre méthode fiable. En cas de doute sur le choix de la méthode, l'avis auprès d'un gynécologue est recommandé. La survenue d'une grossesse est un facteur aggravant de l'HTAP. Afin de détecter la survenue d'une grossesse au stade le plus précoce possible, il est recommandé de réaliser un test de grossesse chaque mois. **Maladie pulmonaire veino-occlusive :** Des cas d'œdèmes pulmonaires ont été rapportés lors de l'administration de médicaments vasodilatateurs (principalement des prostacyclines) chez des patients souffrant de maladie pulmonaire veino-occlusive. En conséquence, si des signes d'œdèmes pulmonaires apparaissent au cours de l'administration de Tracleer chez des patients souffrant d'HTAP, la possibilité d'une maladie veino-occlusive associée doit être évoquée. **Patients atteints d'HTAP associée à une insuffisance cardiaque ventriculaire gauche :** Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les patients souffrant d'HTAP associée à une insuffisance cardiaque ventriculaire gauche. Toutefois, en cas d'apparition de signes évocateurs d'une rétention hydro-sodée (ex. prise de poids), particulièrement chez les patients présentant une dysfonction systolique sévère l'augmentation ou la mise en route d'un traitement diurétique sont recommandées. Un traitement diurétique doit être envisagé d'emblée chez les patients présentant des signes de rétention hydro-sodée avant le début de traitement par Tracleer. **HTAP associée à l'infection par le VIH :** (Lopinavir + ritonavir et autres inhibiteurs des protéases potentialisés par le ritonavir). Lors de l'initiation d'un traitement par Tracleer chez des patients qui nécessitent un traitement par les inhibiteurs de protéase potentialisés par le ritonavir, il convient de rester vigilant tout particulièrement en ce qui concerne le risque éventuel d'hypotension ou d'altération du bilan hépatique. Une augmentation du risque de toxicité hépatique à long terme et des événements indésirables hématologiques ne peut être écartée quand Tracleer est utilisé en association avec des médicaments antirétroviraux. En raison de la possibilité d'interactions liées à l'effet inducteur du bosentan sur le CYP450 (cf. rubrique 4.5), susceptibles d'affecter l'efficacité du traitement antirétroviral, ces patients doivent également être surveillés attentivement en ce qui concerne le contrôle de leur infection par le VIH. **Neviparine :** Du fait de l'hépatotoxicité de la nepiparine qui potentiellement pourrait cumuler avec celle du bosentan, il est recommandé de ne pas associer ces traitements. **Autres médicaments antirétroviraux :** aucune recommandation spécifique ne peut être formulée pour les autres antirétroviraux. **Hypertension pulmonaire due à une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) :** Une étude exploratoire, non contrôlée, ayant pour objectif l'évaluation de la sécurité de bosentan a été conduite pendant 12 semaines chez 11 patients atteints d'hypertension pulmonaire due à une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère (stade III de la classification de GOLD). Une augmentation de la ventilation minute et une diminution de la saturation artérielle en oxygène ont été observées et l'événement indésirable le plus fréquent était la dyspnée régressant à l'arrêt du bosentan. **Utilisation concomitante avec d'autres médicaments :** **Glibenclamide :** Tracleer ne doit pas être associé avec le glibenclamide. **Fluconazole :** l'utilisation concomitante n'est pas recommandée. **Rifampicine :** l'administration concomitante n'est pas recommandée. **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction\* : Contraccptifs hormonaux :** les contraceptifs hormonaux incluant les contraceptifs oraux, injectables, transdermiques ou implantables peuvent ne pas être fiables lors d'un traitement par Tracleer. Par conséquent, une contraception uniquement hormonale quelle que soit sa voie d'administration ne peut être considérée

comme fiable. **Cyclosporine A** (un inhibiteur de la calcineurine) : l'association est contre-indiquée. **Tacrolimus, sirolimus :** une augmentation de la concentration plasmatique du bosentan est attendue, de même une diminution de la concentration plasmatique du tacrolimus et du sirolimus. L'administration concomitante n'est donc pas recommandée. **Warfarine :** aucune adaptation de posologie de la warfarine ou d'autres anticoagulants oraux n'est nécessaire mais une surveillance accrue de l'INR est recommandée. **Epoprostenol :** des données limitées d'un essai chez 10 patients recevant du bosentan associé à de l'époprostenol ont révélé des

variations de C<sub>max</sub> et de SSC après administrations uniques et répétées similaires chez les patients ayant reçu ou non de l'époprostenol IV. Des données concernant des inducteurs de CYP3A4 tels que carbamazépine, phénobarbital, phénoïtine et millepertuis sont défaut. Une réduction significative de l'efficacité clinique ne peut pas être exclue. **Sildenafil :** la prudence est recommandée en cas d'association. **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement\* :** Les études réalisées chez l'animal ont montré une toxicité du bosentan sur les fonctions de reproduction. Tracleer est contre-indiqué pendant toute la grossesse (cf. rubriques 4.3 et 4.4). De plus, la survenue d'une grossesse constitue un facteur aggravant de l'HTAP. L'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement. **4.7 Effet sur la conduite et l'utilisation de machines :** risque de sensations vertigineuses pouvant affecter la capacité à conduire un véhicule ou utiliser une machine. **4.8 Effets indésirables\* :** Au cours de 20 études contrôlées contre placebo, conduites dans différentes indications thérapeutiques, un total de 2486 patients ont été traités avec du bosentan à une posologie quotidienne de 100 mg ou 125 mg et 1838 patients ont reçu du placebo. La durée moyenne de traitement a été de 45 semaines. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (se produisant chez au moins 1% des patients traités par le bosentan et à une fréquence d'au moins 0,5 % supérieure à celle observée sous placebo) sont des céphalées (11,5% contre 9,8%), des œdèmes/rétentions hydro-sodées (13,2 % contre 10,9 %), des anomalies des tests de la fonction hépatique (10,9 % contre 4,6 %) et une anémie/diminution de l'hémoglobine (9,9 % contre 4,9 %). Le traitement avec le bosentan a été associé à des élévations dose-dépendantes des aminotransférases hépatiques sériques et des diminutions du taux d'hémoglobine (voir rubrique 4.4, mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Selon la convention utilisée pour le classement des fréquences, convention : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1.000 < 1/100) ; rare (≥ 1/10.000 < 1/1.000) ; très rare (< 1/10.000). Les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation sont inclus en caractères *italiques*. Il n'apparaît pas de différence clinique significative dans la survenue des effets indésirables en fonction de l'indication dans laquelle le bosentan est utilisé.

Classe organe	Fréquence	Evénements indésirables
Troubles hématologique et lymphatique	Fréquent	Anémie, diminution du taux d'hémoglobine (voir rubrique 4.4.)
	Non connu <sup>1</sup>	Anémie ou diminution du taux d'hémoglobine nécessitant une transfusion sanguine
	Peu fréquent	Thrombocytopenie
Troubles du système immunitaire	Fréquent	Réaction d'hypersensibilité (incluant dermatites, prurit et rash cutané) <sup>2</sup>
	Rare	Anaphylaxie et/ou angioedème.
Troubles du système nerveux	Très fréquent	Céphalées <sup>3</sup>
	Fréquent	Syncope <sup>4</sup>
Troubles cardiaques	Fréquent	Palpitations <sup>4</sup>
Troubles d'origine vasculaire	Fréquent	Bouffées vasomotrices
	Fréquent	Hypotension <sup>4</sup>
Troubles gastro-intestinaux	Fréquent	Reflux gastro-œsophagien, diarrhée
Troubles hépato-biliaires	Très fréquent	Anomalie du bilan hépatique (voir section 4.4)
	Peu fréquent	Élévation des aminotransférases hépatiques associée à une hépatite et/ou un icitère (voir rubrique 4.4)
	Rare	Cirrhose hépatique, insuffisance hépatique
Affection de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Erythème
Troubles généraux et aux sites d'administration	Très fréquent	Œdème, rétention hydro-sodée <sup>5</sup>

<sup>1</sup> La fréquence ne peut pas être estimée à partir des données disponibles.  
<sup>2</sup> Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez 9,9% des patients sous bosentan et 9,1% des patients sous placebo.  
<sup>3</sup> Des céphalées ont été rapportées chez 11,5 % des patients sous bosentan et 9,8 % des patients sous placebo.  
<sup>4</sup> Les types de réactions peuvent être également dus à la pathologie sous-jacente.  
<sup>5</sup> Œdèmes ou rétention hydro-sodée ont été rapportés chez 13,2% des patients sous bosentan et 10,9% des patients sous placebo.

Depuis la commercialisation, de rares cas de cirrhose hépatique ont été rapportés après un traitement prolongé par Tracleer chez des patients polymédicamentés et présentant des facteurs de co-morbidité multiples. De rares cas d'insuffisance hépatique ont également été rapportés. Ces cas soulignent l'importance de la surveillance mensuelle de la fonction hépatique pendant toute la durée du traitement avec Tracleer et la nécessité de se conformer aux recommandations. **Études pédiatriques non contrôlées chez les patients atteints d'HTAP (AC052-356 [BREATHE-3] ; AC052-365 [FUTURE 1]) :** Le profil de tolérance dans les populations incluses dans chacune des études (BREATHE-3 n=19, bosentan 2mg/kg deux fois par jour ; durée de traitement 12 semaines ; FUTURE 1 n=36, bosentan 2mg/kg deux fois par jour pendant 4 semaines suivis par 4 mg / kg deux fois par jour ; durée de traitement 12 semaines) était similaire à celui observé dans les études pivot chez les adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire. Dans l'étude BREATHE-3, les événements indésirables les plus fréquents étaient les bouffées vasomotrices, céphalées, et anomalies de la fonction hépatique. Dans l'étude FUTURE-1, les événements indésirables les plus fréquents étaient les infections et les douleurs abdominales/inconfort. Dans cette étude FUTURE-1, il n'a pas été observé de cas d'augmentation des transaminases hépatiques. **Anomalies biologiques :** **Anomalies des tests hépatiques :** Au cours des essais cliniques, des élévations dose-dépendantes des aminotransférases hépatiques ont été observées généralement au cours des 26 premières semaines de traitement, leur évolution était lente et elles restaient souvent asymptomatiques. Depuis la commercialisation, de rares cas de cirrhose hépatique et d'insuffisance hépatique ont été rapportés. Le mécanisme de cet effet indésirable n'est pas clairement établi. Ces augmentations de l'activité sérique des aminotransférases peuvent régesser spontanément malgré la poursuite du traitement par Tracleer à la dose recommandée ou après réduction de la posologie, mais l'interruption ou l'arrêt définitif du traitement peut s'avérer nécessaire (voir rubrique 4.4). Sur l'ensemble des 20 études contrôlées contre placebo, des augmentations des aminotransférases hépatiques ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été observées chez 11,2% des patients traités par le bosentan contre 2,4 % des patients traités par placebo. Des élévations jusqu'à ≥ 8xLSN ont été observées chez 3,6% des patients traités par le bosentan et 0,4% des patients sous placebo. Les élévations des aminotransférases hépatiques étaient associées avec des augmentations de la bilirubine (≥ 2xLSN) sans preuve d'obstruction biliaire chez 0,2% (5 patients) traités par le bosentan et 0,3% (6 patients) sous placebo. **Hémoglobine :** Une diminution du taux d'hémoglobine à moins de 10 g/dl par rapport à la valeur mesurée en début de traitement a été rapportée chez 8,0 % des patients traités par le bosentan et 3,9 % des patients sous placebo (voir rubrique 4.4). **4.9 Surdosage\* :** Un surdosage important est susceptible d'entraîner une hypotension prononcée nécessitant une assistance cardio-vasculaire. **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES : 5.1 Propriétés pharmacodynamiques\* :** Classe pharmacothérapeutique: autres antihypertenseurs, code ATC: C02XX01. Mécanisme d'action : Le bosentan est un antagoniste mixte des récepteurs de l'endothéline (ERA) présentant une affinité pour les deux récepteurs ET<sub>A</sub> et ET<sub>B</sub>. Le bosentan diminue les résistances vasculaires pulmonaires et systémiques, et augmente ainsi le débit cardiaque sans accélérer la fréquence cardiaque. Le bosentan agit par compétition avec la liaison d'ET-1 et d'autres ET<sub>A</sub> à la fois sur les récepteurs ET<sub>A</sub> et ET<sub>B</sub> avec une affinité légèrement plus élevée pour les récepteurs ET<sub>A</sub>, que pour les récepteurs ET<sub>B</sub>. Le bosentan est spécifique des récepteurs ET et ne se lie pas à d'autres récepteurs. Il n'existe pas d'étude démontrant l'effet bénéfique du bosentan sur la survie. Toutefois, la survie à long terme a été étudiée chez 235 patients traités par bosentan dans les 2 essais pivot contrôlés et leurs extensions, en ouvert. La durée moyenne d'exposition était de 1,9 ± 0,7 ans et les patients suivis pendant 2 ans en moyenne présentaient en majorité une HTAP primitive (72%), et étaient en classe fonctionnelle III (84%). Le taux de survie estimé selon la méthode Kaplan-Meier sur l'ensemble de la population était de 33% et 84% après 1 et 2 ans de traitement\*. **5.2 Propriétés pharmacocinétiques\* : 5.3 Données de sécurité précliniques\* :** se référer au RCP. **6. DURÉE DE CONSERVATION :** 4 ans à une température ne dépassant pas 30°C. **Liste I** - médicament soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes et / ou aux services spécialisés en pneumologie, en cardiologie, en rhumatologie, en dermatologie ou en médecine interne. Médicament soumis à une surveillance particulière pendant le traitement. Tracleer 62,5 mg ; EU/1/02/220/002.CIP.N°563621-1, boîte de 56 comprimés. Tracleer 125 mg ; EU/1/02/220/004-CIP : 563622-8 (AMM 2002- renouvelée en 2007), boîte de 56 comprimés - Coll. Inscrit sur la liste rétrocession avec prise en charge à 100%. **Prix de cession H.T.** = 2324€ (56cp à 62,5 mg ou 125 mg). **TITULAIRE DE L'AMM :** Actelion Registration Ltd. Actelion Pharmaceuticals France - 22, boulevard de la Madeleine, 75001 Paris - Tél. : 01 58 62 32 32- informations médicales / Pharmaceutique et pharmacovigilance : N° Azur : 0 810 811 053. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. **Date dernière révision :** mars 2011 (V12)

\*Pour une information complète, consulter le site de EMA : <http://www.ema.europa.eu/>

# Insuffisance cardiaque et cardiomyopathies : quoi de neuf ?

L'année 2010 a été marquée par quelques essais thérapeutiques positifs ayant le potentiel d'influer sur les prochaines recommandations.

Des mises à jour des recommandations ont été également publiées sur l'élargissement des indications de resynchronisation ventriculaire. Enfin, la meilleure façon de suivre les patients (et d'éviter leurs réhospitalisations) continue de faire l'objet de multiples études à défaut de consensus.



→ **D. LOGEART**  
Service de Cardiologie,  
Hôpital Lariboisière,  
PARIS.

## Antagonistes des récepteurs de l'aldostérone : un bénéfice élargi à l'insuffisance cardiaque NYHA 2

Les méfaits de l'aldostérone dans l'insuffisance cardiaque (IC) chronique semblent mettre plus de temps à convaincre que ceux de l'angiotensine 2 ou des catécholamines. Les résultats spectaculaires de l'essai RALES avec la spironolactone chez les patients ayant une FEVG altérée et en classe NYHA 3 ou 4, puis ceux d'EPHESUS avec l'éplérénone dans le post-IDM, ont bien sûr été suivis de recommandations, mais les registres montrent un taux de pénétration de cette prescription assez modeste, bien moindre que celles des IEC et des bêta-bloqueurs. La faute au manque d'intérêt commercial de cette molécule et donc au manque de communication ? La faute à un excès de communication sur le risque d'hyperkaliémie ?

En 2010, l'étude EMPHASIS a testé l'éplérénone aux posologies de 25 à 50 mg/j chez 2 737 patients en insuffisance cardiaque chronique NYHA 2 [1]. Il s'agissait quand même de "vrais"

malades ayant une FEVG  $\leq 30$  %, traités par IEC et bêta-bloqueurs et hospitalisés dans les 6 mois précédents, ou ayant un BNP ou un NT pro-BNP  $\geq 250$  et 500 pg/mL. Les patients ayant une insuffisance rénale importante (eGFR  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) et/ou un K<sup>+</sup>  $> 5,0$  mM étaient exclus. L'éplérénone a réduit de 37 % le risque de décès cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour IC (HR : 0,63 ; IC 95 % : 0,54-0,74 ; p  $< 0,001$ ), critère principal, avec une différence apparaissant dès les premiers mois et se majorant jusqu'à la fin de l'observation (stoppée prématurément à 21 mois de suivi moyen). Le risque de décès toute cause était également réduit de 24 %. Un bénéfice était observé sur l'ensemble des critères secondaires ayant un taux d'événements suffisamment important, comme l'hospitalisation toute cause (-24 %) ou pour IC (-42 %). Le bénéfice était remarquablement homogène dans tous les sous-groupes. Le prix à payer a été un excès d'hyperkaliémie (8,0 % vs 3,7 %), mais sans excès d'interruption de protocole en rapport. Alors qu'il s'agissait de faibles doses dont les effets sur la diurèse ou la PA sont souvent considérés comme neutres ou marginaux, une dimi-

## L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

nution de la PA systolique de 2,5 mmHg (0,3 mmHg sous placebo ;  $p < 0,001$ ) a été observée, elle pourrait avoir une part dans le bénéfice observé.

Sous réserve de respecter les précautions d'usage concernant la kaliémie et sa surveillance, la prescription d'antialdostérone devrait donc être élargie à la plupart des insuffisants cardiaques ayant une FEVG altérée.

### Etude SHIFT : démonstration du bénéfice à réduire la FC dans l'IC chronique avec fréquence cardiaque élevée

Une forte corrélation existe entre fréquence cardiaque et risque d'événements dans l'IC. De plus, les études avec bêtabloqueurs, à l'image d'une méta-analyse récente, montrent un lien entre le bénéfice du bêtabloqueur et l'importance de la réduction de la fréquence cardiaque.

L'ivabradine, par blocage sélectif des canaux *If*, offre l'opportunité de tester directement l'effet de la réduction exclusive de la fréquence cardiaque. En 2008, l'étude BEAUTIFUL avait montré, chez des coronariens stables avec FEVG altérée, que l'ivabradine diminuait le risque d'événements coronaires, mais pas le risque d'événements liés à l'IC, provoquant un certain suspense quant au potentiel de cette molécule dans l'IC. Les doutes ont été levés par la publication des résultats de l'étude SHIFT qui démontre le bénéfice à réduire spécifiquement une fréquence cardiaque élevée dans l'IC [2].

L'étude SHIFT a inclus 6558 patients en IC chronique NYHA 2, 3 et 4 ayant une FEVG  $\leq 35\%$ , en rythme sinusal, sous traitement optimisé et surtout ayant tous une fréquence cardiaque  $\geq 70$  bpm (*versus* 60 bpm dans BEAUTIFUL). L'ivabradine, à la posologie de 10 à 15 mg/j en deux prises, a réduit en moyenne la fréquence

de 11 bpm à 1 mois, et de 8 bpm en fin d'étude à 32 mois, la fréquence cible étant de 60 bpm. La tolérance est bonne. La réduction de fréquence cardiaque a permis une réduction de 18 % du risque de décès CV ou d'hospitalisation pour IC (HR : 0,82, IC 95 % : 0,75-0,90 ;  $p < 0,0001$ ), critère principal ; 1 événement serait ainsi évité pour 26 patients traités pendant 1 an. La réduction des décès CV ou toutes causes n'était pas significative. Par contre, le bénéfice était significatif pour le risque de décès lié à l'IC (-26 %) et pour le risque d'hospitalisations lié à l'IC (-26 %). Dans l'analyse en sous-groupes, le bénéfice était marqué en cas de fréquence cardiaque élevée (HR : 0,75 si  $\geq 77$  bpm, médiane dans l'étude, *versus* HR : 0,93 si FC  $< 77$  bpm ;  $p : 0,029$  pour la différence). Dans un second papier [3], les auteurs montrent que le bénéfice est d'autant plus marqué que la fréquence cardiaque atteinte est basse (et proche de 60 bpm).

### Nouvelles recommandations et nouveaux résultats de la resynchronisation ventriculaire

Début 2010, l'ESC a publié une mise à jour de ses recommandations 2008 pour les prothèses rythmiques dans l'IC [4]. Un seuil commun de FEVG à 35 % est proposé pour toutes ces prothèses. Après les patients en NYHA 3 ou 4 et QRS  $\geq 120$  msec (recommandations 2008), les experts recommandent maintenant la resynchronisation dès le stade NYHA 2 mais avec un QRS très élargi  $\geq 150$  msec, en rythme sinusal (niveau IA). Cette mise à jour faisait suite aux publications en 2009 des résultats des deux études REVERSE et MADIT-CRT. En 2010, ont été publiés les résultats d'une autre étude comparant DAI seul et DAI avec resynchronisateur biventriculaire et démontrant clairement le bénéfice de la resynchronisation associée ; l'étude RAFT [5] a inclus 1798 patients, majoritairement en NYHA 2, avec FEVG  $\leq 30\%$  et QRS  $\geq 120$  msec (ou 200 msec si électro-

entraîné). Par rapport au DAI seul, la resynchronisation diminuait de 25 % le risque de décès toutes causes (HR : 0,75 ; IC 95 % : 0,62-0,91 ;  $p : 0,003$ ) et également de 25 % le critère composite décès ou hospitalisation pour IC (HR : 0,75 ; IC 95 % : 0,64-0,87 ;  $p < 0,001$ ) après un suivi de 40 mois. A noter qu'en rythme sinusal, la durée moyenne du QRS était de 158 msec et que le bénéfice était clairement plus marqué en cas de QRS très élargi (HR : 0,59 si QRS  $\geq 150$  msec et HR : 0,99 si QRS  $< 150$  msec). Le prix à payer est, par ailleurs, un taux initial de complications plus important en cas de resynchronisation associée.

Enfin, le texte de mise à jour des recommandations européennes propose une indication, modeste mais novatrice (classe IIb, niveau d'évidence B) pour les systèmes d'assistance ventriculaire à visée "définitive" chez les patients avec IC avancée, FEVG  $\leq 25\%$ , NYHA 3b ou 4, VO<sub>2</sub> max  $< 14$  mL/kg/min... Ces indications, encore marginales en France, restent bien sûr à discuter au cas par cas mais pourraient augmenter en nombre prochainement grâce notamment aux progrès considérables (miniaturisation, moindres complications...) des systèmes.

### Suivi du patient : place de la télésurveillance, place des biomarqueurs...

Une méta-analyse du groupe Cochrane a montré un bénéfice des méthodes de télésurveillance ou de support téléphonique à la fois sur la mortalité et les hospitalisations, à partir des résultats de 25 études (8323 patients) utilisant ces méthodes : réduction de la mortalité de 34 % avec la télésurveillance et 12 % avec le support téléphonique et réduction des hospitalisations de 23 et 21 % [6]. L'histoire n'est néanmoins pas aussi simple puisqu'une très large étude, probablement plus rigoureuse que celles testées dans la méta-analyse, a été publiée fin 2010 avec des résultats

négatifs [7]. Cette étude américaine a randomisé 1 653 patients, assez jeunes (61 ans en moyenne) avec une hospitalisation récente entre un suivi "simple" et un suivi utilisant une télésurveillance avec un serveur vocal que le patient était supposé utiliser quotidiennement pour répondre à des questions standardisées sur ses symptômes et son poids ; les réponses fournies génèrent ensuite d'éventuelles alertes vers le médecin. Il n'y eut aucune différence entre les deux groupes sur les événements cliniques au cours des 6 mois d'étude. L'adhérence des patients au système a été assez modeste et ce type de serveur impersonnel explique probablement une partie du résultat nul. Finalement, la façon d'utiliser ces outils de télésurveillance n'est pas encore consensuelle. La place et le mode de télésurveillance adaptés à chaque système de santé, voire de populations, restent à valider (notamment en France!).

Les biomarqueurs – BNP et NT pro-BNP – ont probablement une place à jouer dans l'aide au suivi des patients. Malgré une première méta-analyse favorable [8], plusieurs études randomisées – STARS, TIME-CHF, BATTLESCARE, PRIMA – avaient montré des résultats un peu contradictoires et les recommandations récentes de la HAS sont finalement assez restrictives quant à l'utilisation de ces biomarqueurs dans le suivi ambulatoire. Une nouvelle étude multicentrique, autrichienne, randomisée, a comparé trois groupes de patients au décours d'une décompensation : suivi conventionnel, suivi multidisciplinaire avec visites d'infirmières à domicile, et suivi guidé par le dosage du NT pro-BNP avec consultation spécialisée tous les 15 jours tant que le NT pro-BNP reste supérieur à 2 200 pg/mL [9]. Sur le taux de réhospitalisations ou le nombre de jours cumulés à l'hôpital pour IC, le suivi "guidé par le NT pro-BNP" faisait mieux que le suivi "multidisciplinaire" qui faisait mieux que le suivi "conventionnel" (28 vs 40 vs 61 %, et 488 vs 1 254 vs 1 588

jours ;  $p < 0,001$ ), en association avec une meilleure optimisation du traitement et au prix d'une augmentation du nombre de visites médicales mais qui était superposable entre les deux derniers groupes. Un suivi intensif au décours d'une hospitalisation, aiguillonné par un dosage répété du NT pro-BNP, semble donc améliorer la prise en charge. Restent à préciser les populations à privilégier et la méthode idéale (recours systématique au cardiologue ou à des infirmières...). L'enjeu est important.

### Insuffisance cardiaque aiguë : des registres à défaut de nouveautés thérapeutiques efficaces

L'année 2010 a été marquée par quelques déceptions dans ce domaine. Les résultats négatifs de l'étude PROTECT ont été présentés fin 2009 puis publiés en 2010 [10]. Cet essai randomisé, contrôlé, devait ou non confirmer les espoirs placés dans la rolofylline, chef de file des antagonistes des récepteurs à l'adénosine (effet natriurétique modeste mais potentialisant celui des diurétiques de l'anse et effet vasodilatateur rénal "protecteur"). Dans cet essai, 1 033 patients avec insuffisance cardiaque décompensée et insuffisance rénale légère/modérée ont donc été randomisés et le critère primaire de jugement était un critère composite aboutissant à trois possibilités : succès du traitement (évalué essentiellement sur une évaluation de la dyspnée à J 2-3), absence de changement et échec. Il n'y a eu aucun bénéfice de la rolofylline sur la fonction rénale et les événements cliniques.

Le néséritide (BNP de synthèse injectable aux propriétés essentiellement vasodilatatrices) est commercialisé de longue date aux Etats-Unis et dans certains pays européens malgré des résultats mitigés qui n'avaient pas convaincu nos Autorités de santé, d'où son absence d'AMM en France. On attendait donc

les résultats de la grande étude qui devait trancher sur l'éventuelle efficacité du néséritide. L'étude ASCEND-HF (*Acute Study of Clinical Effectiveness of Neseritide in Decompensated Heart Failure*) a randomisé le néséritide IV contre placebo, en sus du traitement habituel, chez 7 141 patients victimes d'une insuffisance cardiaque aiguë, avec PA conservée, et hospitalisés depuis moins de 24 heures [11]. Deux critères principaux étaient évalués : la dyspnée à H6 et H24, et la combinaison décès ou réhospitalisation pour IC à J30. La dyspnée a été légèrement, mais non significativement, améliorée et l'incidence du critère plus dur a été identique dans les deux groupes (9,4 vs 10,1 %). Seul lot de consolation : la bonne tolérance, mais ce n'est pas suffisant.

L'ESC et la *Heart Failure Association* ont lancé un nouveau registre de l'insuffisance cardiaque (*HF Pilot*) qui a inclus 1 fois/semaine, sur quelques mois, 5 118 patients en IC aiguë ou en IC chronique, dans 12 pays dont la France. Le principal intérêt de ce registre a été d'établir les bases et la méthodologie d'un futur registre sur le long terme [12].

### Diagnostic, conseil génétique des patients porteurs de cardiomyopathies

La publication de deux registres français mérite d'être soulignée. Le premier a collecté la plus large série de non compaction du VG avec 105 patients inclus dans 26 centres et permis d'affiner le profil de ces patients et leur histoire naturelle [13] : insuffisance cardiaque sévère dans 31 % des cas, arythmie sévère dans 7 %, embolies dans 11 % et décès dans 11 % des cas. A noter, d'une part, un diagnostic encore difficile puisque seuls 105 parmi 154 cas ont été confirmés et, d'autre part, l'utilité du dépistage familial puisque 8 % des cas ont été diagnostiqués chez des parents asymptomatiques. Le deuxième registre a montré une prévalence

## L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

de la maladie de Fabry chez 4 hommes au sein d'une cohorte de 392 CMH non hypertensives et 8 cas supplémentaires par un dépistage familial chez les cas index [14].

Le groupe de travail européen sur les cardiomyopathies a publié un texte de consensus très pratique et accessible sur les indications et modalités de réalisation d'une enquête génétique et/ou d'un conseil génétique en cas de cardiomyopathie [15].

### Biothérapies de l'IC

Après avoir été testé, avec des résultats modestes, chez des patients ayant un infarctus aigu ou semi-récemment, la thérapie cellulaire cherche sa place également dans l'IC chronique et une étude prometteuse a été publiée en 2010 [16]. L'étude STAR-Heart est un essai contrôlé non randomisé sur 391 patients présentant une IC chronique secondaire à une cardiopathie ischémique avec séquelle d'infarctus ancien (8 ans en moyenne). Elle a comparé 191 patients ayant accepté de recevoir une injection intra-coronaire de cellules mononucléées autologues de la moelle osseuse à 200 patients n'ayant pas eu de thérapie cellulaire et constituant le groupe contrôle. Les patients traités avaient une augmentation précoce de la FEVG, de l'index cardiaque, du pic de VO<sub>2</sub> et de divers autres paramètres hémodynamiques par rapport aux valeurs basales, et qui se maintenaient à 5 ans (FEVG: +6,1 %), tandis que les patients contrôles avaient une dégradation continue de ces paramètres dans la même période. Une meilleure survie fut enregistrée dans le groupe traité, avec un taux annuel de décès à 0,75 % vs 3,68 % dans le groupe contrôle. Ces résultats

seront à confirmer sur une étude randomisée avec prise en compte de paramètres de remodelage.

A noter également la présentation des résultats encourageants (congrès HFA 2010) de la deuxième phase de l'étude de thérapie génique CUPID [17]. Cette étude a testé la sécurité d'emploi mais également l'efficacité à 6 mois de l'injection endocoronaire de plusieurs doses d'un vecteur AAV recombinant avec l'ADN codant pour la protéine SERCA2a par rapport à un placebo. Il s'agit encore d'une petite étude préliminaire avec 39 patients souffrant d'IC chronique et FEVG altérée, mais la méthodologie rigoureuse montre que tous les paramètres testés sont en faveur d'un bénéfice de la thérapie.

### Bibliographie

- ZANNAD F *et al.* Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med*, 2011; 364: 11-21.
- SWEDBERG K *et al.* Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 2010; 376: 875-885.
- BOHM M *et al.* Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2010; 376: 886-894.
- DICKSTEIN *et al.* 2010 Focused Update of ESC guidelines on device therapy in heart failure. An update of the 2008 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. *Eur Heart J*, 2010.
- TANG ASL *et al.* Cardiac-Resynchronization Therapy for Mild-to-Moderate Heart Failure. *N Engl J Med*, 2010; 363: 2385-2395.
- INGLIS SC *et al.* Structured telephone support or telemonitoring programmes for patients with chronic heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010, 8.
- CHAUDHRY SI *et al.* Telemonitoring in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*, 2010; 363: 2301-2309.
- PORAPAKKHAM P, PORAPAKKHAM P, ZIMMET H *et al.* B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: A meta-analysis. *Arch Intern Med*, 2010; 170: 507-514.
- BERGER R, MOERTL D, PETER S *et al.* N-Terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided, intensive patient management in addition to multidisciplinary care in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 645-653.
- MASSIE BM *et al.* Rolofylline, an adenosine A1-receptor antagonist, in acute heart failure. *N Engl J Med*, 2010; 363: 1419-1428.
- HERNANDEZ AF *et al.* Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure Trial (ASCEND-HF) – Nesiritide or placebo for improved symptoms and outcomes in acute decompensated HF. American Heart Association 2010 Scientific Sessions; November 14, 2010.
- MAGGIONI AP *et al.* EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*, 2010; 12: 1076-1084.
- HABIB G *et al.* Isolated left ventricular non-compaction in adults: clinical and echocardiographic features in 105 patients. Results from a French Registry. *Eur Heart J*, 2010.
- HAGEGE AA *et al.* Screening patients with hypertrophic cardiomyopathy for Fabry disease using a filter-paper test: the FOCUS study. *Heart*, 2011 97: 131-136.
- CHARRON P *et al.* Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*, 2010.
- STRAUER BE *et al.* The acute and long-term effects of intracoronary stem cell Transplantation in 191 patients with chronic heart failure: the STAR-heart study. *Eur J Heart Fail*, 2010; 12: 721.
- GREENBERG BH *et al.* Calcium Upregulation by Percutaneous Administration of Gene Therapy in Cardiac Disease. CUPID Trial Phase 2 results. HFA sessions 2010.

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

# Angor stable : quoi de neuf ?

L'année 2010 a été marquée sans conteste dans le domaine des coronaropathies par le "pavé" des recommandations [1] parues dans l'organe officiel de la Société Européenne de Cardiologie, et qui a été secondairement largement repris, résumé et commenté par la presse spécialisée.

Volumineux document donc, qui inclut les bonnes pratiques de prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients coronariens en angor stable ou ischémiques silencieux.

L'une des originalités de ce document réside dans la signature conjointe de cardiologues, interventionnels ou non, et de chirurgiens cardiaques, dont on imagine rétrospectivement les discussions polémiques, à l'image de celles que cette publication a secondairement suscitées.



→ H. DOUARD

Hôpital Cardiologique Haut Lévêque,  
CHU, BORDEAUX.

## A propos des guidelines concernant la revascularisation myocardique

Les études ayant servi à ces recommandations montrent un taux de *cross-over* important, une sélection pour la randomisation faible par rapport à la vraie vie, un faible recul ou un recul devenant obsolète car les techniques évoluent rapidement. Les registres très à la mode corrigent ce biais, et ne tiennent pas compte des facteurs confondants. Mais il existe plus de 4 000 situations cliniques et anatomiques différentes possibles, qui sont ici résumées en 8 cas de figures uniques (*tableau I*).

Ainsi, dans la première partie de ce document qui concerne l'angor stable, on peut s'étonner que dans les 8 situations angiographiques envisagées (mais la classification classique en atteinte mono-, bi- ou tritronculaire a-t-elle encore un sens ?), 7 relèvent préférentiellement de la chirurgie (avec des recommandations de type IA) et une seule de l'angioplastie (atteinte mono- ou bitronculaire sans atteinte de l'IVA). Or actuellement en France, on dilate 4 à 5 fois plus que l'on ne ponte... il est donc fort probable que la plupart des angioplas-

ties réalisées soient donc "hors recommandations"! Dans la maladie coronaire stable, le pronostic est amélioré par une revascularisation uniquement dans les formes les plus sévères, multitronculaires et affectant les segments proximaux de la coronaire gauche.

Cela souligne le hiatus très fréquemment constaté dans la plupart des domaines de la cardiologie entre les recommandations officielles et les pratiques de la vraie vie; ce fossé est ici très net, favorisé certes par la signature conjointe de la Société Européenne de Chirurgie Cardiaque, bien qu'objectivement, même dans les études les plus récentes tenant compte des progrès réalisés dans le matériel et l'environnement pharmacologique de l'angioplastie, les bénéfices de la chirurgie restent largement supérieurs dans la plupart des situations angiographiques. L'écriture très chirurgicale de ces recommandations transpire cependant dans quelques phrases: ainsi "Il faut mettre en balance la protection moins invasive mais offrant une solution à court terme par l'angioplastie contre l'approche plus agressive chirurgicale mais donnant une protection plus durable!" Ou encore "Un pontage offre une protection, à la différence d'un stent, contre la progres-

# L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Anatomie	Chirurgie	Angioplastie
1-2 Vx sans IVA prox	IIb C	I C
1-2 Vx avec IVA prox	I A	IIa B
3 Vx, revascul complète. Possible par angioplastie Syntax score < 22	I A	IIa B
3 Vx, revascul complète impossible par angioplastie Syntax score > 22	I A	
Tronc gauche (isolé ou 1 Vx ostial ou corps)	I A	IIa B
Tronc gauche (isolé ou 1 Vx bifurcation)	I A	IIb B
Tronc gauche + 2 ou 3 Vx. Syntax < 32	I A	IIb B
Tronc gauche + 2 ou 3 Vx. Syntax > 33	I A	III B

**TABEAU I :** Place de la chirurgie et de l'angioplastie selon l'atteinte anatomique.

sion de la maladie coronaire en amont d'une sténose pontée” !

D'une façon plus générale, ces *guidelines*, qui sont censées guider nos pratiques peuvent avoir aussi l'effet pervers de se retourner contre les praticiens en cas d'incidents : par exemple, une famille “bien conseillée” peut reprocher de ne pas avoir fait ponter un patient en cas d'incident grave survenu lors d'une angioplastie de l'IVA ! Que dire alors des troncs gauches, y compris distaux, de plus en plus proposés aux angioplasticiens ?

La mise en place d'une *Heart Team*, staff ou collègue décisionnels réunissant théoriquement au minimum cardiologues traitants, angioplasticiens et chirurgiens, permettrait une décision collective, qui à défaut de diluer les responsabilités décisionnelles aurait le mérite de s'affranchir du monopole détenu par le cathétériseur qui est, dans l'immense majorité des cas, également angioplasticien, tant il est souvent difficile de retenir ce “bras armé” ; d'autant que les patients eux-mêmes poussent à un geste souvent rapide, sécurisé dans leur esprit, et ayant le mérite de leur éviter une chirurgie vécue comme la sanction d'une maladie trop grave pour ne relever que de la pose de quelques “ressorts”.

Ces recommandations insistent aussi sur l'information du patient et la constitution de cette *Heart Team* autorisant un temps de réflexion nécessaire au choix thérapeutique, condamnant ainsi majoritairement les procédures *ad hoc* (angioplastie réalisée dans la foulée de la coronarographie diagnostique). La réalité des pratiques d'angioplastie différée est cependant actuellement probablement plus guidée par un souci de rentabilisation financière que par ce recul nécessaire à l'information éclairée et la décision médico-chirurgicale conjointe.

Sur une revue de 31 000 patients ayant “bénéficié” d'une procédure *ad hoc*, 30 % étaient en effet des candidats potentiels pour une revascularisation chirurgicale.

Le préambule de ces recommandations insiste également sur la qualité du traitement médical optimal, portant à la fois sur l'hygiène de vie et la pharmacopée, auquel il faut souvent donner sa chance dans ces situations cliniques stables, avant d'entrevoir une revascularisation différée justifiée par des symptômes persistants ou une évaluation qualitative et quantitative du territoire ischémique (10 % de myocarde menacé, correspondant à environ 3/17 segments, situe la frontière de la justification d'une revascularisation en termes pronostiques). Parmi les examens d'imagerie (**tableau II**) permettant cette quantification, la scintigraphie et l'échographie ont pour elles une expérience et une disponibilité reconnues ; si l'épreuve d'effort a curieusement disparu du tableau résumant l'apport des différents tests d'évaluation anatomique [2] et fonctionnelle de la maladie coronaire, sa place primordiale en termes de dépistage, de débrouillage initial et de suivi est soulignée.

	Asymptomatique	Symptomatique			VPP	VPN
		Prévalence				
Test anatomique		Faible	Intermédiaire	Elevée		
Coronarographie	III A	III A		I A	I A	I A
Scanner	III B			III B	IIb B	IIa B
IRM	III B	III B	III B	III B	III C	III C
Test fonctionnel						
Echo de stress	III A	III A	I A	III A	I A	I A
Scintigraphie	III A	III A	I A	III A	I A	I A
IRM de stress	III B	III C	IIa B	III B	IIa B	IIa B
PET	III B	III C	IIa B	III B	IIa B	IIa B

**TABEAU II :** Examens permettant une évaluation anatomique et fonctionnelle dans l'angor stable (VPP: Valeur pronostique d'un test positif; VPN: Valeur pronostique d'un test négatif).

## Progression de l'athérome sur le réseau natif

Une analyse angiographique de l'essai MASS II (la seule étude randomisée comparant chirurgie, angioplastie et traitement médical dans l'angor stable chez des patients angineux et ischémiques) s'est intéressée à la progression de l'athérome sur le réseau natif [3]. La plupart des travaux évaluent la perméabilité des pontages ou des artères stentées, mais jamais l'évolutivité, sous l'influence des options thérapeutiques choisies, des lésions natives à moyen terme (ici à 5 ans). Malheureusement, seuls 64 % des patients inclus dans l'étude ont subi cette vérification angiographique à distance (pour décès bien sûr mais aussi par refus des patients ou de leur entourage médical). L'analyse de ce réseau natif porte sur les artères non revascularisées ou en distalité des pontages uniquement. Une progression était retenue en cas d'apparition d'une nouvelle sténose supérieure à 50 % ou d'une augmentation d'une sténose préalable de plus de 20 %. Indépendamment des facteurs de risque présents, l'hypertension, le sexe masculin, un antécédent d'infarctus, mais surtout l'angioplastie étaient des facteurs nets de progression.

## Autres actualités

>>> Une excellente revue clinique des étiologies des douleurs thoraciques a été publiée l'an passé [4], ainsi que sur la prédiction des événements graves cardiovasculaires qui reste difficile même dans les populations à haute prévalence [5].

>>> Peu d'études ont évalué l'impact de la réadaptation ou de l'exercice physique après angioplastie programmée dans le cadre d'un angor stable ou d'une IMS; l'étude ETICA n'avait pas montré d'impact en termes de diminution de resténose, à une époque où les stents actifs n'étaient pas autant utilisés mais à dis-

tance une diminution significative des territoires ischémiques résiduels quantifiés par scintigraphie. Une autre étude italienne a montré qu'un programme d'entraînement à domicile augmentait significativement la capacité d'exercice sans affecter les marqueurs d'inflammation ou les métabolismes glucidique et lipidique [6].

>>> Les chiffres rapportés annuellement sur les pratiques françaises confirment que, depuis trois ans, le nombre d'angioplasties stagne en France, que l'utilisation des stents actifs augmente (en 2010 en France, 54 % des angioplasties sont réalisées par stent actif), après le coup de frein de 2007 – suspicion d'un risque accru de thrombose de stent actif à distance –, vite recadré par les registres de suivi, notamment scandinaves). Le nombre important de coronarographies “blanches” et d'angioplasties réglées reste cependant souligné. En nombre absolu, seule l'Allemagne devance la France (2 194 *versus* 1 560/million d'habitants), et si l'on tient compte avec N. Danchin [7] de la prévalence de la maladie, la France redevient de loin le leader européen (taux de 6,02 *versus* 3,82 pour l'Allemagne et 3,02 pour la Belgique...). Alors que paradoxalement, nous sommes en retard dans la réalisation d'angioplasties primaires, argument que reprend la campagne récente de prévention en attendant un possible “plan cœur” plus ambitieux.

>>> Sur le plan médical, on note l'échec du valsartan (étude NAVIGATOR) pour prévenir, en cas d'intolérance au glucose associée à plusieurs facteurs de risque ou de maladie cardiovasculaire avérée, l'incidence des événements cardiovasculaires graves. La survenue ultérieure d'un diabète est cependant diminuée [8].

>>> Plus surprenant, l'apport de l'allopurinol pourrait améliorer la capacité d'effort des angineux [9]. Cette étude réalisée en double aveugle chez

65 patients âgés de 18 à 85 ans, en angor stable depuis au moins deux mois et présentant un test d'effort anormal, ont reçu 6 semaines de traitement (allopurinol 600 mg augmenté progressivement ou un placebo). L'étude réalisée en *cross-over* montre une amélioration du délai d'apparition du sous-décalage de 1 mm, une amélioration de la capacité d'effort et du délai d'apparition de l'angor très significative, avec une bonne tolérance malgré ces doses élevées. Cette indication inhabituelle est liée à l'efficacité des inhibiteurs de la xanthine oxydase sur la consommation d'oxygène myocardique. Ces doses ont été bien tolérées malgré une augmentation modérée des ALAT et une baisse somme toute logique de l'uricémie! Un précédent essai de l'allopurinol dans l'insuffisance cardiaque n'avait pas montré d'augmentation de la capacité fonctionnelle. Le mécanisme d'action est métabolique, rappelant celui de la trimétazidine, un inhibiteur partiel de l'oxydation des acides gras modifiant la consommation énergétique myocardique.

>>> La ranolazine, dont on attend toujours en France la commercialisation, n'agit pas principalement, malgré une structure voisine et comme on le pensait initialement, sur ces métabolismes énergétiques, mais par une inhibition du canal sodique lent entrant, diminuant les concentrations sodiques et calciques intra-cellulaires en situation ischémique [10]. Une nouvelle étude montre que la ranolazine diminue à double produit égal le sous-décalage de 22 % à 500 mg, 35 % à 1 g et 46 % à 1,5 g.

>>> Dans le domaine “thérapeutique” et diététique, une nouvelle étude [11] souligne l'intérêt d'une consommation quotidienne modérée de chocolat qui diminue de 48 % le risque d'accident vasculaire cérébral et de 27 % celui d'infarctus du myocarde! Le problème pour certains consommateurs est de limiter les doses afin d'éviter les excès caloriques de cette “thérapeutique”!

## L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

**Bibliographie**

1. KOLH P, WIJNS W, DANCHIN N *et al.* Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Guidelines on myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010; 38 Suppl: S1-S52.
2. CHOW BJ, WELLS GA, CHEN L *et al.* Prognostic value of 64-slice cardiac computed tomography severity of coronary artery disease, coronary atherosclerosis, and left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 1017-1028.
3. BORGES JC, LOPES N, SOARES PR *et al.* Five-year follow-up of angiographic disease progression after medicine, angioplasty, or surgery. *J Cardiothorac Surg*, 2010; 5: 91.
4. LENFANT C *et al.* Chest pain of cardiac and noncardiac origin. *Metabolism*, 2010; 59 Suppl 1: S41-6.
5. MORROW DA *et al.* Cardiovascular risk prediction in patients with stable and unstable coronary heart disease. *Circulation*, 2010; 121: 2681-2691.
6. ASTENGO M, DAHL A, KARLSSON T *et al.* Physical training after percutaneous coronary intervention in patients with stable angina: effects on working capacity, metabolism, and markers of inflammation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2010; 17: 349-354.
7. DANCHIN N *et al.* L'angioplastie est-elle trop utilisée en France? *Cath'Lab* n° 12, Dec 2010.
8. NAVIGATOR Study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2010; 362: 1477-1490.
9. NOMAN A, ANG DS, OGSTON S *et al.* Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet*, 2010; 375: 2161-2167.
10. BODEN WE *et al.* Ranolazine and its anti-ischemic effects: revisiting an old mechanistic paradigm anew? *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: 943-945.
11. HEISS C, KELM M *et al.* Chocolate consumption, blood pressure, and cardiovascular risk. *Eur Heart J*, 2010; 13: 1554-1556.

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

# Cardiologie interventionnelle : quoi de neuf ?

Rapporter en quelques pages les messages principaux issus de la littérature scientifique publiée au cours d'une année à propos d'un thème aussi évolutif et devenu particulièrement sensible sur le plan médico-économique exige des choix mais aussi des prises de position qui n'engagent que leur auteur.

La parution au cours du congrès de l'ESC des "Recommandations Européennes sur la Revascularisation Myocardique" justifierait à elle seule un commentaire abondant. Résister à ce texte issu d'une autre planète serait à l'évidence à la fois dangereux et vain ! Le commenter est toutefois un exercice passionnant tant il évoque le premier contact avec un instituteur des années 1950 exhibant sa baguette qui allait s'abattre sur nos doigts à la moindre incartade. La vérité, c'était lui. Donc la Vérité, ce sont Eux, les auteurs et pas des moindres ! Aucune issue de secours ! Je serai donc, comme à cette époque reculée de l'école primaire, un élève turbulent, quel qu'en soit le risque !

Je reviendrai à la vraie Science au cours de la seconde partie de l'article en la consacrant à une très bonne nouvelle : la prise en compte et le développement des mesures préventives et thérapeutiques des lésions de reperfusion en phase aiguë d'infarctus myocardique permettant d'espérer franchir une nouvelle étape dans l'amélioration du pronostic de cette maladie. Nous tenterons de combler cet oubli des Recommandations (quelques lignes sur 55 pages) car cette thématique est remplie de promesses. Une véritable bataille est engagée, avec cette fois des chances de succès, contre la mort illégitime des cellules myocardiques par ischémie et reperfusion : éviter, à distance, des fractions d'éjection à 30 % chez des patients traités avant la 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> heure.



→ J.P. MONASSIER  
Unité de Cardiologie  
Interventionnelle  
Fondation du Diaconat,  
MULHOUSE.

## L'angioplastie : le coup d'arrêt

La Constitution Européenne des Cardiologues Interventionnels et Chirurgiens Cardiaques (**Recommandations sur la Revascularisation Myocardique**) qui doit désormais guider chaque acte de revascularisation est parue [1]. Examinant les noms des auteurs et des "relecteurs", on s'incline, on ne discute pas et on applique. Le message est clair : il faut sauver le Soldat Chirurgen ! Le moment est venu de faire entendre raison aux cardiologues interventionnels "jusqu'au boutistes" ! Ce n'est pas un coup de frein, c'est un demi-tour !

Un parfum de doute et d'hésitation flotte dans l'air des salles de cathété-

*"A certains moments résister signifie être détruit"*

Paulo Coelho  
Manuel du Guerrier de la Lumière,  
1998.

risme depuis septembre 2010. Le but est atteint !

Les auteurs ont raison et ils se livrent (pour ceux d'entre eux qui sont angioplasticiens) à une confession publique qui les honore (car ils ont eux-mêmes largement contribué aux évolutions probablement excessives de la stentologie au cours de ces 20 dernières années). Voilà à quoi a mené, non pas la Science, quelle que soit la taille du S initial, mais l'excès des praticiens qui ont trop sou-

## L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

vent oublié qu'une artère mammaire interne sur le deuxième segment de l'IVA (et non pas sur les quelques millimètres abandonnés sans métal sur les 3 derniers centimètres de l'IVA distale) assure au patient une longue tranquillité clinique et un gain de survie au moins dans certaines situations anatomiques. La phrase suivante, ancienne certes, est au crédit des auteurs : **“Les avancées de la technologie permettent de traiter la presque totalité des situations anatomiques, mais la faisabilité n'est qu'un élément de la décision clinique”**.

Se réjouir de ne plus confier de patients aux chirurgiens est une déviance de la technique percutanée qui doit irriter Andreas Gruentzig, de là où il nous regarde, lui qui avait émis comme règle fondamentale dès 1977 que l'angioplastie est une thérapeutique médicochirurgicale.

Toutefois, les auteurs de ces *“Tables de la Loi”* ont-ils gardé leur indépendance de pensée ? N'avaient-ils pas un objectif *a priori* ? Ne sont-ils pas allés trop loin ? Affirmer que le stent, et qui plus est le stent pharmaco-actif, ne doit être réservé qu'aux monotonculaires, angineux sévères et résistants au traitement médicamenteux maximal voire plus, que tous les autres candidats à une revascularisation myocardique dans la maladie ischémique stable ont le choix entre pontage et... pontage est pour le moins excessif. De PCR en PCR depuis 20 ans, ils ont montré, en direct, à leurs confrères du monde entier comment faire l'infaisable... Qu'il ne faut surtout plus faire !

Et de là à construire des *“Usines à Gaz”* appelées *“Heart Teams”* où l'angioplasticien qui se sera hasardé à évoquer chez un patient angineux bitronculaire une possible implantation de deux stents aura à solliciter l'autorisation du chirurgien, il y a un pas de trop ! Le cardiologue interventionnel qui connaît le dossier clinique complet du patient serait-il incompetent au point de ne pas savoir

ce qui est du ressort de la chirurgie ou de l'angioplastie ? C'est nier une compétence acquise au fil de longues années. Seul devant les images, il ne prendrait donc une décision de revascularisation que supporté par sa soif de multiplier les actes. Il faudra donc désormais réunir très fréquemment *“l'Equipe du Cœur”* (qui sera certainement chargée dans peu de temps d'examiner également les indications d'implantation de prothèses valvulaires percutanées).

Faisant largement l'impasse sur les situations d'urgence (la nuit appartient depuis 30 ans aux cardiologues interventionnels mais peut-être pas toujours à ceux qui ont rédigé ce texte !), l'intérêt des auteurs s'est donc concentré sur les patients stables, bi- ou tritonculaires (voire également les monotonculaires présentant une sténose de l'IVA proximale) dilatables et opérables ayant été traités au préalable par le cocktail COURAGE (on aura, je suppose, demandé l'avis du patient et précisé les effets secondaires de certains anti-angineux). Comment expliquer au patient qu'il a le choix entre un traitement qui donnera satisfaction dans 2/3 des cas (les moins ischémiques) alors que s'il est totalement revascularisé les symptômes disparaîtront dès la sortie de l'hôpital et que le traitement médicamenteux, outre la réadaptation, ne comprendra que des antiplaquetaires (également prescrits dans COURAGE) et la prise en charge des facteurs de risque ? Lui dira-t-on que, dans un tiers des cas, il devra néanmoins être revascularisé au cours des 3 années suivantes ? Pourra-t-on lui affirmer que, dans l'intervalle, les lésions ne se seront pas majorées ? Que choisira alors le patient clairement informé : la suppression la plus rapide possible des obstacles à la circulation sanguine responsable de leurs douleurs thoraciques ! Mais tentons l'expérience, dans le monde réel, à l'écart d'une étude certes très belle, qui a recruté 10 % des patients éligibles (5 ans pour inclure 2 300 patients soit 40 par an et par centre investigateur). Que dire des courbes de survie qui s'écartent à partir de

la 4<sup>e</sup> année alors que l'étude s'est arrêtée à 4 ans et 6 mois ? Que verrait-on si le suivi avait été depuis 2007 ? Peut-être l'a-t-il été ! Dans ce cas, attendons.

### Les Recommandations

55 pages et 270 références pour créer la polémique. Celle-ci n'a d'ailleurs pas tardé, notamment au cours du congrès High-Tech 2011, à la suite de la prise de position d'un leader d'opinion (et co-auteur des dites Recommandations) dans la revue *“Cath'Lab”* de décembre 2010. Si l'objectif était de recréer des liens plus étroits entre angioplasticiens et chirurgiens (liens qui se sont effectivement trop distendus), les excès, les oublis, voire les contradictions de ce texte Européen, n'ont pas atteint leur objectif. On ne peut pourtant reprocher aux auteurs de s'appuyer sur des données anciennes : seules 10 références datent du siècle précédent et 43 % de 2008 ou postérieures. Les bases scientifiques sont donc actuelles mais elles ont été utilisées de façon unilatérale, en défaveur de l'angioplastie.

Tout cela pour insinuer que les cardiologues interventionnels sont irresponsables, dilatent des patients qui n'en ont pas besoin car évoluant très bien avec une bi-, tri-, quadrithérapie anti-angineuse. L'angioplastie n'est plus seule en cause, mais l'intérêt même de la revascularisation quelle que soit la technique est mis en doute. Il faut donc reprendre toutes les études sur la maladie coronarienne chronique car il faudra se convaincre qu'une sténose ischémiant et devenue symptomatique ne va plus évoluer et ne présentera aucun danger. Il ne faut s'occuper d'elle que si elle échappe au multitraitement médicamenteux. Montrons notre COURAGE et redébutons les essais cliniques qui, nous n'en doutons pas, vont remettre en cause les acquis des quelque dizaines d'années précédentes.

Lecture polémique et très parcellaire de ces recommandations, dites-vous !

Probablement, mais le texte original ne l'est pas moins. L'auteur de ces lignes, dont le but est d'être utile au lecteur, retient les points suivants dans la maladie coronaire stable :

>>> **L'information du patient** doit être optimisée, claire et transparente. Il faudra aborder tous les versants, traitement médical, angioplastie incluant la structure, l'activité et les résultats du centre où il se fait traiter, et de même pour l'équipe chirurgicale à laquelle il lui serait proposé d'être confié. Cette dernière devra présenter le même niveau de transparence et le tout faire l'objet d'un document écrit. S'il choisit l'option médicale, il sera nécessaire de lui préciser que, dans un tiers des cas, il devra être néanmoins revascularisé au cours des 4 prochaines années et que, dans cet intervalle, on ne peut lui préciser ce que deviendront les sténoses actuelles (point qui n'a pas été abordé dans la publication de COURAGE). Et au milieu de ce fleuve d'informations inondées de lumière, le patient va s'assombrir et répondre invariablement au cardiologue : *"Docteur, si vous pouvez me dilater, je vous fais confiance"*. Peut-être aussi changera-t-il de cardiologue ! Auparavant on lui disait : *"La dilatation est une bonne solution pour vous"* ou *"La chirurgie est indispensable"* : le patient suivait ces conseils et bénéficiait en outre, bien entendu, des informations concernant la technique choisie.

>>> **L'angioplastie "ad hoc"**, hors urgence, n'est réservée qu'à des situations très simples et en prenant néanmoins le temps de l'information quitte à séparer de quelques heures la thérapeutique du diagnostic. Les journées seront encore plus longues... Et les hématomes plus nombreux.

>>> Chez les patients présentant **une sténose du tronc gauche et/ou une atteinte pluritrunculaire**, la chirurgie devra faire partie des options proposées. Il ne sera toutefois pas possible d'expliquer que la

chirurgie est globalement supérieure car ce point est totalement discutable (discussion évitée ici pour ne pas dépasser les objectifs de cette mise au point). On précisera toutefois le risque de resténoze (devenu faible) et de thrombose de stent (lui aussi faible) comme il faudra évoquer les rares occlusions précoces de pontages et les sténoses de ponts veineux, plus tardives.

>>> A l'exception des situations anatomiques à haut risque et des ischémies étendues, **le traitement médical** doit, lui aussi, faire partie des options soumises au patient avec les précisions rapportées plus haut.

>>> Lorsque le **Score Syntax est élevé**, la chirurgie doit être envisagée en premier lieu en demandant au chirurgien quel est son taux d'AVC postopératoires (autant que dans Syntax?) et dans combien de cas il utilise deux artères mammaires (20 % dans Syntax). On rappellera que la chirurgie sous CEC reste le *"gold standard"* (15 % de "cœurs battants" dans la même étude).

>>> Chez **les diabétiques**, l'information sera encore plus complexe avec des résultats moins bons en angioplastie dans certaines études et équivalents dans d'autres, opposés au risque pariétal après chirurgie.

>>> Le développement du contrôle du caractère ischémiant d'une lésion à l'aide de la **FFR** doit se développer (et donc les guides financés). Cette technique doit évoluer vers une pratique plus routinière sauf dans les SCA où la conseiller signifie que l'on n'a pas tout à fait compris la physiopathologie de l'instabilité d'une plaque athéromateuse.

>>> **Les dysfonctions ventriculaires gauches ischémiques chroniques** ne bénéficient malheureusement pas, ou très peu, des méthodes de revascularisation, que du myocarde viable soit disponible ou non. Depuis la parution

du document, l'étude STICH (dont les premiers résultats sont cités) a été publiée et précise les données [2]. Chez 1 212 patients présentant une fraction d'éjection inférieure à 35 %, la survie actuarielle à 6 ans est supérieure chez les patients pontés (28 % vs 33 % ; p = 0,05) alors que la mortalité toutes causes n'est pas différente. Dans ce programme, la démonstration de l'existence de myocarde viable est un élément favorable, la mortalité à 5 ans passant de 37 % à 51 % dans le cas contraire (p = 0,003), mais quel que soit le traitement effectué (diminution **non significative** de 14 % de la mortalité chez les pontés ; 12 vies gagnées pour 244 patients pontés) [3]. Le caractère paradoxal de ces deux résultats issus d'une même étude, par ailleurs majeure, mériterait de plus amples commentaires qui dépasseraient également nos objectifs. Il n'est pas impossible que des effectifs supérieurs de patients "viabiles" aboutissent à un bénéfice significatif pour le pontage.

>>> Dans **les syndromes coronariens aigus sans sus-décalage de ST**, la stratégie invasive devra être d'autant plus large et précoce que des signes de gravité sont présents (âge, diabète, sous-décalage de ST – qui peut avoir disparu au moment de l'admission – hypotension, BMI élevé, score GRACE > 140, récurrence ischémique, variations spontanées de ST, instabilité hémodynamique, sexe féminin avec marqueurs positifs).

>>> Pour ce qui concerne les **SCA ST+**, il faudra attendre que les auteurs des Recommandations Européennes aient remarqué qu'il s'agit d'un domaine majeur qui sauve immédiatement de nombreuses vies et qui en sauvera d'autant plus que les **lésions de reperfusion** les intéresseront. On peut aussi regretter l'absence d'allusion à la collaboration avec les urgentistes et les stratégies médicamenteuses préhospitalières ainsi qu'avec les anesthésistes en salle (une information pour les auteurs qui n'ont peut-être plus l'habitude de pratiquer l'angioplastie dans cette situation

## L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

clinique): l'infarctus du myocarde est douloureux avant et (parfois beaucoup plus) après la reperfusion.

>>> Quant à l'**assistance circulatoire** (ou suppléance circulatoire) dans les chocs cardiogéniques, je me permets un conseil de la part d'un praticien de terrain qui traite des infarctus jour et nuit depuis 30 ans: il est sage d'implanter une assistance avant de désobstruer l'artère, car le patient, dans ces cas extrêmes, ne se détériore pas seulement progressivement, mais "s'arrête" souvent dès la reperfusion, moment un peu tardif pour faire appel au chirurgien qui va implanter les canules ainsi qu'à son équipe de perfusionnistes.

>>> Enfin, aucune mention de la place des stents actifs et de la dernière étude HORIZONS-AMI (3 006 patients) [4] qui montre à un an une absence de différence de survie, de thromboses de stents (3 %) mais une diminution de 56 % du taux de resténose.

>>> Quant aux "**Heart Teams**" essayez si vous avez du temps à perdre!

>>> Modifier les objectifs de l'annuel PCR: plutôt que de proposer des interventions complexes réalisées en direct, dont ce texte fondateur d'une nouvelle stratégie de traitement de la maladie coronarienne stable vient de démontrer qu'elles ne sont pas légitimes sauf exception, il faut enseigner à nos jeunes collègues comment bien conduire un traitement anti-angineux, comment se servir des dérivés nitrés puis éventuellement comment dilater un patient monotronculaire qui aura refusé de répondre à cette stratégie médicale. Il faudrait aussi leur montrer des cas complexes, enregistrés, d'infarctus myocardiques aigus, car à les entendre (et je les entends), ils se retrouvent souvent seuls la nuit face à des situations difficiles alors qu'ils auraient besoin à ce moment précis de l'immense expérience de leurs seniors.

J'ai probablement très mal lu ces recommandations.

Je vais conclure par une confession: elles n'apportent rien à ma pratique et je les trouve particulièrement orientées vers une volonté de résurrection du pontage dont nous n'avions pas besoin, au moins pour la majorité d'entre nous. Le pontage a et continue à sauver des vies, à condition de choisir les cas adaptés et... le chirurgien! La chirurgie est une excellente solution pour bon nombre de patients et elle doit être envisagée plus souvent à condition que les chirurgiens oublient (sauf plus haut risque) le classique trio: une mammaire et deux veines, et contrôlent leurs résultats comme les angioplasticiens l'ont fait pendant de nombreuses années.

Ces Recommandations étaient indiscutablement nécessaires pour ramener quelques rares confrères à la raison. Mais ne sont-elles pas allées trop loin? Est-ce un document scientifique au service de la politique (de santé bien sûr) ou un document politique appuyé sur des arguments scientifiques savamment choisis? En tout cas, à n'en pas douter, les directeurs d'ARS s'en serviront. Bon vent aux angioplasticiens de demain.

### L'infarctus aigu: la révolution en cours!

#### 1. Les lésions de reperfusion

Il aura fallu quelque 30 années pour convaincre que réoxygéner le myocarde ischémique détruisait des cellules myocardiques parfaitement viables et participait au phénomène de "no-reflow". Il semble que ce paradoxe soit enfin considéré comme une réalité scientifique et clinique. L'accroissement de la douleur thoracique, la majoration du sus-décalage de ST dès la réapparition d'un flux sanguin épicaudique et, heureusement exceptionnellement, une dissociation électromécanique de reperfusion en

étaient pourtant des preuves "palpables" (et publiées) en salle de cardiologie interventionnelle, confirmant de très nombreux résultats expérimentaux et des travaux chirurgicaux ("classique cœur de pierre").

Le concept de postconditionnement, mécanique ou pharmacologique fait son chemin. Après des études de "preuves de concept" encourageantes, les résultats favorables d'une reperfusion discontinue apparaissent. Elles auraient mérité une certaine place dans les recommandations étudiées ci-dessus, ne serait-ce qu'en les citant et en encourageant leur développement. L'ensemble des résultats disponibles actuellement est synthétisé par un travail du Groupe "ad hoc" de la Société Européenne de Cardiologie [5, 6].

Tous les travaux (n = 10; n = 513 patients au total) utilisant une technique de reperfusion en plusieurs étapes brèves qui consiste à dégonfler le ballon pendant une première minute et ainsi de suite plusieurs fois (4 en général) mettent en évidence une diminution significative de la taille de l'infarctus, bénéfique qui se confirme à 6 mois. L'objectif est de ralentir la correction de l'acidose ischémique et donc de la surcharge calcique responsables de l'ouverture d'un pore au sein de la membrane mitochondriale (dit pore de transition de perméabilité mitochondriale), ouverture qui détruit la cellule, et de permettre la mise en place de voies métaboliques de protection utilisant des enzymes kinases (RISK: *Reperfusion Injury Salvage Kinases* ou SAFE: *Survivor Activating Factor Enhancement*) qui aboutissent à la même cible. Cette technique protège à la fois le cardiomyocyte et la paroi artérielle, participant ainsi à la fois au sauvetage du cardiomyocyte et à l'amélioration de la perfusion myocardique.

Un résultat identique peut être obtenu en injectant avant la désobstruction 2,5 mg de ciclosporine A (CsA) par voie intraveineuse, molécule liposoluble qui

pénètre aisément au sein de la cellule et bloque l'ouverture du pore.

Le postconditionnement mécanique est d'ores et déjà applicable en routine. L'utilisation de la ciclosporine (CsA) (postconditionnement pharmacologique) est en cours d'évaluation dans l'étude CIRCUS multicentrique européenne. Son objectif primaire est clinique (décès, insuffisance cardiaque). Sa positivité espérée aura comme intérêt d'être injectée avant l'angioplastie (voire dans l'ambulance) et être associée ensuite à la thromboaspiration manuelle.

D'autres systèmes de traitement pharmacologique endocoronaires sont en cours d'évaluation comme le cathéter Clearway qui permet d'injecter une molécule anti-thrombotique ou fibrinolytique dans la paroi artérielle et en distalité, faisant ainsi coup double: traitement de la lésion locale et protection myocardique [7, 8].

Le postconditionnement est complété par une autre stratégie de protection myocardique dite préconditionnement d'aval (*Remote Preconditioning*) qui consiste à activer les voies de protection citées précédemment (RISK et SAFE) en créant une ischémie d'un autre organe immédiatement avant la reperfusion du myocarde ischémique. L'ischémie intermittente d'un membre, effectuée par gonflage d'un brassard à un niveau de pression systolique supérieur à celle du patient dès l'ambulance le transportant vers le laboratoire de cathétérisme, a été testée [9]. Le critère de jugement ( $n = 333$ ) était dans ce travail la quantité de myocarde "sauvé" mesurée par méthode isotopique. L'index de sauvetage était significativement supérieur (75 %) dans le groupe conditionné contre 55 % dans le groupe contrôle.

Un réel espoir de vaincre les lésions de reperfusion cellulaires et d'optimiser le bilan myocardique de l'angioplastie primaire (ou de la thrombolyse) est

aujourd'hui autorisé avec l'objectif d'un moins grand nombre de ventricules détruits.

## 2. La non-reperfusion ("no-reflow")

Bien que les premiers travaux expérimentaux effectués par Robert Kloner dès 1972 aient mis en évidence l'absence de reperfusion effective du myocarde après levée d'une ligature coronaire chez l'animal sur un modèle ne comprenant pas de thrombus, force est de constater que la prévention des embolies périphériques de matériel athéro-thrombotique améliore le pronostic des infarctus traités par angioplastie primaire. Les différentes études ayant évalué la thromboaspiration en première intention s'avèrent significativement positives et diminuent la mortalité hospitalière. La seconde composante des lésions de reperfusion semble donc de mieux en mieux contrôlée.

Plusieurs études randomisées ont testé la technique de thromboaspiration avant le geste complémentaire d'angioplastie. Une méta-analyse des résultats a été publiée en regroupant, d'une part, tous

les systèmes ayant été utilisés (y compris différents de la thromboaspiration manuelle) et d'autre part uniquement concentrée sur cette dernière [10]. Regroupant tous les outils d'aspiration et de protection, elle aboutit à l'absence de bénéfice en termes de survie. Toutefois, en ne considérant que la thrombectomie manuelle (1 376 patients) et 1 370 patients traités conventionnellement, la différence de survie est en faveur de la thromboaspiration, quoique non significative (RR = 0,58; IC 95 % : 0,28-1,22). On constate, en outre, que les 9 études randomisées répertoriées atteignent toutes des résultats favorables dont un est significatif (TAPAS: RR 0,55; IC 95 % : 0,55-1,00) [11]. Le flux final postangioplastie est plus souvent de grade TIMI 3 après aspiration (RR = 3,04; 1,74-5,78). Ce travail atténue certes l'enthousiasme créé par la première méta-analyse plus ancienne [12]. Dans cette étude (regroupant 7 essais randomisés méthodologiquement incontestables), tous les paramètres étaient au vert: décès à J30, flux TIMI 3 final, flux myocardique final (MBG) et risque d'embolies distales. Les décès étaient notamment réduits de plus de 40 % (1,75 vs 3,08 %)

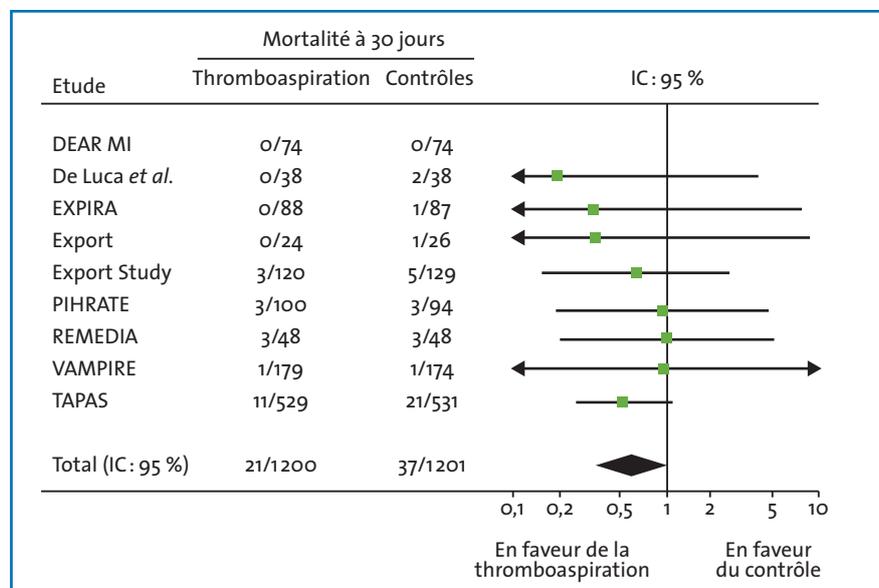


FIG. 1: Méta-analyse évaluant la thromboaspiration. D'après [12].

## L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

(RR = 0,58; IC 95 % = 0,34-0,98), le bénéfice vital (comme celui des autres paramètres) (**fig. 1**) étant surtout le fait de TAPAS, étude comportant plus de 500 patients dans chaque groupe.

Depuis ces travaux s'est ajouté celui de l'équipe romaine avec un suivi à 24 mois [13]. Cette étude chiffre à 34 le nombre de patients à traiter par thrombectomie manuelle pour sauver une vie. Dans tous les essais randomisés de taille suffisante, il existe une relation étroite entre le flux coronaire final, la perfusion myocardique, la régression de ST entre 30 et 60 minutes et enfin la survie.

L'accumulation de ces résultats très encourageants en faveur de cette technique de prévention du "no-reflow" et de l'amélioration de l'efficacité de la perfusion cellulaire a fait dire à Brent Rochon (Arkansas – USA) que cette méthode est un nouveau "gold standard" au cours de l'infarctus aigu dilaté [14].

Toutefois, postconditionnement mécanique et thromboaspiration peuvent paraître opposés. L'aspiration aboutit à une reperfusion totale et immédiate, elle est donc théoriquement initiatrice de lésions cellulaires en favorisant une réoxygénation massive. Il est néanmoins possible techniquement de combiner postconditionnement et thromboaspiration (cette discussion technique va au-delà des objectifs de ce texte). Il est évident que faire précéder l'aspiration d'une injection de cyclosporine A pourra à terme constituer la solution idéale (CIRCUS study = Cyclosporine ImpRoves outCome in AcUte Myocardial Infarction PatientS).

La dernière étape du traitement de l'infarctus myocardique visant tout à la fois à améliorer la qualité de la perfusion et la protection cellulaire est en train de se dessiner. Cet espoir s'est confirmé en 2010 et va nous occuper au cours des années futures. Son enjeu est bien plus important que de mener un combat entre angioplasticiens et chirurgiens qui doivent impérativement travailler main dans la main, y compris, pour certains patients, dans des stratégies et/ou structures communes (stratégies et locaux "hybrides"). Cette nouvelle approche de la revascularisation a été particulièrement bien abordée dans le texte européen (pages 30 et 31). Enfin, une réelle avancée!

## Bibliographie

1. WIJNS W and the Task Force Members on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*, 2010; 38: S1-S52.
2. VELASQUEZ EJ *et al.* Coronary-Artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*, 2011; April 4. Epub ahead of print.
3. BONOW RO *et al.* Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*, 2011; April 4. Epub ahead of print.
4. STONE GW *et al.* Paclitaxel – Eluting stents versus Bare-Metal stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2009; 360: 1946-1959.
5. OVIZE M, BAXTER GF, DI LISA F *et al.* Postconditioning and protection from reperfusion injury: where do we stand? *Cardiovasc Res*, 2010; 87: 406-423.
6. MEWTON N, IVANES F, COUR M *et al.* Postconditioning: from experimental proof to clinical concept. *Dis Mod Mechan*, 2010; 3: 39-44.
7. SARDELLA G, SANGIORGI GM, MANCONE M *et al.* A multicenter randomized study to evaluate intracoronary abciximab with the ClearWay catheter to improve outcomes with lysis (IC ClearLy): trial study design and rationale. *J Cardiovasc Med*, 2010; 11: 529-535.
8. CAPODANNO D, PRATI F, PAWLOWSKY T *et al.* ClearWay RX system to reduce intracoronary thrombus in patients with acute coronary syndromes according to optical coherence tomography after abciximab intracoronary local infusion trial (COCTAIL): study rationale and design. *J Cardiovasc Med*, 2010; 11: 130-136.
9. BOTKER HE, KHARBANDA R, SCHMIDT MR *et al.* Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet*, 2010; 375: 727-734.
10. MONGEON FP, BELISLE P, JOSEPH L *et al.* Adjunctive thrombectomy for acute myocardial infarction. A Bayesian Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Interv*, 2010; 3: 6-16.
11. SVILAAS T, VLAAR PJ, VAN DER HORST IC *et al.* Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*, 2008; 358: 557-567.
12. DE LUCA G, DUDEK D, SARDELLA G *et al.* Adjunctive manual thrombectomy improves myocardial perfusion and mortality in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*, 2008; 29: 3002-3010.
13. SARDELLA G *et al.* EXPIRA Trial. Impact of thrombectomy with EXPort catheter in Infarct Related Artery during primary PCI on procedural outcome in patients with AMI. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 309-315.
14. ROCHON B, CHAMI Y, SACHDEVA R *et al.* Manual aspiration thrombectomy in acute ST elevation myocardial infarction: New gold standard? *World J Cardiol*, 2011; 3: 43-47.

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

# Echocardiographie : quoi de neuf ?

L'année 2010 a été marquée par la réactualisation de nombreuses recommandations en échographie: échographie transœsophagienne, évaluation des insuffisances valvulaires, évaluation du cœur droit, pathologies de l'aorte, endocardite infectieuse.

D'autres publications ont concerné les bicuspidies aortiques, l'OG, l'insuffisance mitrale et l'HTAP, et l'échographie de stress.



→ C. MEULEMAN, N. HADDOUR,  
S. JANOWER, G. DUFAITRE,  
S. EDERHY, S. ADAVANE,  
G. FLEURY, A. COHEN  
Service de Cardiologie,  
Hôpital Saint-Antoine,  
PARIS.

## La publication de nombreuses recommandations en échographie

Les recommandations concernant l'échocardiographie transœsophagienne datant de 2001 ont été réactualisées et développées par le groupe de travail d'échocardiographie de l'ESC [1]. L'ETO est une technique standard et indispensable en pratique clinique.

Ces recommandations reprennent les indications, contre-indications, précautions de cet examen et décrivent les différentes incidences et description des différentes pathologies. Les nouvelles techniques sont incluses, notamment l'échocardiographie transœsophagienne

3D qui a un rôle majeur dans l'évaluation des valvulopathies principalement mitrale et aortique, des prothèses valvulaires (*fig. 1*) et des cardiopathies congénitales comme la communication interauriculaire (*fig. 2*). Elle est aussi très utile en cardiologie interventionnelle pour guider la fermeture de communication interauriculaire, de foramen ovale perméable, de fuites paraprothétiques ou lors d'interventions valvulaires percutanées [2].

Les recommandations pour l'évaluation des insuffisances valvulaires ont aussi été réactualisées par le groupe de travail d'échocardiographie de l'ESC. Une première partie concerne les insuffisances aortique et pulmonaire sur valves natives



FIG. 1 : Vue auriculaire "en face" d'une prothèse mécanique en position mitrale en ETO 3D.

## L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

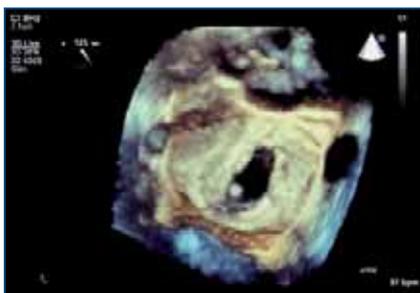


FIG. 2 : Vue "en face" d'une communication inter-auriculaire, vue auriculaire gauche.

[3] et une deuxième partie les insuffisances mitrales et tricuspides [4]. Pour chaque pathologie sont développés l'anatomie et la fonction valvulaires, les mécanismes et étiologies, les différents paramètres de quantification et le retentissement de chaque valvulopathie régurgitante.

On note aussi la réactualisation des recommandations européennes rappelant le rôle essentiel de l'échocardiographie dans l'endocardite infectieuse [5]. L'échocardiographie permet le diagnostic d'endocardite, l'évaluation de la sévérité de l'atteinte, la prédiction du pronostic à court et long terme et de la survenue d'événements emboliques et le suivi des patients sous antibiothérapie. Elle est aussi utile pour le diagnostic et la prise en charge des complications et aide à la décision thérapeutique, notamment chirurgicale. Enfin, l'échocardiographie intraopératoire peut aider le chirurgien dans l'évaluation et la prise en charge peropératoires.

Les recommandations américaines sur l'évaluation du cœur droit [6] publiées aussi en 2010 ont précisé les différents paramètres d'évaluation des dimensions et des fonctions ventriculaire et auriculaire droites. Les paramètres qui doivent être recueillis et précisés lors de toute échocardiographie sont la mesure de la taille du VD et de l'OD, l'évaluation de la fonction systolique du VD avec au moins un paramètre parmi la fraction de raccourcissement du VD, l'onde S à l'anneau tricuspide en Doppler tissulaire, le TAPSE, l'indice de performance

myocardique. Les pressions artérielles pulmonaires avec l'évaluation de la POD à l'aide des diamètres et collapsus de la veine cave inférieure doivent aussi être évaluées. Dans certains cas, l'évaluation de la pression artérielle pulmonaire diastolique et de la fonction diastolique du VD peut être indiquée. Des valeurs de référence pour tous ces paramètres sont proposées à partir de données de plusieurs études chez des sujets normaux. L'échocardiographie 3D devrait permettre d'améliorer l'évaluation des diamètres et de la fonction ventriculaire droite [7].

Il faut aussi noter les recommandations sur l'évaluation des pathologies de l'aorte [8]. L'échocardiographie joue aussi un rôle central dans le diagnostic et le suivi des patients avec une pathologie aortique. L'ETT et l'ETO sont complémentaires dans l'évaluation des différents segments de l'aorte, permettant de préciser la taille des différents segments de l'aorte, ses propriétés et l'évaluation de l'athérosclérose. L'ETO, couplée à l'ETT, est la technique de choix dans le diagnostic de la dissection aortique (fig. 3), permet de préciser la localisation de la porte d'entrée, le mécanisme

et la sévérité d'une insuffisance aortique associée et la compression du vrai chenal. De plus, l'échocardiographie est essentielle pour sélectionner et encadrer les prises en charge chirurgicale ou endovasculaire.

Enfin, les recommandations européennes sur le diagnostic et la prise en charge des sources cardiaques d'embolie ont aussi été réactualisées [9].

### Echocardiographie et bicuspidie aortique

L'année 2010 a été marquée par de nombreuses publications concernant la bicuspidie aortique [10] (fig. 4). Parmi ces travaux, une étude [11] a montré que la configuration valvulaire déterminée par l'échocardiographie permettait de déterminer les résultats à long terme après chirurgie valvulaire de bicuspidie aortique. Cette étude a inclus 316 patients (âge moyen 49 ans, 268 hommes) entre novembre 1995 et décembre 2008 ayant bénéficié d'une reconstruction valvulaire pour une bicuspidie aortique régurgitante.

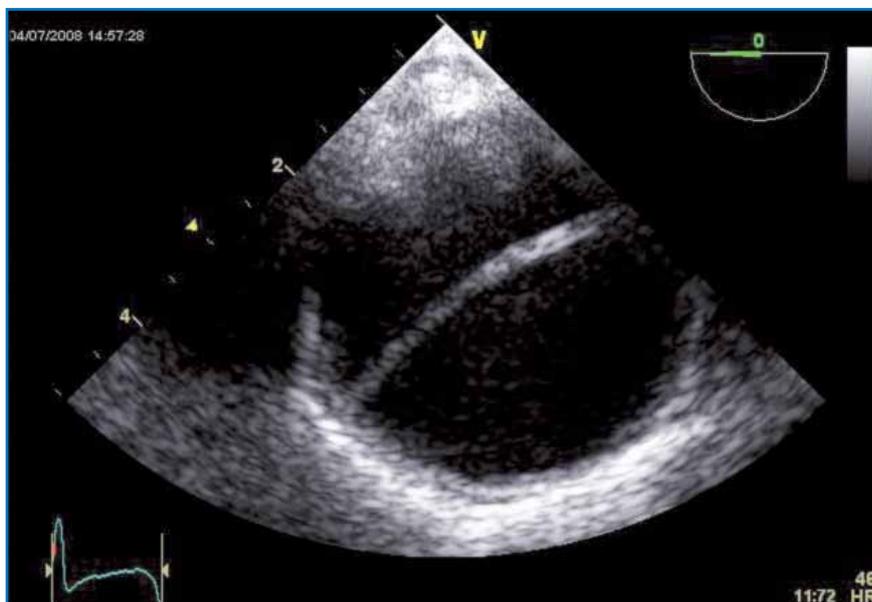


FIG. 3 : Dissection aortique en ETO.



FIG. 4 : Bicuspidie aortique en ETO, raphé entre la sigmoïde antéro-gauche et antéro-droite.

L'évaluation peropératoire incluait l'extension de la fusion, les dimensions, l'orientation circonférentielle des 2 commissures normales ( $>160^\circ$ ,  $\leq 160^\circ$ ), et la taille effective après chirurgie. Tous les patients ont eu un suivi échocardiographique (suivi moyen 4 ans). La mortalité hospitalière était de 0,63 %, la survie à 10 ans de 92 %. L'absence de nouvelle chirurgie était de 88 % et 81 % à 5 à 10 ans et l'absence de remplacement valvulaire 95 % et 84 %. Les auteurs montrent que de la reconstruction de la bicuspidie peut être réalisée avec une bonne reproductibilité et de bons résultats. La récurrence et la progression de la régurgitation cependant peuvent survenir dépendant de l'anatomie de la valve.

### Insuffisance mitrale et pression artérielle pulmonaire

Une première étude [12] a évalué les prédicteurs de la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) dans l'insuffisance mitrale organique et sa valeur pronostique après chirurgie. Il s'agit d'une étude observationnelle prospective ayant inclus 256 patients (âge

moyen 63 ans, 170 hommes) entre 1998 et 2006, adressés pour chirurgie d'une insuffisance mitrale organique (étiologie dégénérative 91 %). La PAPs moyenne au repos était de  $45 \pm 14$  mmHg (25-105 mmHg). 82 patients (32 %) avaient une PAPs  $\geq 50$  mmHg. Le volume OG ( $p = 0,003$ ), le temps

de décélération mitral ( $p < 0,0001$ ) et le rapport E/e' médial ( $p < 0,0001$ ) étaient des prédicteurs indépendants de la PAPs, mais pas la taille du VG ni la FEVG. Une PAPs  $\geq 50$  mmHg était un prédicteur indépendant de mortalité cardiovasculaire et totale après chirurgie valvulaire mitrale (fig. 5).

Une autre étude [13] a évalué les prédicteurs échocardiographiques d'HTAP à l'effort et son impact sur les symptômes. Une ETT de repos et une échographie d'effort étaient réalisées chez 78 patients (âge moyen 61 ans, 56 % hommes) asymptomatiques avec une IM dégénérative au moins moyenne (surface de l'orifice régurgitant :  $43 \pm 20$  mm<sup>2</sup>, volume régurgitant :  $71 \pm 27$  mL). Une HTAP à l'effort (définie par une PAPs  $> 60$  mmHg) était fréquente (46 % des patients). La surface de l'orifice régurgitant à l'effort était un déterminant indépendant de la PAPs à l'effort ( $p < 0,0001$ ) et d'HTAP à l'effort ( $p = 0,002$ ). L'HTAP à l'effort était associée à une moins bonne survie sans symptômes à 2 ans ( $35 \pm 8$  % vs  $75 \pm 7$  %,  $p < 0,0001$ ). Une PAPs à l'ef-

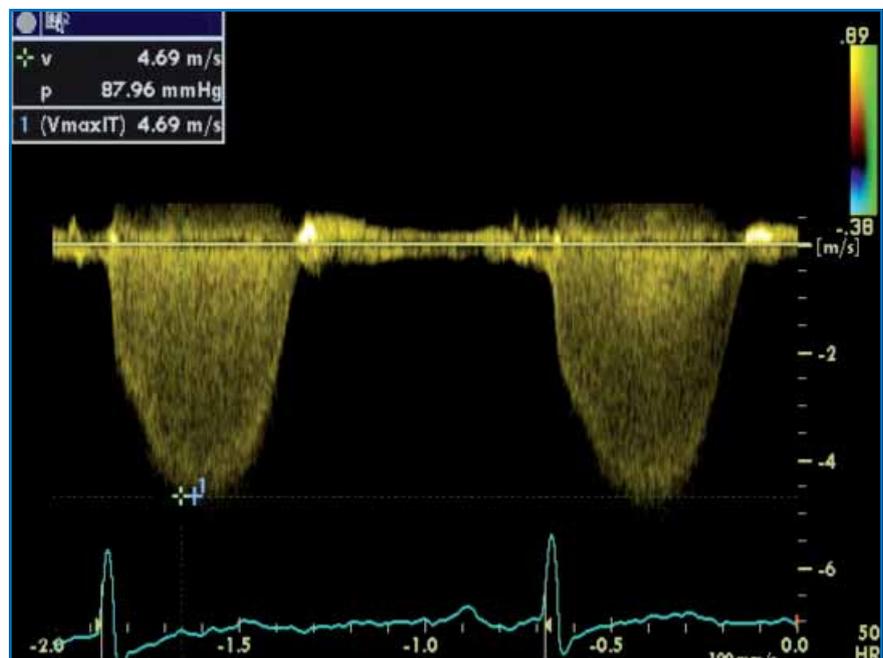


FIG. 5 : Flux Doppler continu d'insuffisance tricuspide, PAPs à  $87 \pm 10$  mmHg.

## L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

fort de 56 mmHg permettait de prédire la survenue de symptômes.

### Oreillette gauche

Plusieurs études ont confirmé l'intérêt d'analyser le volume de l'oreillette gauche plutôt que son diamètre en appliquant soit la méthode Simpson, soit la méthode surface longueur [14]. Une étude [15] a comparé le volume de l'oreillette gauche à son diamètre pour évaluer le risque thrombo-embolique chez 152 patients avec une sténose mitrale moyenne à importante. L'association marqueurs de risque thrombo-embolique (vitesses intra-auriculaires gauches et contraste spontané mesurés en ETO) et volume de l'oreillette gauche était plus forte que le diamètre de l'oreillette gauche. Ces résultats ont confirmé l'intérêt d'utiliser le volume de l'oreillette gauche indexé à la surface corporelle pour guider la décision de l'anticoagulation efficace chez les patients avec un rétrécissement mitral en rythme sinusal. Ils suggèrent une valeur seuil de 60 mL/m<sup>2</sup> qui a une bonne sensibilité malgré une faible spécificité.

Une autre étude [16] a montré que le volume auriculaire gauche indexé à la surface corporelle était un meilleur indicateur d'évaluation des pressions de remplissage que le diamètre antéro-postérieur de l'oreillette gauche avec une meilleure corrélation avec la POG. Le volume de l'auricule gauche mesuré en 3D est supérieur à la mesure 2D avec une bonne corrélation à l'IRM et est de plus un prédicteur indépendant d'événements cardiovasculaires [17].

### Echographie de stress

Le rôle central de l'échocardiographie dans la recherche de viabilité et d'ischémie myocardique chez des patients suspects ou connus de pathologie coronaire a été reprecisé par l'équipe de Vanoverschelde [18].

L'échocardiographie de stress a un rôle essentiel dans le diagnostic différentiel des patients se présentant en urgence avec douleur thoracique, mais permet aussi d'avoir une approche hémodynamique non invasive et fonctionnelle de ces patients. L'échocardiographie de stress est maintenant la modalité de stress la plus utilisée non irradiante et peu coûteuse. Elle est utilisée pour l'évaluation des patients avec coronaropathie suspectée ou connue dans la stratification du risque et pour l'évaluation de la viabilité myocardique. L'introduction récente d'agents de contraste et d'imagerie de la déformation permet d'améliorer la qualité d'images à la quantification.

Un travail [19] a repris l'incidence, la physiopathologie et les traitements des complications durant l'échographie de stress sous dobutamine atropine. L'incidence des complications a été obtenue à partir de 26 études (55 071 patients au total) qui rapportaient les complications majeures (mortalité, IDM, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire soutenue). La mortalité était < 0,01 %, l'incidence de l'IDM était de 0,02 %, de la fibrillation ventriculaire de 0,04 % et de la TV soutenue de 0,15 %. Une tachycardie supraventriculaire a été rapportée chez 1,3 % des patients et un bloc auriculoventriculaire chez 0,23 % des patients. L'incidence de l'hypertension artérielle était de 1,3 % et de l'hypertension artérielle de 1,7 %.

Une autre étude [20] s'est intéressée à l'élévation de la troponine durant l'échographie de stress. Cette étude a inclus 57 patients consécutifs (âge moyen 67 ans, 73 % d'hommes), dont près de la moitié avaient une cardiopathie ischémique connue. Une ischémie a été documentée dans 55 % des cas (12 % avaient une ischémie minimale, 23 % une ischémie modérée et 9 % une ischémie sévère). Aucun des patients n'a élevé sa troponine mesurée 18 à 24 heures après l'échographie dobutamine.

Une étude sur la fibrillation auriculaire dans l'échographie de stress [21] a précisé son incidence, les facteurs de risque et la survie. L'incidence rapportée de fibrillation auriculaire varie de 0,5 à 4 %. Dans cette étude rétrospective ayant inclus 11 806 patients consécutifs en rythme sinusal ayant eu une échographie dobutamine, une fibrillation auriculaire a été documentée chez 122 patients (1 %), dont 71 avaient un antécédent de fibrillation auriculaire. La durée de la FA a été de moins d'une heure chez 61 % des patients et de moins de 24 heures chez 96 % des patients. Une cardioversion spontanée est survenue chez 93 % des patients. Il n'y a pas eu de complications rapportées. La caractéristique clinique la plus forte associée au développement d'une fibrillation auriculaire durant l'échographie dobutamine était un antécédent de fibrillation auriculaire (OR : 18,4 en l'absence d'antécédent d'insuffisance cardiaque,  $p < 0,01$ ). La présence ou l'extension d'une ischémie myocardique n'était pas prédicteur de développement de fibrillation auriculaire.

Enfin, une étude [22] a évalué si le volume OG mesuré en 3D et l'imagerie carotidienne pouvaient prédire le résultat de l'échographie dobutamine chez 130 patients dont 38,5 % avaient une échographie de stress anormale. Elle a montré que l'évaluation du volume OG en 3D (mais non en 2D) apportait des informations supplémentaires. Un volume OG mesuré en 3D < 24,5 mL/m<sup>2</sup> avait une sensibilité de 80 % pour prédire une échographie de stress anormale alors qu'un volume OG en 3D > 36 mL/m<sup>2</sup> avait une spécificité de 93 %. Par contre, la présence de plaques carotidiennes n'apportait pas d'information supplémentaire.

### Bibliographie

1. FLACHSKAMPF FA, BADANO L, DANIEL WG. Recommendations for transoesophageal echocardiography: update 2010. *Eur J Echocardiography*, 2010; 11 : 557-576.
2. BROCHET E, VAHANIAN A. Echocardiography in the catheterisation laboratory. *Heart*, 2010; 96 : 1409-1417.

3. LANCELLOTTI P, TRIBOUILLOY C, HAGENDORFF A *et al.*, European Association of Echocardiography. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr*, 2010; 11: 223-244.
4. LANCELLOTTI P, MOURA L, PIERARD LA *et al.* European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr*, 2010; 11: 307-332.
5. HABIB G, BADANO L, TRIBOUILLOY C *et al.* European Association of Echocardiography. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr*, 2010; 11: 202-219.
6. RUDSKI LG, LAI WW, AFILALO J *et al.* Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2010 23: 685-713.
7. SHIOTA T. 3D echocardiography: evaluation of the right ventricle. *Curr Opin Cardiol*, 2009; 24: 410-414.
8. EVANGELISTA A, FLACHSKAMPF FA, ERBEL R *et al.* European Association of Echocardiography. Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr*, 2010; 11: 645-658.
9. PEPI M, EVANGELISTA A, NIHOYANNOPOULOS P *et al.* European Association of Echocardiography. Recommendations for echocardiography use in the diagnosis and management of cardiac sources of embolism: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr*, 2010; 11: 461-476.
10. SIU SC, SILVERSIDES CK. Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 22789-800.
11. AICHER D, KUNIHARA T, ABOU ISSA O *et al.* Valve configuration determines long-term results after repair of the bicuspid aortic valve. *Circulation*, 2011; 123: 178-185.
12. LE TOURNEAU T, RICHARDSON M, JUTHIER F *et al.* Echocardiography predictors and prognostic value of pulmonary artery systolic pressure in chronic organic mitral regurgitation. *Heart*, 2010; 96: 1311-1317.
13. MAGNE J, LANCELLOTTI P, PIERARD LA. Exercise pulmonary hypertension in asymptomatic degenerative mitral regurgitation. *Circulation*, 2010; 122: 33-41.
14. LANG RM, BIERIG M, DEVEREUX RB *et al.* Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*, 2005; 18: 1440-1463.
15. KEENAN NG, CUEFF C, CIMADEVILLA C *et al.* Usefulness of left atrial volume versus diameter to assess thromboembolic risk in mitral stenosis. *Am J Cardiol*. 2010; 106: 1152-1156.
16. MOYA-MUR JL, GARCIA-MARTIN A, GARCIA-LLEDO A *et al.* Indexed left atrial volume is a more sensitive indicator of filling pressures and left heart function than is anteroposterior left atrial diameter. *Echocardiography*, 2010; 27: 1049-1055.
17. CASELLI S, CANALI E, FOSCHI ML. Long-term prognostic significance of three-dimensional echocardiographic parameters of the left ventricle and left atrium. *Eur J Echocardiogr*, 2010; 11: 250-256.
18. NIHOYANNOPOULOS P, VANOVERSCHELDE JL. Myocardial ischaemia and viability: the pivotal role of echocardiography. *Eur Heart J*, 2011. [Epub ahead of print]
19. GELEIJNSE ML, KRENNING BJ, NEMES A *et al.* Incidence, pathophysiology, and treatment of complications during dobutamine-atropine stress echocardiography. *Circulation*, 2010; 121: 1756-1767.
20. BLATT A, MORAVSKY G, PILIPODI S *et al.* Can dobutamine stress echocardiography induce cardiac troponin elevation? *Echocardiography*, 2011; 28: 219-222.
21. SHELDON SH, ASKEW JW, KLARICH KW *et al.* Occurrence of atrial fibrillation during dobutamine stress echocardiography: incidence, risk factors, and outcomes. *J Am Soc Echocardiogr*, 2011; 24: 86-90.
22. SACHPEKIDIS V, BHAN A, PAUL M *et al.* The additive value of three-dimensional derived left atrial volume and carotid imaging in dobutamine stress echocardiography. *Eur J Echocardiogr*, 2011; 1246-1253.

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



TRAITEMENT MÉDICAL

**20%**  
**DE RÉDUCTION TOUTES CAUSES  
DE MORTALITÉ À 1 AN<sup>1</sup>**

**IMPLANTATION D'UNE VALVE  
AORTIQUE PAR VOIE PERCUTANÉE  
DÉPLOYÉE PAR BALLONNET**

## Une nouvelle option pour vos patients souffrant d'une sténose aortique

Dans une étude randomisée prospective et contrôlée majeure, l'étude PARTNER, a démontré que l'implantation d'une valve aortique Edwards SAPIEN par voie transcathéter a permis de réduire, en valeur absolue, de 20% toutes causes de mortalité en comparaison au traitement médical à un an. De plus, la réduction de la mortalité et de la ré-hospitalisation comparée au traitement médical à un an est de 40%.<sup>1</sup> Pour plus d'informations, veuillez consulter le site Internet [edwards.com/eu/products/transcathetervalves](http://edwards.com/eu/products/transcathetervalves)

*Référence: 1. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. N Engl J Med. 2010;363(17):1597-1607.*

**Pour usage professionnel. Pour informations complémentaires, indications, contre-indications, avertissements, précautions et effets secondaires, se référer au manuel d'utilisation fourni avec les produits.**

Edwards, Edwards Lifesciences, le logo stylisé E, Edwards SAPIEN et PARTNER sont des marques d'Edwards Lifesciences Corporation.  
© 2011 Edwards Lifesciences Corporation. Tous droits réservés. EF1807/01-11/THV

**Edwards Lifesciences**

Irvine, USA | Nyon, Svizzera | Tokyo, Giappone | Singapore, Singapore | São Paulo, Brasile  
[edwards.com](http://edwards.com)



# Valvulopathies : quoi de neuf ?

Nous avons assisté ces derniers mois à une véritable consécration des valves aortiques percutanées, avec en particulier les résultats très positifs de l'étude randomisée américaine PARTNER [1] comparant la valve Edwards-Sapien au traitement médical d'une part et au traitement chirurgical conventionnel d'autre part. Les valves aortiques percutanées constituent une alternative extrêmement prometteuse pour les patients inopérables ou à haut risque chirurgical. L'extension des centres et du nombre d'implantations est extraordinaire avec près de 30 000 patients traités dans le monde, essentiellement en Europe. Neuf ans après la première implantation valvulaire aortique chez l'Homme, cette innovation thérapeutique fait maintenant partie de l'arsenal thérapeutique du rétrécissement aortique dont on connaît l'incidence croissante. Parallèlement, se poursuit l'évaluation du traitement percutané de l'insuffisance mitrale, en particulier du Mitraclip, avec une présentation récente des résultats à 2 ans de l'étude randomisée EVEREST 2 [2].



→ **H. ELTCHANINOFF, B. BORZ, A. CRIBIER**  
Service de Cardiologie,  
Hôpital Charles Nicolle,  
ROUEN.

## Le traitement transcutané du rétrécissement aortique

Rappelons que la première implantation chez l'Homme d'une valve aortique par voie percutanée a été réalisée à Rouen en avril 2002 par Alain Crihier et son équipe [3]. En ce qui concerne la CoreValve (Medtronic, Irvine, CA, USA), la première implantation remonte à 2004 [4].

Les deux modèles sont commercialisés (marquage CE obtenu en septembre 2007) et ont reçu en France un niveau ASA 1 (amélioration du service attendu maximal et exceptionnel pour une innovation) par la Haute Autorité de Santé en décembre 2007. Le remboursement a été obtenu dans notre pays pour 33 centres homologués par les autorités (texte du Journal Officiel du décembre 2009) permettant une expansion de ces techniques dans le cadre d'un registre national encadré [5].

Aux Etats-Unis a été menée l'étude PARTNER [1], grande étude pivot de la FDA réalisée avec la valve d'Edwards, qui comporte une randomisation des patients contre la chirurgie tradition-

nelle (cohorte A) chez les patients à haut risque ou contre le traitement médical (cohorte B) si le patient est inopérable. L'étude a montré une large supériorité des valves percutanées Edwards par rapport au traitement médical chez les patients inopérables avec une mortalité globale réduite de 20 % en valeur absolue à un an. Face à la chirurgie conventionnelle, l'étude a également atteint son objectif principal, en démontrant la non infériorité des implantations valvulaires transcutanées sur le critère principal de la mortalité à un an.

### 1. Description des deux modèles de valve (fig. 1 et 2)

Les deux modèles de valve actuellement disponibles et commercialisés en Europe diffèrent dans leur concept sur plusieurs points touchant aux modes de déploiement, au matériel utilisé pour le stent et la bioprothèse, et aux procédés de fixation au sein de la valve aortique native.

La valve Edwards-Sapien XT, dernière génération de la valve d'Edwards, est en cobalt-chrome et nécessite pour son introduction par voie fémorale un

## L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

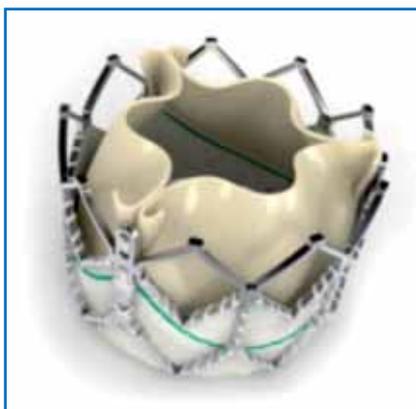


FIG. 1: Valve Edwards-Sapien XT.



FIG. 2: Valve CoreValve (Medtronic).

introducteur de calibre 18F pour la valve de 23 mm et 19F pour la valve de 26 mm. Un nouvel introducteur est depuis peu disponible (*e-sheath*) dont le calibre diminué à 16F pour la valve de 23 mm (et sous peu à 18F pour la valve de 26 mm) augmente encore la possibilité d'utilisation de cette voie d'abord. Le péricarde bovin qui constitue la valve elle-même comporte toutes les caractéristiques de la valve Perimount Magna de Carpentier-Edwards. Le stent est déployé au niveau de l'anneau aortique (sans couverture des ostia coronaires et sans débordement sur le septum interventriculaire et l'insertion de la valve mitrale) par expansion d'un ballonnet.

Le stent de la CoreValve est en nitinol, beaucoup plus long (53 mm), libéré

par retrait d'une gaine. Il assure deux niveaux de fixation sur l'aorte ascendante, largement au-dessus des ostias coronaires et sur l'anneau aortique et la bioprothèse est en péricarde de porc.

Les valves Edwards sont actuellement disponibles en 3 diamètres (23, 26 et 29 mm), s'adaptant à un anneau aortique compris entre 18 et 27 mm de diamètre, alors que la CoreValve existe en diamètres 26 et 29 mm pour un anneau compris entre 20 et 27 mm de diamètre. Les deux types de valve peuvent être implantés par voie transartérielle fémorale; la CoreValve peut être aussi implantée par voie sous-clavière [6] si son calibre est supérieur à 6 mm, et la valve Edwards offre la possibilité d'être implantée par voie transapicale (par introduction intra-ventriculaire gauche après ouverture limitée de la paroi thoracique) [7] ou plus récemment par voie transaortique. Ces voies d'abord alternatives permettent l'implantation chez de nombreux patients dont l'axe ilio-fémoral n'est pas de qualité suffisante. A cet égard, l'imagerie est essentielle pour sélectionner la voie d'abord, et le scanner joue ici un rôle primordial.

## 2. Implantation par voie artérielle fémorale

Les résultats les plus récents sont tirés des registres post-commercialisation en Europe [5, 8-11] et de l'étude randomisée PARTNER [1]. Les séries récentes ont largement confirmé la faisabilité de l'implantation par voie fémorale avec des taux de succès d'implantation dépassant maintenant 95 % avec les deux modèles. Les résultats hémodynamiques sont excellents avec une surface aortique finale dépassant 1,7 cm<sup>2</sup> et un gradient de l'ordre de 10 mmHg par échocardiographie [5] avec pour conséquence une amélioration spectaculaire des patients, plus de 85 % étant en classe 1 ou 2 à 6 mois. La mortalité à 1 mois est inférieure ou proche de 10 % chez des patients tous à très haut risque chirur-

gical ou ayant des contre-indications à la chirurgie de remplacement aortique traditionnelle.

Les complications périopercutées ont été remarquablement limitées malgré la gravité des situations cliniques et peuvent être différentes selon la valve utilisée. Sur l'ensemble des études, le taux d'AVC est de l'ordre de 2-4 %, le taux d'infarctus < 2 %. Le risque d'occlusion coronaire est exceptionnel, en général inférieur à 1 %. Le taux de BAV complets appareillés à 1 mois est < 5 % pour le modèle Edwards et largement supérieur avec la CoreValve, atteignant 25-30 %. Les complications vasculaires graves, bien qu'en nette diminution avec la meilleure sélection des patients et la disponibilité de la voie transapicale et sous-clavière, restent de l'ordre de 8 % en raison de la taille des introducteurs.

## 3. Implantation par voie transapicale (valve Edwards uniquement)

Cette voie d'abord a été développée pour la valve d'Edwards dans le but d'offrir un accès alternatif aux patients dont l'axe ilio-fémoral ne pouvait pas être utilisé. L'expérience est aujourd'hui importante tant en Europe [12, 13] qu'en Amérique du Nord (étude randomisée PARTNER-US) [1]. Le geste est réalisé sous anesthésie générale par ponction de la pointe du cœur après mini-thoracotomie puis insertion de la bioprothèse suivant une technique similaire à celle utilisée par voie transfémorale. Sur les résultats du Registre SOURCE (575 Pts implantés par voie transapicale) [9], le taux de succès est élevé (92,7 %) et la mortalité à un mois est de 10,3 %. Le taux d'AVC dans la série canadienne [14] est comparable entre les voies transfémorale et la voie transapicale. Cette technique est bien entendu plus lourde que la voie fémorale, associant thoracotomie et anesthésie générale chez des patients ayant davantage de comorbidités, en particulier de maladie artérielle périphérique, ce qui est reconnu comme

accentuant le risque de la chirurgie cardiaque. Un nouveau modèle de cathéter pour la délivrance de la valve (système Ascendra 2) rend aujourd'hui le geste plus rapide et plus sûr et a permis une réduction significative du calibre de l'introducteur (de 33F à 26F)

#### 4. Résultats à long terme

Le respect des structures anatomiques et la qualité du modèle (bioprothèse et stent) nous semblent cruciaux pour garantir les résultats immédiats et à long terme de ces techniques. Ce point a été souligné par Piazza *et al.* [15] dans un article analysant la valve aortique et ses rapports anatomiques avec les structures adjacentes telles que l'insertion de la valve mitrale, le septum interventriculaire et les artères coronaires. La géométrie circonférentielle du support métallique de ces valves (quel que soit le degré de calcification des valves natives) est également un élément crucial pour la qualité des résultats à long terme. Le taux de survie à un an est de 72 % sans aucune dysfonction prothétique, et même de 80 % dans le registre SOURCE [9]. Le plus long suivi publié émane de la l'équipe de Webb [16] avec un taux de survie de 61 % à 3 ans. Dans notre série, une patiente a atteint 6,5 ans de suivi avec le modèle initial de valve d'Edwards (péricarde équin) avec à l'échographie la persistance d'une fonction valvulaire excellente.

#### 5. Perspectives

En ce qui concerne la valve d'Edwards, d'importantes avancées technologiques ont été récemment introduites en Europe et d'autres devraient être disponibles dans les mois qui viennent. Une taille de valve supplémentaire (20 mm) va permettre de faire face au traitement des bioprothèses dégénérées (valve de 20 mm). Une valve de 25 mm est disponible par la voie TA et prochainement par la voie TF pour l'implantation dans les grands anneaux aortiques. Avec le

modèle CoreValve, l'évolution va également vers une modification du cathéter, améliorant la précision et la sécurité des implantations.

Une étude randomisée vient de démarrer aux Etats-Unis avec la CoreValve, sur un schéma proche de l'étude PARTNER menée avec la valve Edwards et présentée récemment [1]. Une seconde étude randomisée va démarrer avec la valve Edwards-Sapien XT.

**Parallèlement, de nombreuses compagnies biomédicales** développent actuellement d'autres modèles de valves aortiques implantables, les plus avancées étant la Direct Flow (Santa Rosa, USA), la valve Lotus (Sadra Medical, USA) et l'AorTx (Palo Alto, USA), qui auraient l'avantage d'être récupérables et repositionnables. L'expérience est encore très limitée avec les tous premiers cas d'implantation humaine, le plus souvent transitoires en peropératoire avant remplacement valvulaire aortique, mais également une étude européenne avec la Direct Flow.

#### Le traitement percutané de l'insuffisance mitrale

En ce qui concerne l'insuffisance mitrale (IM), les avancées sont moins rapides et beaucoup moins spectaculaires que pour le rétrécissement aortique. Les techniques proposées sont diverses et les indications prospectives encore mal définies tant en ce qui concerne l'IM dégénérative que fonctionnelle. En opposition au RAC, les patients concernés ne sont pas particulièrement à haut risque chirurgical et les techniques se présentent davantage comme une véritable alternative à la chirurgie cardiaque. Il s'agit de l'annuloplastie consistant à implanter un dispositif dans le sinus coronaire susceptible de rapprocher le feuillet postérieur de la valve mitrale de son feuillet antérieur en profitant de la proximité anatomique de l'an-

neau mitral et du sinus coronaire, et la technique "bord à bord" consistant à rapprocher les deux feuillets mitraux et à les fixer en leur milieu par un clip (reproduisant la technique chirurgicale d'Alfieri).

Plusieurs dispositifs d'annuloplastie sont en cours d'évaluation [17]. Ces dispositifs sont introduits dans le sinus coronaire par voie veineuse jugulaire interne. L'efficacité de ces dispositifs est en réalité assez modeste pour la réduction de la fuite valvulaire, cela tenant notamment aux variations de proximité de l'anneau mitral et du sinus coronaire chez l'Homme et au caractère partiel de l'annuloplastie. Une réduction significative de la fuite mitrale n'est observée que dans environ 60 % des cas. En l'état actuel des choses, et malgré l'essor d'autres techniques alternatives originales, il ne semble pas que l'on puisse s'attendre à une diffusion rapide de ces techniques en pratique.

La technique "bord à bord" est plus encourageante. Elle consiste à réunir l'extrémité libre des deux feuillets de la valve mitrale par un clip (E-Valve). Il s'agit d'une technique complexe, réalisée par voie trans-septale sous anesthésie générale avec contrôle radiologique et échographie trans-œsophagienne. La mise en place du clip a été évaluée dans l'étude multicentrique EVEREST II dont le suivi à 2 ans vient d'être publié dans le *New England Journal of Medicine* [2]. Il s'agit d'une étude randomisée comparant la chirurgie conventionnelle au clip endovasculaire (Mitraclip) chez 279 patients bons candidats chirurgicaux porteurs d'une insuffisance mitrale sévère organique dans deux tiers des cas, fonctionnelle dans le tiers restant. L'objectif principal de l'étude randomisée était un critère combiné "en intention de traiter" de survie à un an, sans intervention chirurgicale et sans fuite résiduelle grade 3 ou 4. A noter que malgré l'attribution du traitement après randomisation, 3 % des patients n'ont pas reçu

## L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

de Mitraclip et 17 % n'ont finalement pas été opérés. A un an, le critère principal était atteint chez 55 % des patients du groupe Mitraclip contre 73 % chez les patients opérés ( $p = 0,007$ ): 23 % des patients traités par Mitraclip gardaient une IM grade 3 ou 4 à la sortie, nécessitant donc une cure chirurgicale alors qu'aucune IM  $\geq 2$  n'était observée dans le groupe chirurgie. Un projet d'étude randomisée (Mitraclip *versus* traitement médical) chez les patients porteurs d'une insuffisance mitrale sévère fonctionnelle a été déposé en France dans le cadre d'une évaluation médico-économique (STIC) avec une dizaine de centres participants.

## Conclusion

Les progrès de ces dernières années ont été considérables dans le domaine des valvulopathies et en particulier dans celui du rétrécissement aortique calcifié de l'adulte avec actuellement plus de 30 000 patients traités par implantation d'une valve aortique par cathétérisme ou par chirurgie mini-invasive transapicale. Cette technique correspond en effet à un réel besoin médical, venant offrir une alternative thérapeutique à des milliers de patients non-opérables ou à haut risque chirurgical. L'évaluation dans le domaine de l'insuffisance mitrale se poursuit également parallèlement, mais les indications restent encore délicates à cerner.

## Bibliographie

1. LEON MB, SMITH CR, MACK M *et al.* Transcatheter aortic-valve implantation

for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*, 2010; 363: 1597-1607.

2. FELDMAN T, FOSTER E, GLOWER DG *et al.* Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med*, 2011; 364: 1395-1406.
3. CRIBIER A, ELTCHANINOFF H, BASH A *et al.* Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*, 2002; 106: 3006-3008.
4. GRUBE E, LABORDE JC, ZICKMANN B *et al.* First report on a human percutaneous transluminal implantation of a self-expanding valve prosthesis for interventional treatment of aortic valve stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2005; 66: 465-469.
5. ELTCHANINOFF H, PRAT A, GILARD M *et al.* Transcatheter aortic valve implantation: early results of the FRANCE (FRench Aortic National CoreValve and Edwards) registry. *Eur Heart J*, 2011; 32: 191-197.
6. FRACCARO C, NAPODANO M, TARANTINI G *et al.* Expanding the eligibility for transcatheter aortic valve implantation the transsubclavian retrograde approach using the III generation CoreValve revalving system. *JACC Cardiovasc Interv*, 2009; 2: 828-833.
7. WALTHER T, DEWEY T, BORGER MA *et al.* Transapical aortic valve implantation: step by step. *Ann Thorac Surg*, 2009; 87: 276-283.
8. LEFEVRE T, KAPPETEIN AP, WOLNER E *et al.* One year follow-up of the multi-centre European PARTNER transcatheter heart valve study. *Eur Heart J*, 2011; 32: 148-157.
9. THOMAS M, SCHYMIK G, WALTHER T *et al.* Thirty-day results of the SAPIEN aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) Registry: A European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation*, 2010; 122: 62-69.
10. PIAZZA N, GRUBE E, GERCKENS U *et al.* Procedural and 30-day outcomes following transcatheter aortic valve implantation using the third generation (18 Fr) corevalve revalving system: results from the multicentre, expanded evaluation registry 1-year following CE mark approval. *EuroIntervention*, 2008; 4: 242-249.
11. TCHETCHE D, DUMONTEIL N, SAUGUET A *et al.* Thirty-day outcome and vascular complications after transarterial aortic valve implantation using both Edwards Sapien and Medtronic CoreValve bioprostheses in a mixed population. *Euro Intervention*, 2010; 5: 659-665.
12. HIMBERT D, DESCOUTURES F, AL-ATTAR N *et al.* Results of transfemoral or transapical aortic valve implantation following a uniform assessment in high-risk patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 303-311.
13. WENDLER O, WALTHER T, NATAF P *et al.* Trans-apical aortic valve implantation: univariate and multivariate analyses of the early results from the SOURCE registry. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010; 38: 119-127.
14. RODES-CABAU J, WEBB JG, CHEUNG A *et al.* Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk: acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 1080-1090.
15. PIAZZA N, DE JAEGERE P, SCHULTZ C *et al.* Anatomy of the aortic valvar complex and its implications for transcatheter implantation of the aortic valve. *Circ Cardiovasc Interv*, 2008; 1: 74-81.
16. GURVITCH R, WOOD DA, TAY EL *et al.* Transcatheter aortic valve implantation: durability of clinical and hemodynamic outcomes beyond 3 years in a large patient cohort. *Circulation*, 2010; 122: 1319-1327.
17. PIAZZA N, BONAN R. Transcatheter mitral valve repair for functional mitral regurgitation: coronary sinus approach. *J Interv Cardiol*, 2007; 20: 495-508.

L'auteur a déclaré avoir un contrat de recherche avec Proctor Edwards Lifesciences.

# Chirurgie cardiaque : quoi de neuf ?

Les changements importants que connaît la chirurgie cardiaque depuis quelques années se sont précisés au cours de l'année 2010.

Les besoins en chirurgie cardiaque et l'activité continuent à se réduire sensiblement : certaines indications sont en voie de disparition, tandis que les indications jadis les plus fréquentes sont désormais concurrencées par les techniques de cardiologie interventionnelle.

Nous aborderons dans cet article la prise en charge de la maladie valvulaire et l'assistance circulatoire dans l'insuffisance cardiaque.



→ **D. LOISANCE**  
Institut de cardiologie,  
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière,  
PARIS.

Les indications d'interventions, fréquentes dans le passé, comme la fermeture chirurgicale d'une rupture septale au décours d'un infarctus ou la réparation d'une rupture de pilier de la mitrale, ont quasiment disparu du fait des progrès de la prise en charge médicale des accidents aigus de la maladie coronaire. La dissection aortique aiguë est moins fréquente qu'auparavant du fait des progrès dans le dépistage et le contrôle de l'hypertension artérielle et du développement important de la chirurgie de la "grosse" aorte. La chirurgie coronaire est désormais concurrencée de façon importante par les techniques interventionnelles. Certes, les résultats des grandes études (Syntax) ont confirmé la supériorité des résultats du pontage sur le *stenting*, notamment lorsque les lésions coronaires sont les plus sévères. Cependant, les malades, effrayés qu'ils sont toujours par la sternotomie, préfèrent "essayer d'abord" la mise en place de stents, quitte à accepter une intervention dans un second temps. Le fait que le diagnostic et le traitement puissent être réalisés dans une même séance interdit, *de facto*, toute véritable concertation médico-chirurgicale. Cette évolution risque même de s'accroître avec les progrès de la technologie des stents (stents dégradables) qui font espérer un véritable retour *ad integrum* de la structure artérielle lésée.

L'année 2010 est en fait marquée par les développements importants dans la prise en charge de la maladie valvulaire et de l'insuffisance cardiaque.

## La chirurgie valvulaire

### 1. Les valves aortiques percutanées

L'essor des valves percutanées est tout à fait exceptionnel. En 2007, un éditorial signé par un responsable d'une grande société du biomédical faisait état d'une enquête de marché qui prévoyait 15 000 procédures en 2010. Ce chiffre paraissait à l'époque totalement déraisonnable. En réalité, cette estimation était en dessous de ce qui devait arriver : fin 2010, plus de 20 000 procédures ont été effectivement réalisées. L'industrie a compris que cette nouvelle approche technologique représentait effectivement un gisement de développement important : plus de 10 projets de nouvelles valves utilisables par voie percutanée sont en cours de développement et il suffit de regarder l'évolution du cours de l'action Edwards pour être convaincu. Il existe bien un engouement tout à fait exceptionnel pour ce type de traitement de la sténose aortique, justifié par un nombre important de malades candidats potentiels, et par les premières impressions sur le risque apparemment faible lié à la procé-

## L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

ture, sur une efficacité remarquable sur la symptomatologie fonctionnelle, chez des malades à haut risque chirurgical ou jugés non opérables.

L'évaluation précise reste, malgré un nombre important de publications, difficile : les modifications de la technologie ont été nombreuses au cours des dernières années, les protocoles lors de l'implantation divergent, mais surtout il est des variations importantes dans la définition des complications, qu'il s'agisse du décès lui-même, d'interprétation difficile chez des patients porteurs de multiples co-morbidités, que de celle d'événement importants comme les problèmes cérébraux. Ainsi, le taux global de succès de la procédure, évalué dans une méta-analyse récente [1], va de 74 % à 100 % selon les études. Des taux supérieurs à 95 % sont aujourd'hui communément admis.

Parallèlement, le taux de conversion chirurgicale est très faible. Le risque de la procédure paraît raisonnable : un taux de mortalité à 30 jours qui varie de 0 à 25 % selon les séries, qui se situe dans les groupes les plus actifs aux alentours de 15 % chez les patients considérés comme présentant un risque opératoire élevé et contre-indiqués pour une intervention conventionnelle. La grande inconnue persiste dans l'évaluation des complications rénales et cérébrales, pour le problème de définition mentionné plus haut : plus de 80 % d'épisodes ischémiques silencieux sur les IRM post-procédure ou moins de 5 % de complications à traduction clinique ! Cette difficulté dans l'évaluation des résultats a justifié la mise en place d'un groupe d'experts internationaux, le *Valve Academic Research Consortium*, dont la mission est d'encadrer les études et d'analyser les résultats.

C'est bien souligner l'importance des études contrôlées, prospectives. Les premiers résultats de l'étude PARTNER (*Placement of Aortic Transcatheter*

*valve*) ont été publiés en 2010 [2] et permettent d'obtenir des informations plus précises. Cette étude, organisée et financée par le fournisseur de prothèse, est une étude randomisée, prospective, chez les patients présentant une sténose aortique chez qui les chirurgiens estiment non raisonnable l'intervention conventionnelle : deux groupes sont comparés, un premier où un traitement médical, éventuellement complété par une dilatation, est mis en place, un second où une valve montée sur cathéter est introduite par voie fémorale rétrograde. L'étude est réalisée dans 21 centres et inclut 358 patients.

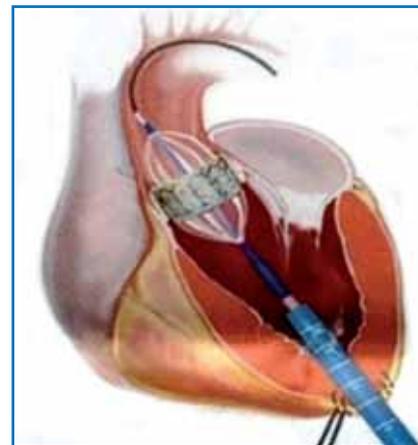
A 1 an, le taux de mortalité est de 30,7 % dans le groupe valve percutanée, de 50,7 % dans le groupe contrôle. Un grand intérêt de l'étude est de chiffrer le taux des diverses complications dans le groupe des patients ayant bénéficié de la procédure : l'accident cérébral 10,6 %, habituellement sévère (7,8 %) ; les accidents vasculaires liés à l'accès artériel (32,4 %). Les autres complications, comme l'insuffisance rénale, l'infection, les troubles du rythme ou de la conduction sont peu fréquents. Enfin, cette étude chiffre l'importance de l'amélioration fonctionnelle des malades : plus de la moitié des patients sont dans une classe I ou II après implantation de la valve, contre moins de 30 % dans le groupe contrôle.

La grande inconnue concernant la stabilité des résultats fonctionnels et échocardiographiques, au-delà de 1 an, enfin les conséquences à long terme du grand nombre de nouvelles anomalies cérébrales silencieuses détectables par l'IRM systématique persistent. Les craintes des spécialistes sur la durabilité des prothèses introduites par voie percutanée sont bien réelles : il suffit de rappeler le soin avec lequel doit être manipulée une bio-prothèse lors d'une implantation chirurgicale pour éviter une dysfonction précoce pour être inquiet sur l'avenir d'une prothèse écrasée contre un treillis

métallique. De plus, la difficulté d'obtenir par un bon positionnement un jeu symétrique des trois valvules peut faire craindre une dysfonction rapide.

Ces remarques expliquent pourquoi les plus hauts responsables de la cardiologie américaine ont jugé nécessaire de recommander la plus grande prudence dans l'extension des indications de cette technique peu invasive aux malades plus jeunes, ne présentant pas un risque particulier à une intervention de remplacement valvulaire traditionnelle. L'importance de la prise en compte des désirs des malades, des risques de perte de l'autonomie pour des raisons non cardiologiques dans la discussion de l'indication est également rappelé. Ce n'est, en effet, pas parce qu'une technique est facile à réaliser sans trop de risque et améliore la situation cardiologique que cette technique est, chez un malade proche de sa fin de vie, souhaitable.

Le mode d'introduction des valves aortiques percutanées est variable : soit par voie rétrograde transfémorale ou transsous-clavière, soit par voie transapicale au cours d'une courte thoracotomie (*fig. 1*). Il semble bien que les progrès réalisés dans les outils de la cardiologie interventionnelle réduisent de plus en



**FIG. 1:** Mise en place par voie transapicale d'une valve aortique.

plus les indications de la voie transapicale, bien que celle-ci permette un geste plus sûr, sans majoration du risque vital. En fait, le point essentiel réside dans l'intérêt d'une approche multidisciplinaire de la technique associant chirurgien, cardiologue et radiologue interventionnel, tant dans la sélection des indications que dans la réalisation des procédures. Cette approche permet de réduire les risques de complications vasculaires ou de complications infectieuses et rend dérisoire la compétition entre les diverses voies d'abord.

## 2. L'insuffisance mitrale devient rapidement un nouveau champ d'application des techniques de cardiologie interventionnelles

L'insuffisance mitrale asymptomatique, actuellement rarement confiée au chirurgien, est d'une très grande fréquence. L'insuffisance mitrale sévère du sujet âgé est associée à de multiples comorbidités qui justifient les réticences du cardiologue à porter une indication opératoire. Pour ces malades, la mise au point d'une technique de correction totalement non agressive modifierait considérablement les protocoles de prévention et de traitement de l'insuffisance cardiaque.

La technique la plus développée utilise des agrafes (le MitraClip) qui fixent le bord libre des deux valvules et transforment l'orifice mitrale en un orifice double, comme le fait la technique de Alfieri. Le dispositif est déjà largement utilisé en Europe (plus de 2000 cas) alors que les résultats des études prospectives sont à peine publiés : l'étude EVEREST (*Endocascular Valve Edge to edge REpair Study*) a comparé l'évolution de 186 malades présentant une insuffisance mitrale modérée et/ou sévère recevant un MitraClip à 93 malades bénéficiant d'une plastie mitrale chirurgicale [3].

Cette étude révèle que la technique est faisable (dans 95 % des cas), sans risque majeur (moins de 2 % de mortalité à

30 jours), d'autant que son échec peut être corrigé s'il est détecté lors de la procédure par un nouveau positionnement des clips, s'il intervient plus tard, par une intervention chirurgicale conventionnelle. Le registre européen mis en place à la suite du marquage CE (registre ACCESS) montre que la correction de la fuite mitrale, bien qu'imparfaite, permet une amélioration fonctionnelle qui persiste au moins jusqu'au suivi de un an. Ce qui avait été noté avec la revascularisation coronaire incomplète des malades dilatés et stentés, dans le remplacement valvulaire aortique avec les prothèses sur cathéter, semble dans ce domaine devoir se confirmer : l'objectif du traitement n'est plus aujourd'hui la correction anatomique parfaite que recherchaient les chirurgiens, mais l'amélioration fonctionnelle à court terme grâce à une méthode de traitement non invasive.

L'avancée la plus importante dans la correction de l'insuffisance mitrale sera sans nul doute la mise au point de techniques efficaces et fiables d'annuloplastie percutanée [4] : la mise en place dans le sinus coronaire d'une prothèse de réduction de l'anneau n'a pas apporté les résultats escomptés, ce qui ne décourage cependant pas les promoteurs. Des dispositifs implantables par voie artérielle peuvent être placés au contact de l'anneau mitral même (MitraLign). L'ingéniosité des ingénieurs et les progrès de la technologie font vraiment penser qu'une telle approche aboutira.

Le problème du remplacement de la valve mitrale par voie percutanée est plus difficile à résoudre compte tenu de la morphologie de l'anneau mitral, de la proximité de la valve aortique et de la voie d'éjection du ventricule gauche. Mais dans ce domaine également, les progrès sont rapides (EndoValve de Medtronic) ! Les progrès seront d'autant plus rapides que les techniques d'imagerie intracardiaque, les protocoles de fusion et de marquage d'image de synthèse progressent à pas de géant.

## L'assistance circulatoire

L'année 2010 a vu la confirmation que les techniques d'assistance circulatoire mécanique ont un rôle important à jouer dans la prise en charge des différentes présentations cliniques de l'insuffisance cardiaque grave, les accidents aigus comme les formes chroniques. Un travail de synthèse, fruit de la collaboration de la majorité des grands centres américains, a été publié dans le *Journal of Heart and Lung Transplantation*, article qui fait le point sur les protocoles optimaux de sélection des malades et pour la gestion des malades en cours d'assistance circulatoire. Un second article, publié par un médecin cardiologue, s'interroge sur les raisons de la sous-utilisation de ces techniques dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

L'assistance mécanique a en réalité fait des progrès considérables, tant sur le plan technologique que sur le plan clinique. Les deux grandes circonstances cliniques dans lesquelles l'assistance circulatoire est indiquée sont désormais bien identifiées : d'une part, les formes aiguës, où le pronostic vital est engagé à court terme et où l'enjeu est d'éviter les lésions cérébrales et gagner du temps et, d'autre part, les formes chroniques où l'enjeu est de redonner au malade une bonne qualité de vie.

Les patients en choc cardiogénique bénéficient au mieux de la mise en œuvre d'une CEC périphérique ou, ce qui est plus favorable mais moins facilement réalisable, d'une dérivation biventriculaire avec des pompes pulsatiles. L'évolution sous assistance se fait soit vers la stabilisation de l'état de choc, puis la récupération des différentes dysfonctions d'organes, soit vers l'aggravation et le décès rapide. Dans le premier cas, le sevrage est parfois possible, notamment chez les malades présentant une myocardite. En absence de récupération suffisante persiste la possibilité d'une transplantation ou de la mise

## L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

en œuvre d'un système d'assistance circulatoire plus durable. C'est notamment le cas le plus fréquent chez les malades ischémiques ayant présenté un infarctus du myocarde grave ou les patients en insuffisance cardiaque chronique présentant une décompensation aiguë. L'implantation d'une prothèse biventriculaire type CardioWest conserve chez ces malades en grande détresse circulatoire quelques indications, notamment au décours d'un infarctus grave : la bonne qualité de la perfusion artérielle, à haut débit, couplée à la parfaite décharge veineuse et pulmonaire, l'extrême stabilité des malades sous assistance font que cette technique en apparence lourde donne finalement des résultats voisins de ceux obtenus avec les dérivations biventriculaires chez les patients les plus graves.

Les patients en insuffisance cardiaque avancée mais stables sont traités au mieux par les systèmes d'assistance ventriculaire gauche implantables. Ces systèmes font appel aujourd'hui à de nouvelles pompes (Heartmate II,

Heartware, DuraHeart, Incor, Jarvik 2000...). Le caractère continu du débit de ces pompes ne paraît pas, contre toute attente, poser de problème particulier (fig. 2). Il est désormais démontré que le débit sanguin pulsé ne présente d'avantages sur le débit sanguin continu que dans les états de sous-perfusion tissulaire importante, et que dans la majeure partie des cas, aucun effet délétère ne peut être imputé au caractère continu du débit de la pompe d'assistance. Ce débat est d'autant plus volontiers clos que la pression aortique garde lors de l'utilisation d'une pompe centrifuge une certaine pulsatilité, que nous avons désormais un recul suffisant chez les malades (5 à 7ans) pour être rassuré.

L'avantage de ces nouvelles pompes est leur petite taille. Cela permet d'éviter la nécessité de confectionner une poche dans la paroi abdominale pour y loger le corps de pompe, ce qui réduit d'autant le traumatisme chirurgical, le risque de saignement et d'infection. Leur caractère totalement silencieux, qui préserve l'intimité des malades, rend ces pompes

beaucoup plus facilement acceptables par les malades. Le risque thromboembolique apparaît être considérablement plus réduit que ce qui était observé avec les grosses pompes pulsatiles, ce qui simplifie la gestion de l'anticoagulation et de l'anti-agrégation plaquettaire sur le long terme. L'absence de valves réduit le risque de dysfonction structurelle du système. Ce que l'on craignait, à savoir l'usure des supports du rotor, n'est pas confirmé par l'expérience clinique. Enfin, des progrès ont été réalisés dans la connectique et les composants extra-corporels : le câble d'alimentation de la pompe implantée est désormais beaucoup plus fin et plus souple qu'auparavant, ce qui réduit le risque d'infection et améliore la tolérance ; les batteries extra-corporelles sont plus performantes et moins lourdes, ce qui améliore le confort des malades. Au total, le risque de dysfonction mécanique de l'ensemble du système d'assistance est considérablement réduit par rapport à celui qui avait été reproché aux systèmes utilisant les pompes pulsatiles qui avaient été utilisées dans la grande étude REMATCH, risque qui était, rappelons-le, de l'ordre de 30 % dans la première année, avec une durée de fonctionnement sans problème inférieure à deux ans.

Ces avancées technologiques expliquent le grand développement dans certains pays, notamment les Etats-Unis et l'Allemagne, de l'utilisation de ces pompes. Un consensus s'établit progressivement sur les indications de ces systèmes et les protocoles de surveillance des malades assistés [5]. Les données du registre d'assistance circulatoire américain qui recueille la totalité des patients bénéficiant de cette technique montre que les résultats chez les patients en insuffisance cardiaque grave, dépendant des traitements inotropes mais stables, présentent un taux de succès beaucoup plus élevé, supérieur à 90 % de chances de survie à 6 mois, que les malades très instables, en choc cardiogénique.

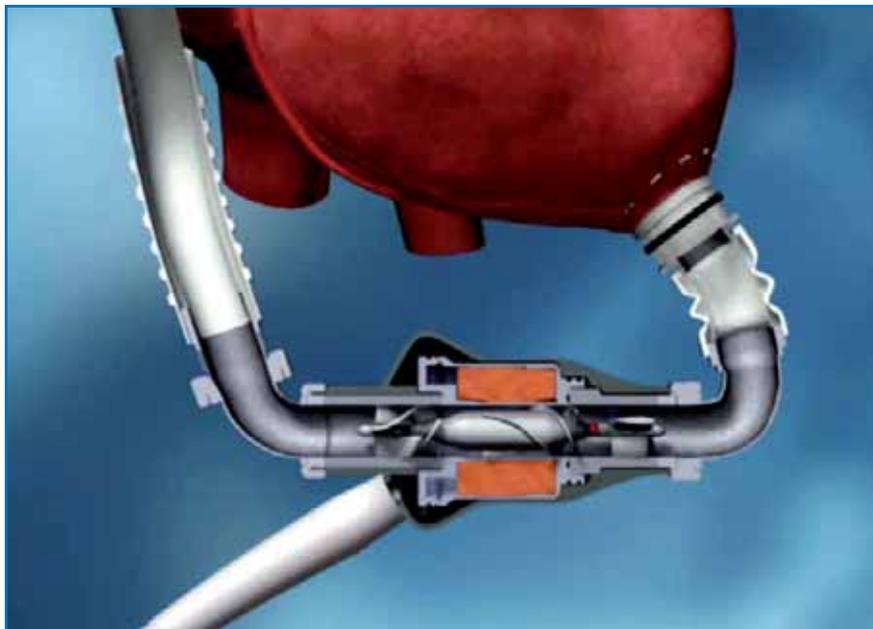


FIG. 2: Dérivation apico-aortique pour dérivation ventriculaire gauche utilisant une pompe à débit continu.



**FIG. 3 :** Vie pratiquement normale plusieurs années après l'implantation d'un HeartMate II pour une insuffisance cardiaque chronique très avancée totalement invalidante.

Cela conduit la communauté à proposer une implantation plus précoce des systèmes chez les patients stables, avant la survenue de toute détérioration hépatique ou rénale significative, mais aussi chez les patients en choc cardiogénique à préférer le recours à d'autres systèmes d'assistance circulatoire non implantés : ceux-ci sont moins coûteux, plus facilement mobilisables, implantables rapidement sans la nécessité d'une intervention majeure. Ils permettent, nous l'avons vu, de gagner du temps, autorisent parfois la récupération, facilitent la stabilisation du malade avant le recours éventuel à une assistance gauche implantée.

L'importance de la sélection des malades candidats est réaffirmée, comme celle de la préparation à l'intervention (optimisation des pressions pulmonaires et de la fonction ventriculaire droite, optimisation de la coagulation, de la fonction hépatique et de la fonction rénale, traitement des infections). Enfin et peut-être surtout, il est bien recommandé de ne porter l'indication de la mise en œuvre d'un tel traitement que chez les malades motivés, volontaires, dont l'âge physiologique n'est pas trop avancé.

L'analyse des caractéristiques et des performances des nouvelles pompes, qui souligne l'importance du progrès technologique, aurait pu faire penser que

l'expérience clinique allait augmenter rapidement et de façon considérable. En réalité, l'augmentation du nombre des malades bénéficiant de ce type de traitement reste modeste, très inférieure à ce que le nombre de candidats potentiels, les patients en insuffisance cardiaque invalidante, pouvait laisser penser.

Diverses raisons peuvent être avancées pour expliquer cette évolution encore timide de ce traitement. Les unes tiennent à la qualité de vie offerte aux malades par les systèmes actuels. Elle apparaît aux malades inférieure aux attentes. La position extracorporelle de composants importants comme le contrôleur et les batteries interdit le bain. Lorsque la récupération fonctionnelle du malade devient manifeste et fait un peu oublier la gravité de la maladie cardiaque initiale, le malade devient plus exigeant et revendique le droit à une vie plus normale (**fig. 3**). Comme pour les pacemakers, l'acceptation du système d'assistance ne sera vraiment facile que lorsque l'ensemble des éléments du système sera implantable.

La seconde raison tient aux difficultés de l'indication opératoire : le malade reste trop longtemps "pas assez" malade pour devoir recevoir un traitement aussi agressif, mais il devient brutalement "trop grave" pour en bénéficier sans un risque

excessif. La bascule entre une situation dominée par l'insuffisance cardiaque gauche et celle comprenant une insuffisance biventriculaire est à la fois imprédictible et brutale. Les difficultés que connaissent les cardiologues dans l'évaluation de la fonction ventriculaire droite et l'absence de paramètres à forte valeur prédictive contribuent bien souvent à manquer la date optimale de l'implantation.

Il est un autre frein à la diffusion de la méthode : son coût élevé et le coût également élevé de la prise en charge des malades. Ce problème reste à l'évidence le problème majeur dans les pays où les couvertures sociale et d'assurance sont médiocres. Enfin, il faut bien reconnaître que l'insuffisance cardiaque avancée voit sa fréquence augmenter considérablement après 65-70 ans, âge auquel il peut être difficile, voire déraisonnable de proposer une intervention majeure.

Le frein le plus important en réalité au développement de ces techniques d'assistance circulatoire est la méconnaissance par les cardiologues des progrès réalisés et le sentiment qui peut se développer que la spécialité médicale est exclue de la prise en charge de ces malades [6]. En réalité, la collaboration de médecins cardiologues et de chirurgiens est le meilleur garant de la qualité de la prise en charge de ces malades, de la discussion de l'indication de l'assistance à la surveillance des patients à long terme.

Un événement est survenu en 2010, qui pourrait modifier de façon importante les modalités de prise en charge des patients en insuffisance cardiaque avancée : l'annonce par une société française, la société Carmat, lors de son introduction en bourse en juillet 2010, de "développements technologiques significatifs, conduisant à prévoir les premières applications cliniques dans un avenir très proche". Cette société a pour objectif "d'offrir aux malades en insuffisance cardiaque avancée un cœur artificiel total, issu de l'alliance

## L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

entre un idéal médical et un savoir-faire technologique". Les documents rendus publics et l'absence de publication dans les revues ou les réunions scientifiques ne permettent pas de juger de la nature et de l'importance de ces progrès. Cependant, il ne semble pas que les problèmes les plus importants (liés au volume et au poids de la prothèse probablement importants, au choix des matériaux, à la source d'énergie électrique entre autres problèmes) aient reçu des solutions appropriées.

Le professionnalisme du montage industriel et financier et la qualité des partenaires permettront peut-être d'aboutir là où les meilleurs ingénieurs dans les centres internationaux les plus reconnus, bénéficiant de moyens financiers considérables, n'ont pu que proposer des prothèses qui se sont avérées très rapidement très décevantes. Ainsi, la prothèse AbioCor avait au début des années 2000 suscité un grand enthousiasme dans la communauté des cardiologues et beaucoup d'espoir chez les malades, mais rapidement les résultats cliniques ont conduit à l'arrêt du programme. Les "premiers essais cliniques" du Carmat sont annoncés pour 2011 : cette annonce ne peut que surprendre la communauté scientifique, habituée à un long processus de validation des prototypes, d'abord sur ban d'essais, puis chez l'animal, habituée également aux exigences des organismes de régulation.

### L'évolution de la chirurgie cardiaque elle-même

Il est désormais clair que les conditions de fonctionnement de la chirurgie cardiaque doivent évoluer. Les traitements imposent aujourd'hui une collaboration médico-chirurgicale véritable, de nouveaux équipements. Le regroupement dans des centres ayant une activité suffisante est donc devenu indispensable. L'intrication des deux spécialités que sont la cardiologie médicale et la chirurgie

cardiaque est de plus en plus étroite et la prise en charge des malades n'est aujourd'hui véritablement optimale que dans des structures où une collaboration médico-chirurgicale véritable a pu s'établir. Cela est vrai aussi bien pour la prise en charge des malades coronariens, comme cela aurait dû être fait depuis longtemps, que chez les malades valvulaires et les patients en insuffisance cardiaque. Le meilleur régulateur dans le recours à telle ou telle technique reste bien la coexistence d'une compétence médicale interventionnelle et d'une compétence chirurgicale. La collaboration médico-chirurgicale ne peut se limiter qu'à la prise en charge par le chirurgien des échecs et des complications des techniques interventionnelles. Le chirurgien doit être partie prenante à tous les stades de la procédure : de la discussion de l'indication à la réalisation de "l'intervention", et cela est bien volontiers oublié, à l'évaluation des résultats.

L'évolution suivie dans de nombreux centres français marquée par l'exclusion ou la démission du chirurgien dans la discussion de l'indication opératoire et dans la prise en charge des suites opératoires n'est sûrement pas souhaitable. Cette évolution, assez particulière à la France, est probablement la conséquence d'un défaut de formation du chirurgien, de l'insuffisance de la formation clinique en cardiologie et en réanimation, de la formation aux nouvelles techniques. Les maquettes de formation des chirurgiens devraient être revues comme cela a été fait aux Etats-Unis : la formation du chirurgien cardiovasculaire californien comporte désormais des fonctions de résident en cardiologie, aux soins intensifs et un service de cardiologie ou de radiologie interventionnelle.

Les nouvelles techniques non invasives requièrent des équipements de plus en plus coûteux. Le meilleur exemple est fourni par la salle d'opération hybride qui permet, sans mobiliser le malade, le recours dans les meilleures conditions

à une procédure interventionnelle et la réalisation d'une intervention conventionnelle. Les évolutions bien prévisibles dans l'imagerie médicale vont rendre encore plus indispensable cette évolution. Cela sous-entend de lourds investissements. Ceux-ci imposent l'utilisation aussi optimale que possible des équipements, ce qui n'est envisageable que dans les structures ayant un niveau important d'activité. Rappelons que l'importance du niveau d'activité a déjà été démontrée lors de l'analyse de la qualité des résultats cliniques. Enfin, rappelons qu'une recherche clinique de qualité, autre marqueur de la qualité d'un service, ne peut s'envisager qu'au-delà d'un certain niveau d'activité. Toutes ces observations vont dans le même sens : les regroupements de structures sont souhaitables, pour garantir à la fois la sécurité et la qualité des soins et les contraintes économiques.

### Bibliographie

1. YAN TD, CAO CC, MARTEN-NIELSEN J *et al.* Trans catheter aortic valve implantation for high risk patients with severe aortic stenosis: a systematic review. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010; 139: 1519-1528.
2. LEON M, SMITH G, MACK M *et al.* Trans catheter aortic valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *NEJM*, 2010; Sept 10.
3. MAURI A, MASSARO J, FOSTER E *et al.* The EVEREST II Trial: Design and rationale for a randomized study of the evalue mitralclip system compared with mitral valve surgery for mitral regurgitation. *Am Heart J*, 2010; 160: 23-29.
4. HARNEK J, WEBB JG, KUCK KH *et al.* Transcatheter Implantation of the MONARC Coronary Sinus Device for Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol Intv*, 2011; 4: 115-122.
5. SLAUGHTER MS, PAGANI FD, ROGERS JG *et al.* Clinical management of continuous flow left ventricular assist devices in advanced heart failure. *J Heart Lung Transpl*, 2010; 29, S1-S39.
6. BOYLE AJ *et al.* Are ventricular assist devices underutilized? *J Card Surg*, 2010, 4: 421-424.

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

# Imagerie par IRM et scanner : quoi de neuf ?

L'année 2010 a été marquée par la publication de deux consensus d'experts tentant de définir les indications appropriées de l'IRM et du scanner cardiaques. Nous en donnerons dans les lignes qui suivent une synthèse. Les critères diagnostiques de la dysplasie ventriculaire droite arythmogène ont été revisités en 2010 à la lumière des progrès réalisés, notamment en imagerie.

Deux autres domaines ont connu des avancées intéressantes : la comparaison des données de l'IRM de stress avec la FFR et l'établissement du pronostic au cours de la cardiomyopathie hypertrophique grâce à l'IRM. Les avancées sur le scanner concernent l'imagerie avant et après implantation de prothèse aortique par voie percutanée ou transapicale, et la confirmation de la mise en évidence de la valeur pronostique du scanner.



→ **J. GAROT, T. HOVASSE,  
E. BOUVIER**  
Institut Cardiovasculaire Paris Sud,  
Hôpital Privé Jacques Cartier,  
MASSY.

## Les consensus d'experts en 2010

Il s'agit d'une synthèse des indications appropriées et les plus fréquentes de ces techniques d'imagerie en 2010-2011 [1, 2].

### 1. Les applications appropriées de l'IRM

Les principales indications reconnues sont :

- diagnostic étiologique et évaluation pronostique au cours de l'insuffisance cardiaque,
- IRM de stress pour stratifier le risque ischémique chez les patients à risque intermédiaire de maladie coronaire avec un ECG ininterprétable et/ou ceux incapables de fournir un effort maximal, ou ayant une sténose coronaire dont la signification fonctionnelle n'est pas connue,
- anomalies de naissance et de trajet des coronaires, anévrysmes coronaires,
- détermination de la viabilité myocardique, imagerie directe de l'infarctus,
- cardiomyopathies non ischémiques (CMD idiopathique, DVDA, CMH, amylose, non compaction du VG, cardio-

myopathie de stress, du péripartum, sarcoïdose, surcharge en fer), myocardite, bilan de TV ou syncope inexpliquée,

- patients présentant une IAO et une échocardiographie suboptimale, bicuspidie aortique et échocardiographie suboptimale, sténose aortique en cas d'échocardiographie non contributive, évaluer la fonction/volumes VG en cas de valvulopathie,
- évaluation et caractérisation des masses cardiaques myocardiques et/ou intracavitaires,
- constriction et masses péricardiques,
- cardiopathies congénitales de l'enfant et de l'adulte,
- veines pulmonaires et OG avant ablation de FA.

### 2. Les indications appropriées du scanner

Ces indications ont toutes un score compris entre 7 à 9, signifiant que le scanner est généralement **acceptable** et représente une **approche raisonnable** dans cette indication spécifique :

- détection de la maladie coronaire chez des patients symptomatiques (situation

## L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

non aiguë): patients à risque intermédiaire ou faible avec un ECG ininterprétable et/ou incapable de fournir un effort maximal,

- détection de la maladie coronaire chez des patients ayant présenté une douleur thoracique en situation aiguë: patients à risque intermédiaire ou faible avec un ECG ininterprétable ou normal, des enzymes cardiaques normales ou équivoques,

- pas d'indication à une angiographie coronaire par scanner chez les patients asymptomatiques,

- insuffisance cardiaque et/ou altération de la FEVG chez les patients à risque faible ou intermédiaire,

- évaluation coronaire avant une chirurgie cardiaque non coronaire chez des patients à risque intermédiaire,

- épreuve d'effort litigieuse ou discordante avec un examen d'imagerie chez un patient à risque intermédiaire,

- évaluation de la perméabilité des pontages chez un patient symptomatique,

- évaluation d'un stent coronaire du tronc commun, ou d'un stent  $\geq 3$  mm chez un patient symptomatique,

- anomalies de naissance et de trajet des artères coronaires, évaluation des gros vaisseaux thoraciques,

- cardiopathie congénitale complexe de l'adulte,

- fonction VG/VD, valves cardiaques, masses cardiaques, péricarde, lorsque les autres techniques d'imagerie sont de qualité inadéquate,

- veines pulmonaires, sinus coronaire avant une procédure d'électrophysiologie,

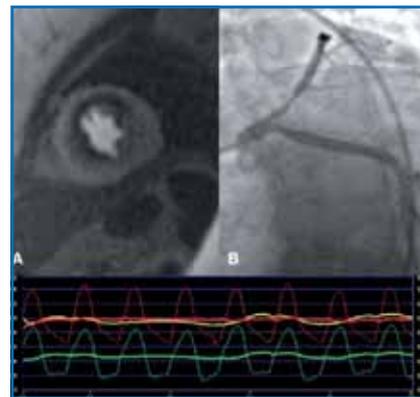
- localisation rétrosternale d'un pontage avant une chirurgie cardiaque réduite.

### IRM de perfusion au cours du stress versus FFR

L'IRM de perfusion au cours du stress a été validée par comparaison avec les techniques scintigraphiques (TEP, SPECT) en prenant l'angiographie conventionnelle, et donc le pourcentage

de sténose coronaire, comme méthode de référence. Il s'agit d'une méthode de référence très imparfaite, la corrélation entre la sévérité de la sténose angiographique et sa signification fonctionnelle étant médiocre. Il est également clairement établi que la sévérité des lésions mises en évidence par l'angiographie coronaire n'est pas bien reliée à la sévérité réelle des lésions (remodelage excentrique). Il faut ajouter que le caractère diffus des lésions coronaires et le remodelage excentrique peuvent encore compliquer la relation existant entre le degré de sténose coronaire et sa signification fonctionnelle. Ainsi, et comme toutes les autres techniques d'imagerie couplées à une épreuve de stress, la validation de l'IRM s'est renforcée en démontrant sa valeur pronostique au cours de diverses situations cliniques.

La détermination de la FFR s'est imposée comme méthode de référence pour déterminer le caractère fonctionnel d'une lésion coronaire. La mesure peut se simplifier en déterminant de manière simple, mais invasive, le gradient de pression trans-sténotique sous adénosine. Une sténose est fonctionnelle si la FFR (pression distale/pression d'amont) est  $< 0,75$ . À l'inverse de la réserve coronaire mesurée par un guide Doppler invasif, la FFR constitue un paramètre reproductible, non influencé par la pression artérielle, la fréquence cardiaque, le type d'artère coronaire ou la contractilité myocardique. L'année 2010 marque l'aboutissement d'une série d'études qui ont toutes permis de valider l'IRM de perfusion au cours du stress *versus* la FFR [3-7]. L'IRM permet la détermination d'une réserve de perfusion myocardique correspondant au rapport des pentes d'évolution du signal de perfusion sous adénosine et dans les conditions de base au sein d'un segment myocardique considéré. Dans toutes ces études, l'IRM de stress par la détermination de la réserve de perfusion myocardique est très bien cor-



**Fig. 1:** IRM de perfusion au cours du stress mettant en évidence une anomalie de la réserve de perfusion myocardique au cours du stress sous adénosine dans le territoire antéro-septo-apical. Sténose serrée de l'IVA proximale. FFR  $< 0,75$ .

relée à la FFR pour une caractérisation précise du caractère fonctionnel d'une sténose. Le seuil d'index de réserve de perfusion myocardique se situe entre 1,5 et 2, et un index inférieur à ce seuil a une sensibilité et une spécificité de l'ordre de 90 % pour la mise en évidence d'une FFR  $< 0,75$  (**fig. 1**) [3-7].

Ces travaux sont importants car l'étude FAME avait clairement montré l'impact pronostique d'une angioplastie guidée par une FFR  $< 0,75$  *versus* le caractère délétère d'une angioplastie guidée par la sévérité angiographique de la sténose. À cet aspect fonctionnel du retentissement de la sténose, l'IRM de stress permet d'ajouter la localisation et l'extension de l'ischémie qui a un impact majeur sur la décision thérapeutique ( $> 10\%$  de la masse myocardique pour décider d'une revascularisation) (recommandations de l'ESC sur la revascularisation myocardique, sous-étude imagerie de COURAGE) [8, 9].

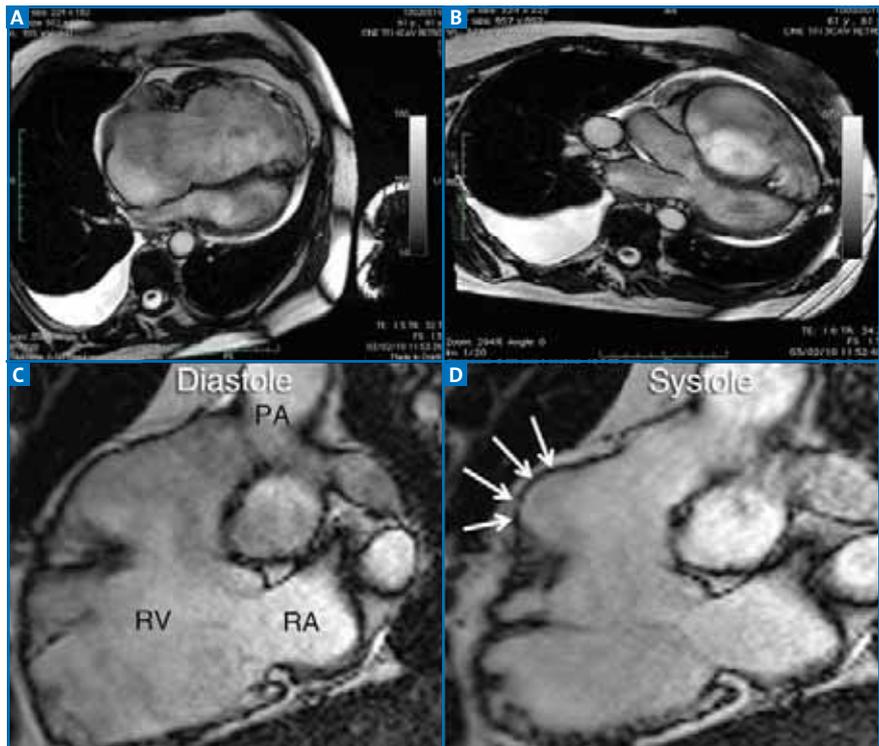
### DVDA: rôle prépondérant de l'IRM dans le diagnostic

La dysplasie arythmogène du VD est une pathologie d'origine génétique, touchant les gènes du desmosome, impliqués

dans le fonctionnement des jonctions inter-cellulaires [10]. Elle se traduit par une apoptose des myocytes avec un remplacement fibro-graisseux progressif du myocarde ventriculaire droit. Dans les stades précoces, les altérations structurales peuvent être subtiles et localisées, pour conduire dans les cas ultimes à des formes biventriculaires évoluées. Les risques de mort subite d'origine rythmique existent à tous les stades de la maladie, survenant le plus souvent à l'effort. Les formes les plus évoluées peuvent se traduire par des altérations structurales majeures, et cliniquement par une insuffisance cardiaque biventriculaire. Les critères diagnostiques de la *Task Force* de 1994 étaient des critères durs et restrictifs, donc assez peu sensibles mais spécifiques [11].

Depuis lors, les marqueurs ECG de la maladie ont été affinés et l'imagerie cardiaque a réalisé des progrès considérables, incluant la possibilité d'évaluer de manière plus quantitative les altérations structurales de la dysplasie. L'année 2010 voit la publication des nouveaux critères diagnostiques de la DVDA [12]. Les critères anatomo-pathologiques, ECG, les caractéristiques des arythmies ventriculaires et les antécédents familiaux sont repris en détails. Les critères diagnostiques de l'imagerie sont également précisés. Les trois modalités d'imagerie citées, et donc utiles au diagnostic, sont l'échocardiographie, l'IRM et l'angiographie VD conventionnelle.

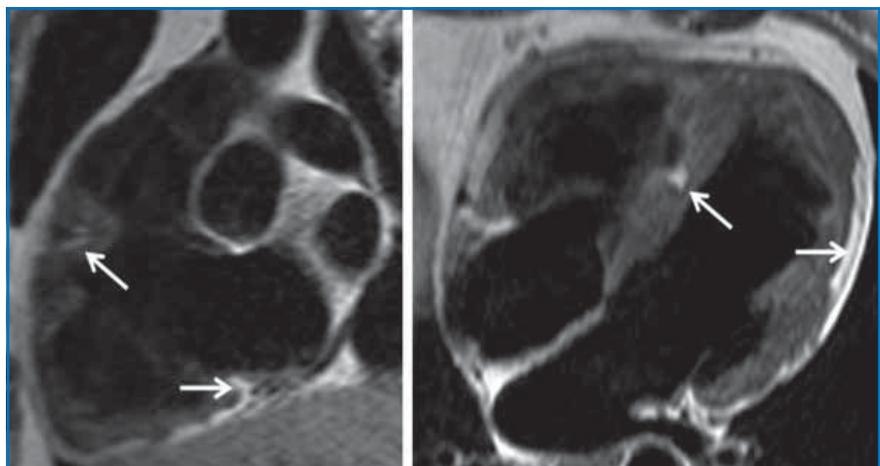
Au cours de la dysplasie du VD, les altérations structurales sont responsables d'anomalies de la fonction systolique segmentaire du VD (akinésie, dyskinésie, asynchronisme de la contraction du VD). L'IRM est bien adaptée pour la détection des anomalies de cinétique segmentaire du VD et la détermination des volumes ventriculaires (ciné-IRM) (fig. 2). Elle est la méthode de référence pour l'analyse et la quantification des volumes et de la fonction ventriculaire



**FIG. 2:** A-B. Ciné-IRM chez un patient présentant une DVDA avec un VD très dilaté (ITD 130 mL/m<sup>2</sup>), avec des anomalies franches de cinétique segmentaire et une FE VD effondrée à 15 %. C. Ciné-IRM en diastole et en systole chez un autre patient présentant une forme plus modérée de DVDA. Il existe une zone dyskinétique infundibulaire droite (flèches) (ITD-VD : 112 mL/m<sup>2</sup>, FE VD 38 %).

droite et gauche (ciné-IRM). De plus, l'IRM permet de caractériser les tissus, notamment de détecter la présence de graisse intra-myocardique (hypersig-

nal T1 sur les images *spin* écho sang noir) (fig. 3). Après injection de gadolinium, l'IRM peut également détecter la présence de fibrose intra-myocardique



**FIG. 3:** Images en écho de spins pondérées T1 avec sang noir, mettant en évidence la graisse intra-myocardique (hypersignal T1 spontané, flèches).

# L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

	Critères originaux Task Force 1994	Critères révisés Task Force 2010
<b>Critères majeurs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Dilatation sévère du VD et diminution de la FE VD sans altération (ou avec une altération modérée) de la FE VG.</li> <li>● Anévrismes localisés du VD (zones akinétiques ou dyskinétiques).</li> <li>● Dilatation segmentaire sévère du VD.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Akinésie segmentaire du VD ou dyskinésie ou asynchronisme de contraction.</li> <li>● Et 1 des critères suivants :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– index télédiastolique VD <math>\geq 110</math> mL/m<sup>2</sup> (homme) ou FE VD <math>\geq 40</math> %</li> <li>– ou <math>\leq 100</math> mL/m<sup>2</sup> (femme),</li> </ul> </li> </ul>
<b>Critères mineurs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Dilatation modérée du VD et/ou diminution de la FE VD (sans altération de la FE VG).</li> <li>● Dilatation segmentaire modérée du VD.</li> <li>● Hypokinésie segmentaire du VD.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Akinésie segmentaire du VD ou dyskinésie ou asynchronisme de contraction.</li> <li>● Et 1 des critères suivants :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– index télédiastolique VD <math>\geq 110</math> mL/m<sup>2</sup> (homme) ou <math>\geq 100</math> mL/m<sup>2</sup> (femme),</li> <li>– ou FE VD <math>\leq 40</math> %</li> </ul> </li> </ul>

**TABLEAU I :** Critères diagnostiques de DVDA en IRM.



**FIG. 4 :** Image acquise en diastole 10 minutes après injection de gadolinium, montrant la présence de rehaussement tardif au niveau du myocarde VG et VD (hypersignal), et traduisant la présence de fibrose intra-myocardique.

sur les images en rehaussement tardif acquises 10 minutes après l'injection de gadolinium (**fig. 4**) [13].

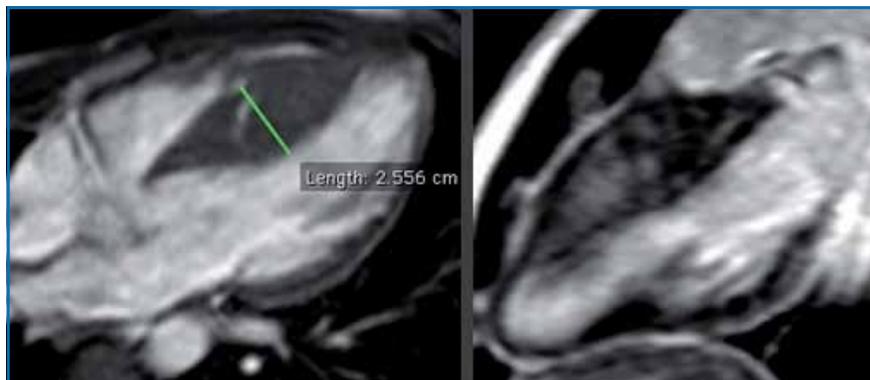
Les critères diagnostiques en IRM sont divisés en critères majeurs et mineurs [12]. **Le tableau I** décrit ces critères et permet de les comparer aux critères précédents de 1994.

Par rapport aux critères de 1994, il faut noter que ces nouveaux critères échocardiographiques et en IRM apportent une quantification. Ces critères ont été modifiés en raison des progrès effectués dans les diverses méthodes diagnos-

tiques depuis 1994 (ECG, imagerie, génétique...), dans le but d'améliorer la sensibilité diagnostique tout en maintenant la spécificité. Il est également reconnu que les atteintes du VG sont fréquentes et peuvent exister dans des formes où les altérations structurales ne sont pas forcément très évoluées. L'IRM est une méthode bien adaptée à la mise en évidence des anomalies VG. A côté de l'échocardiographie et de l'IRM, seule l'angiographie conventionnelle du VD est citée dans ce consensus d'experts, avec des critères diagnostiques non quantitatifs (akinésie segmentaire du VD, dyskinésie, anévrisme). Il est important de souligner que la scintigraphie n'est pas mentionnée comme technique diagnostique de la DVDA.

## Meilleure définition du rôle pronostique de l'IRM dans la CMH

Bruder *et al.* ont suivi une cohorte de 243 patients porteurs d'une CMH et ayant bénéficié d'une IRM initiale [14]. Le suivi moyen a été de 1090 jours et 220 patients ont été suivis. Parmi ces 220 patients, 20 sont décédés et 2 ont survécu grâce à un choc approprié du défibrillateur. Parmi les événements, 16 ont été attribués à des causes cardiovasculaires, 6 à la survenue d'accidents ou de cancers. La présence d'un rehaussement tardif sur l'IRM initiale traduit la présence de nécrose/fibrose dans le cadre de la CMH et procure un risque relatif de survenue de décès toute cause



**FIG. 5 :** CMH focale antérieure et septale. Présence d'un rehaussement intra-myocardique diffus 10 minutes après injection de gadolinium, indiquant la présence de fibrose intra-myocardique (à droite).

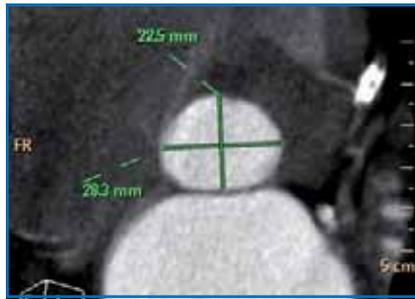
de 5,47 et de décès d'origine cardiovasculaire de 8,01 (**fig. 5**). En analyse multivariée, la présence d'un rehaussement tardif en IRM est un bon facteur prédictif indépendant de la survenue d'un décès de toute cause.

O'Hanlon *et al.* rapportent une étude de la même ampleur puisque 217 patients porteurs d'une CMH ont été suivis en moyenne  $3,1 \pm 1,7$  ans [15]. Parmi ces 217 patients, 136 (63 %) présentent un rehaussement tardif (fibrose/nécrose) sur l'IRM initiale. Dans le groupe fibrose, 34/136 patients (25 %) ont présenté un événement des critères de jugement au terme du suivi (critère primaire combiné: décès cardiovasculaire-hospitalisation pour cause cardiovasculaire-TV soutenue ou FV, implantation appropriée d'un défibrillateur), *versus* seulement 6/81 (7,4 %) patients dans le groupe sans rehaussement tardif en IRM (risque relatif  $\times 3,4$ ;  $p = 0,006$ ). Dans le groupe avec fibrose, le risque global augmente avec l'extension de la fibrose. La présence et l'étendue de la fibrose ont un impact fort et indépendant sur le risque hémodynamique (hospitalisation pour cause cardiovasculaire, dégradation de la classe NYHA, mortalité liée à une insuffisance cardiaque) (risque relatif  $\times 2,5$ ).

### Quelles nouveautés en scanner en 2010 ?

Les avancées technologiques ne sont pas au premier plan en 2010. La réduction de dose est acquise et on observe une stabilité du nombre de tubes, de détecteurs, de la vitesse de rotation. De même, les outils de post-traitement n'ont pas évolué de manière significative. Le concept de la double énergie reste à valider entièrement.

Concernant les applications cliniques, le développement majeur de 2010 est sans doute représenté par l'imagerie de la valve aortique et de l'anneau, en vue de l'implantation percutanée ou transapicale d'une prothèse valvulaire



**FIG. 6 :** Anneau aortique ovalaire avant implantation. Mode MPR.



**FIG. 7 :** Calcifications valvulaires aortiques, annulaires aortiques et mitrales, et dans la chambre de chasse VG. Mode 3D en rendu de volumes.



**FIG. 8 :** Stent de la bioprothèse TAVI Sapien, circularisation de l'anneau aortique. Mode MIP.

aortique (**fig. 6 à 8**) [16-20]. Le scanner s'affirme dans ce domaine comme une technique de premier plan, permettant de déterminer avec précision l'anatomie et les diamètres de l'anneau aortique avant implantation d'une valve prothé-

tique. L'anneau n'est pas circulaire, très souvent elliptique, avec deux diamètres orthogonaux qui diffèrent souvent de plusieurs millimètres. Il permet également de définir la présence, l'importance, la localisation et l'épaisseur des calcifications valvulaires et annulaires. Tous ces paramètres ont un impact sur le choix de la prothèse, sa taille, et permettent de tenter de prédire la bonne application et l'expansion de la prothèse sur des anneaux aortiques aux anatomies complexes et diverses [16]. La valeur ajoutée du scanner par rapport à l'échocardiographie semble désormais acquise dans ce domaine, et les recommandations initiales des fabricants de prothèses sur le choix notamment de la taille des prothèses sont désormais remises en cause par l'utilisation du scanner [17-20].

Les autres publications significatives de 2010 viennent renforcer les données de 2009, confirmant notamment le rôle pronostique du scanner. Chez les patients symptomatiques, il est admis que les taux de survie sans événements cardiovasculaires décroissent de manière graduelle chez les patients ayant des coronaires saines par rapport à ceux qui présentent les lésions les plus sévères au scanner [21]. De manière originale, Ahmadi *et al.* démontrent le rôle pronostique du scanner dans une large cohorte de patients symptomatiques présentant des plaques coronaires non obstructives. Dans ce travail, la présence de plaques coronaires non calcifiées et mixtes procure une valeur pronostique supplémentaire pour prédire la mortalité toute cause, indépendante de l'âge, du sexe, et des facteurs de risque traditionnels [22].

Ainsi, l'année 2010 est essentiellement marquée par la publication de consensus d'experts visant à rationaliser les indications de l'IRM et du scanner cardiaques. Les critères diagnostiques de la DVDA ont été réactualisés dans un document officiel qui fait clairement apparaître le rôle primordial que doit jouer l'IRM dans le diagnostic de cette maladie.

## Bibliographie

1. HUNDLEY WG, BLUEMKE DA, FINN JP *et al.* ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 Expert Consensus Document on Cardiovascular Magnetic Resonance. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: 2614-2662.
2. TAYLOR AJ, CERQUEIRA M, HODGSON JMcB *et al.* ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 Appropriate Use Criteria for Cardiac Computed Tomography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the American Society of Nuclear Cardiology, the North American Society for Cardiovascular Imaging, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol*; 2010; 55: 1864-1894.
3. RIEBER J, HUBER A, ERHARD I *et al.* Cardiac magnetic resonance perfusion imaging for the functional assessment of coronary artery disease: a comparison with coronary angiography and fractional flow reserve. *Eur Heart J*, 2006; 27: 1465-1471.
4. COSTA MA, SHOEMAKER S, FUTAMATSU H *et al.* Quantitative magnetic resonance perfusion imaging detects anatomic and physiologic coronary artery disease as measured by coronary angiography and fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 514-522.
5. WATKINS S, MCGEOCH R, LYNE J *et al.* Validation of magnetic resonance myocardial perfusion imaging with fractional flow reserve for the detection of significant coronary heart disease. *Circulation*, 2009; 120: 2207-2213.
6. LOCKIE T, ISHIDA M, PERERA D *et al.* High-resolution magnetic resonance myocardial perfusion imaging at 3.0-Tesla to detect hemodynamically significant coronary stenoses as determined by fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 70-75.
7. KURITA T, SAKUMA H, ONISHI K *et al.* Regional myocardial perfusion reserve determined using myocardial perfusion magnetic resonance imaging showed a direct correlation with coronary flow velocity reserve by Doppler flow wire. *Eur Heart J*, 2009; 30: 444-452.
8. European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions, WIJNS W, KOLH P, DANCHIN N *et al.* Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2010; 31: 2501-2555.
9. SHAW, BERMAN DS, MARON DJ *et al.* Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation*, 2008; 117: 1283-1291.
10. BASSO C, CORRADO D, MARCUS FI *et al.* Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet*, 2009; 373: 1289-1300.
11. MCKENNA WJ, THIENE G, NAVA A *et al.* on behalf of the Task Force of the working group myocardial and pericardial disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia cardiomyopathy. *Br Heart J*, 1994; 71: 215-218.
12. FRANK I, MARCUS, WILLIAM J, MCKENNA, DUANE SHERRILL *et al.* Diagnosis of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: Proposed Modification of the Task Force Criteria. *Circulation*, 2010; 121: 1533-1541.
13. TANDRI H, SARANATHAN M, RODRIGUEZ ER *et al.* Noninvasive detection of myocardial fibrosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using delayed-enhancement magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45: 98-103.
14. BRUDER O, WAGNER A, JENSEN CJ *et al.* Myocardial scar visualized by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts major adverse events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: 875-887.
15. O'HANLON R, GRASSO A, ROUGHTON M *et al.* Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: 867-874.
16. BLANKE P, SIEPE M, REINOH L J *et al.* Assessment of aortic annulus dimensions for Edwards SAPIEN Transapical Heart Valve implantation by computed tomography: calculating average diameter using a virtual ring method. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010; 38: 750-758.
17. NG ACT, DELGADO V, VAN DER KLEY F *et al.* Comparison of aortic root dimensions and geometries before and after transcatheter aortic valve implantation by 2- and 3-dimensional transesophageal echocardiography and multislice computed tomography. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2010; 3: 94-102.
18. SCHULTZ CJ, MOELKER A, PIAZZA N *et al.* Three dimensional evaluation of the aortic annulus using multislice computer tomography: are manufacturer's guidelines for sizing for percutaneous aortic valve replacement helpful? *European Heart Journal*, 2010; 31: 849-856.
19. SCHULTZ CJ, WEUSTINK A, PIAZZA N *et al.* Geometry and degree of apposition of the CoreValve revalving system with multislice computed tomography after implantation in patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 911-918.
20. DEL VALLE-FERNANDEZ R, JELNIN V, PANAGOPOULOS G *et al.* A method for standardized computed tomography angiography-based measurement of aortic valvar structures. *Eur Heart J*, 2010; 31: 2170-2178.
21. HULTEN EA, CARBONARO S, PETRILLO SP *et al.* Prognostic value of cardiac computed tomography angiography a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 1237-1247.
22. AHMADI N, NABAVI V, HAJSADEGHI F *et al.* Mortality incidence of patients with non-obstructive coronary artery disease diagnosed by computed tomography angiography. *Am J Cardiol*, 2011; 107: 10-16.

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

# Génétique et régénération myocardique: quoi de neuf?



→ **A. HAGEGE**  
Pôle Cardiovasculaire,  
Hôpital Européen Georges Pompidou,  
PARIS.

## Thérapie cellulaire

La thérapie cellulaire cardiaque fait l'objet d'essais cliniques depuis maintenant près de 10 ans. **Les myoblastes squelettiques autologues et les cellules souches dérivées de la moelle provenant de différents groupes cellulaires** (cellules mononucléées, progéniteurs hématopoïétiques, cellules souches mésenchymateuses) **ont fait l'objet d'investigations aussi bien en phase aiguë d'infarctus que dans l'angor réfractaire ou l'insuffisance cardiaque chronique.** En dépit de variations importantes de techniques de préparation des cellules, du nombre de cellules administrées, des délais et modalités de leur administration, les essais contrôlés randomisés ont démontré que [1]:

>>> Les techniques de préparation cellulaire sont bien contrôlées bien qu'une standardisation et une amélioration des procédures de culture restent nécessaires.

>>> La thérapie cellulaire est globalement sans danger; si le risque potentiel d'arythmies ventriculaires induites doit toujours être présent à l'esprit, les cellules souches médullaires ne semblent pas être en cause.

>>> Le type cellulaire optimal devrait répondre à l'indication clinique initiale qui est le remplacement du "pool" de cellules contractiles: les cellules médullaires n'auraient que des effets paracrines qui limiteraient le remodelage ventriculaire et amélioreraient la perfusion myocardique, tandis que seules les cellules qui ont une potentialité de

différenciation cardiomyogénique pourraient avoir un effet régénératif.

>>> Les cellules autologues sont préférables, mais leur utilisation est limitée par leur fonctionnalité variable et imprédictible, cela étant à la source du développement de banques de cellules allogéniques avec les problèmes immunologiques inhérent à leur emploi.

>>> Quel que soit le type cellulaire, l'effet bénéfique thérapeutique est très dépendant de la performance de la greffe cellulaire, cela nécessitant d'optimiser les techniques de transfert cellulaire et de survie intra-tissulaire.

>>> Les critères des jugements primaires des essais doivent maintenant être ciblés sur des critères forts (morbidité, mortalité) plutôt que sur des critères de fonction cardiaque (fraction d'éjection, volumes ventriculaires).

Durant l'année 2010, plusieurs essais utilisant **des cellules mononucléées issues de la moelle et administrées dans une artère coronaire récemment dilatée/stentée dans le contexte de l'infarctus du myocarde aigu** ont été publiés. Les cellules souches médullaires utilisées en thérapie cellulaire ne se transformant pas localement en cardiomyocytes, leur effet semble s'exercer via la sécrétion de facteurs paracrines, certains identifiés et qui pourraient réduire les lésions d'ischémie reperfusion post-angioplastie [2]:

>>> **REPAIR-AMI**: des données encourageantes sont issues de l'essai REPAIR-AMI, le plus large réalisé à ce jour (204 patients) (*Reinfusion of Enriched*

## L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

*Progenitor cells And Infarct Remodeling in Acute Myocardial Infarction*). Cette étude montre :

- une réduction de l'incidence à 2 ans des événements cardiovasculaires majeurs [3] quand ces cellules sont administrées 3/7 jours après reperfusion,
- une réduction du risque de décès, des infarctus du myocarde et de la nécessité de revascularisation coronaire de 42 % ( $p = 0,02$  versus placebo),
- une réduction de la fréquence des décès, des récidives d'infarctus et des réhospitalisations pour insuffisance cardiaque de 74 % ( $p = 0,01$  versus placebo),
- une amélioration après traitement ( $p = 0,001$ ) de la contractilité régionale ventriculaire gauche évaluée par IRM au niveau des segments infarctés.

Cet enthousiasme doit être tempéré à la lumière des résultats d'études antérieures négatives telles que les essais HEBE (2008), REGENT (2009) et FINCEL (2008).

**>>> SCAMI :** de même, dans l'essai SCAMI (*Stem Cell Therapy in patients with Acute Myocardial Infarction*) [4] mené chez 42 patients explorés par IRM – 29 avaient reçu des cellules médullaires mononucléées –, on ne trouve aucun effet positif de l'administration intra-coronaire des cellules versus placebo, aussi bien en ce qui concerne la fraction d'éjection ventriculaire gauche que les volumes ventriculaires ou la taille de l'infarctus. Pourtant, dans cette étude, les techniques de centrifugation utilisées pour collecter les cellules étaient similaires à celles utilisées dans REPAIR-AMI avec un nombre administré de cellules plus élevé, et cela au moment optimal identifié par REPAIR-AMI (c'est-à-dire en moyenne 6,1 jour après l'infarctus). La seule différence notable entre ces deux études contradictoires est l'intervalle de temps plus long après le début des symptômes et la revascularisation dans SCAMI (14,3 versus 4,5 heures dans REPAIR).

**>>> BONAMI :** l'essai nantais BONAMI [5] montre que l'administration intracoronaire de cellules souches médullaires autologues chez les patients reperfusés après infarctus aigu et avec fraction d'éjection < 45 % (101 patients) améliore très modestement la viabilité myocardique en scintigraphie et ce chez deux fois plus de patients dans le groupe traité que dans le groupe contrôle.

### Facteurs limitants de l'efficacité

Dans l'infarctus aigu, le bénéfice de la thérapie cellulaire semble optimal chez les patients qui présentent les plus gros dégâts myocardiques et identifiés par une fraction d'éjection très abaissée après revascularisation et un niveau de BNP initialement élevé [6], avec cependant des seuils variant entre 37 et 62 % selon les études. La contamination du produit de thérapie cellulaire par les globules rouges sanguins est aussi un facteur qui diminue l'efficacité de la procédure [7]. De plus, les cellules souches médullaires autologues risquent de se heurter en clinique au fait que leur capacité angiogénique diminue avec l'âge, l'anémie et l'insuffisance rénale, problèmes particulièrement fréquents chez l'insuffisant cardiaque [8].

### Cellules souches embryonnaires

Plus récemment, l'équipe de Philippe Menasché (INSERM U633, HEGP) a montré que l'on pouvait préorienter des cellules souches embryonnaires humaines dérivées du blastocyste vers la lignée cardiaque grâce à un traitement par certaines cytokines (BMP2) et que ces cellules transplantées dans une séquelle d'infarctus myocardique chez le primate sont capables de développer du tissu cardiaque, ouvrant la voie vers des applications cliniques potentielles [9].

### Thérapie génique

De nombreuses approches de thérapie génique ont été préconisées pour le trai-

tement de maladies cardiovasculaires. La majorité des essais a été désignée pour étudier les effets thérapeutiques du transfert de gènes codant pour des facteurs de croissance des vaisseaux sanguins. S'il est réconfortant de constater qu'aujourd'hui la thérapie génique dans ce domaine a peu d'effets secondaires même à long terme, de nombreux écueils restent encore présents. De plus, les essais cliniques non contrôlés de phase 1 très positifs ne se sont pas traduits par des effets bénéfiques clairs dans les essais cliniques randomisés contrôlés de phase 2 ou 3. La faible efficacité du transfert de gène semble être un des écueils principaux de la procédure et seulement une faible concentration du produit de thérapie génique est obtenu dans les tissus cibles. De plus, les réactions inflammatoires contre les vecteurs utilisés et l'impossibilité de réguler l'expression génique restent des écueils majeurs.

De nombreux essais sont actuellement en cours aux États-Unis chez le coronarien : administration intra-coronaire de FGF (essais AWARE) ; administration intramyocardique d'un vecteur adénoviral exprimant le VEGF par minithoracothomie chez les patients avec cardiomyopathie ischémique évoluée (essais THEANGIOGEN) ; administration d'un vecteur adénoviral exprimant l'ATPase CERCA-2A chez les patients avec cardiomyopathie ischémique sous assistance circulatoire (essai MYDICAR).

**>>> KUOPIO :** parmi les études publiées, l'essai KUOPIO a testé le transfert de gène codant pour le VEGF (vecteur adénoviral) versus placebo durant une angioplastie coronaire avec stent sur la resténose et la perfusion myocardique [10]. On ne note aucun effet sur la resténose, mais une amélioration de la perfusion myocardique à 6 mois chez les patients traités, tandis qu'il n'y a pas d'effet secondaire détecté à 8 ans.

**>>> NORTHERN :** ces résultats ne sont pas confirmés par l'étude de phases II/III

NORTHERN qui utilise le même produit par voie intramyocardique sous guidage NOGA chez des patients coronariens sans autre option thérapeutique [11].

>>> **TAMARIS** : les résultats négatifs de l'étude TAMARIS (AHA 2010), essai de phase III utilisant un transfert de gènes codant pour un facteur de croissance, le FGF-1, dans l'ischémie critique des membres inférieurs, administré en 4 séries de 2 injections intramusculaires espacées de 2 semaines, vont remettre en cause pour longtemps les essais de thérapie génique dans l'artérite. TAMARIS est le plus grand essai de thérapie génique mené dans l'ischémie critique des membres inférieurs (525 patients) avec des résultats négatifs sur les amputations et les décès mais sans effet secondaire notable. L'administration de HIF-1 $\alpha$  chez le patient claudiquant (essais WALK) s'est aussi révélé négatif.

## Pharmacogénétique

La pharmacogénétique pourrait devenir essentielle dans les prochaines années. Certaines différences génétiques sont en effet en partie responsables de variations d'efficacité de médicaments. Cela a été bien démontré pour le clopidogrel, avec l'apparition du concept de résistance au clopidogrel.

Dans l'étude TIMI, parmi les patients traités par clopidogrel pour angioplastie coronaire, le portage de l'allèle CYP2C19 non fonctionnel est associé à une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires majeurs, particulièrement du risque de thrombose de stent (x 2,7) [12]. Ces données confirment celles de FAST-MI [13] menée

dans l'infarctus aigu sous clopidogrel et les résultats d'une large méta-analyse de 10 études sur 11 959 patients traités par clopidogrel [14] avec un surcroît de risque d'événements cardiovasculaires graves de 30 %.

**Mais il n'est pas prouvé que l'identification des polymorphismes génétiques à l'origine de la variabilité de l'efficacité du produit, particulièrement de l'allèle CYP2C19, ait un rôle bénéfique certain en clinique. En effet aujourd'hui :**

>>> Il y n'y a pas d'étude prospective démontrant le bénéfice clinique d'une personnalisation de la thérapeutique antiplaquettaire basée sur le génotype.

>>> Le polymorphisme de ce gène est responsable de seulement 12 % de la variabilité de la réponse plaquettaire au clopidogrel.

>>> La valeur prédictive positive de la perte de fonction de l'allèle chez les patients avec syndrome coronaire aigu allant à l'angioplastie est de seulement 12 à 20 % pour la prédiction d'un événement cardiovasculaire.

## Bibliographie

1. MENASCHE P. Cardiac cell therapy: lessons from clinical trials. *Mol Cell Cardiol*, 2011; 50: 258-265.
2. LAI RC, ARSLAN F, LEE MM *et al*. Exosome secreted by MSC reduces myocardial ischemia/reperfusion injury. *Stem Cell Res*, 2010; 4: 314-322.
3. ASSMUS B, ROLF A, ERBS S *et al*. Clinical outcome 2 years after intracoronary administration of bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *Circ heart Fail*, 2010; 3: 89-96.
4. WOHRLE J, MERKLE N, MAILANDER V *et al*. Results of intracoronary stem cell therapy

after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2010; 105: 804-812.

5. RONCALLI J. *Eur Heart J*, 2011, sous presse.
6. MIETTINEN JA, YLITALO K, HEDBERG P *et al*. Determinants of functional recovery after myocardial infarction of patients treated with bone marrow-derived stem cells after thrombolytic therapy. *Heart*, 2010; 96: 362-367.
7. ASSMUS B, TONN T, SEEGER FH *et al*. Red blood cell contamination of the final cell product impairs the efficacy of autologous bone marrow mononuclear cell therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 1385-1394.
8. LI TS, KUBO M, UEDA K *et al*. Impaired angiogenic potency of bone marrow cells from patients with advanced age, anemia, and renal failure. *J Thor Cardiovasc Surg*, 2010; 139: 459-465.
9. BLIN G, NURY D, STEFANOVIC S *et al*. A purified population of multipotent cardiovascular progenitors derived from primate pluripotent stem cells engrafts in post-myocardial infarcted nonhuman primates. *J Clin Invest*, 2010; 120: 1125-1139.
10. HEDMAN M, MUONA K, HEDMAN A *et al*. Eight-year safety follow-up of coronary artery disease patients after local intracoronary VEGF gene transfer. *Gene Ther*, 2009; 16: 629-634.
11. STEWART DJ, KUTRYK MJ, FITCHETT D *et al*. VEGF gene therapy fails to improve perfusion of ischemic myocardium in patients with advanced coronary disease: results of the NORTHERN trial. *Mol Ther*, 2009; 17: 1109-1115.
12. MEGA JL, SIMON T, COLLET JP *et al*. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA*, 2010; 304: 1821-1830.
13. SIMON T, VERSTUYFT C, MARY-KRAUSE M *et al*. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2009; 360: 363-375.
14. HULOT JS, COLLET JP, SILVAIN J *et al*. Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450 2C19\*2 loss-of-function allele or proton pump inhibitor coadministration: a systematic meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: 134-143.

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

# INEGY®

(ézétimibe/simvastatine)

**Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte non contrôlées de façon appropriée par une statine seule et le régime lorsque l'utilisation d'une association est appropriée.**

**Des études démontrant l'efficacité d'INEGY ou de l'ézétimibe dans la prévention des complications de l'athérosclérose sont en cours**

**INEGY® 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, comprimé. PRESENTATION ET COMPOSITION (\*) :** ézétimibe (10 mg) ; simvastatine (20 mg ou 40 mg) ; butylhydroxyanisole, acide citrique monohydraté, croscarmellose sodique, hypromellose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, gallate de propyle. **INDICATIONS : - Hypercholestérolémie :**

• INEGY est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte lorsque l'utilisation d'une association est appropriée : patients non contrôlés de façon appropriée par une statine seule, ou patients recevant déjà une statine et de l'ézétimibe. • INEGY contient de l'ézétimibe et de la simvastatine. La simvastatine (20 à 40 mg) a montré une réduction de la fréquence des événements cardiovasculaires (cf. rubrique 5.1). **Des études démontrant l'efficacité d'INEGY ou de l'ézétimibe dans la prévention des complications de l'athérosclérose sont en cours. - Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) :**

• INEGY est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une HFHo. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (exemple : aphérèse des LDL). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION (\*) :** • Suivre un régime hypolipidémiant adapté. • La posologie usuelle est 10/20 mg ou 10/40 mg une fois par jour le soir. Tous les dosages peuvent ne pas être commercialisés. • La posologie doit être individualisée (si nécessaire, ajustements à intervalles d'au moins 4 semaines). • En association à une résine échangeuse d'ions, INEGY sera pris soit  $\geq 2$  h avant ou  $\geq 4$  h après. • En association avec de l'amiodarone ou du vérapamil, la posologie d'INEGY ne devra pas dépasser 10/20 mg/j. • En association avec de la ciclosporine, du danazol ou de la niacine à doses hypolipémiantes ( $\geq 1$  g/j), la posologie d'INEGY ne devra pas dépasser 10/10 mg/j (non disponible). • Non recommandé chez l'enfant et l'adolescent. • Insuffisant rénal sévère : prudence pour des posologies supérieures à 10 mg/10 mg/j. C.T.J. : 1,84 € (INEGY 10 mg/20 mg), 2,03 € (INEGY 10 mg/40 mg). **CONTRE-INDICATIONS :** • Hypersensibilité à l'ézétimibe, à la simvastatine ou à l'un des constituants du médicament. • Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

• Affection hépatique évolutive ou élévation prolongée inexplicquée des transaminases sériques. • Administration concomitante avec des puissants inhibiteurs du CYP3A4 (par exemple, itraconazole, kétoconazole, érythromycine, clarithromycine, télichromycine, inhibiteurs de protéase du VIH et néfazodone) (voir rubriques 4.4 et 4.5). **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS PARTICULIERES D'EMPLOI (\*) :** - Des cas d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse ont été rapportés. **Informez les patients du risque d'atteinte musculaire.** Doser la CPK : • avant le début du traitement chez les patients ayant des facteurs prédisposant à la survenue d'une rhabdomyolyse • pendant le traitement chez tout patient présentant des symptômes musculaires. Arrêter le traitement si une atteinte musculaire est suspectée. Surveiller étroitement les patients sous acide fusidique, et suspendre éventuellement le traitement. - Des tests hépatiques doivent être pratiqués avant le début du traitement et ensuite si cela s'avère nécessaire cliniquement. - Non recommandé en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère ou de prise de fibrates. - Prudence en cas de prise de ciclosporine ou d'AVK ou de fluindione. - En raison de la présence de lactose, contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS (\*) :** - Associations contre-indiquées : • puissants inhibiteurs du CYP3A4 - **Association déconseillée :** • fibrates. - Associations nécessitant des précautions d'emploi : • anti-acides • cholestyramine • ciclosporine • danazol • niacine • amiodarone • vérapamil • diltiazem • acide fusidique • anticoagulants oraux • jus de pamplemousse.

**GROSSESSE ET ALLAITEMENT (\*) :** INEGY est contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES (\*) :** des étourdissements ont été rapportés. **EFFETS INDESIRABLES (\*) :** céphalées, flatulences, douleurs abdominales, diarrhée, myalgies, fatigue, constipation, nausées, pancréatite, hépatite/ictère, myopathie/rhabdomyolyse, réactions d'hypersensibilité incluant rash, urticaire, anaphylaxie, angio-œdème, thrombocytopenie, lithiase biliaire, cholécystite, augmentation des transaminases et des CPK, dépression. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES (\*) :** Classe pharmaco-thérapeutique : **inhibiteurs de l'HMG-CoA reductase en association à d'autres agents hypolipémiants.** **DONNEES ADMINISTRATIVES :** Liste I - INEGY 10 mg/20 mg : • A.M.M. 369 613-7 : boîte de 30 cps (2005, rév.29.09.2009) ; Prix : 55,15 €. Remb. Séc. Soc. 65%. - Agréé Collect. • A.M.M. 567 138-3 : boîte de 50 cps (2005, rév. 29.09.2009) ; Conditionnement exclusivement hospitalier - Agréé Collect. - INEGY 10 mg/40 mg : • A.M.M. 369 616-6 : boîte de 30 cps (2005, rév. 29.09.2009) ; Prix : 60,83 €. Remb. Séc. Soc. 65%. - Agréé Collect. • A.M.M. 567 140-8 : boîte de 50 cps (2005, rév. 29.09.2009) ; Conditionnement exclusivement hospitalier - Agréé Collect. **TITULAIRE DE L'A.M.M. :** MSD-SP LTD - Hertford Road, Hoddesdon - HERTFORDSHIRE EN11 9BU - Royaume-Uni. **EXPLOITANT :** Laboratoires MERCK SHARP & DOHME-CHIBRET - 3, avenue Hoche - 75114 PARIS cedex 08 - Tél. 01 47 54 87 00 - Centre d'Information : Tél. 01 47 54 88 00. \*Pour une information complète, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit sur le site internet de l'afssaps ([www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)). Cette spécialité fait l'objet d'une co-promotion des Laboratoires MERCK SHARP & DOHME-CHIBRET et SCHERING-PLOUGH.