

réalités

CARDIOLOGIQUES

Billet du mois :
plus ça va, mieux ça va...

ESV à l'effort

Angioplastie ambulatoire

Troponine ultrasensible : où s'arrêter ?

Prise en charge d'un RAO asymptomatique

Comment suivre le cœur d'un patient cancéreux ?

Dilatation de l'Ao ascendante : quand faut-il opérer ?

www.realites-cardiologiques.com

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

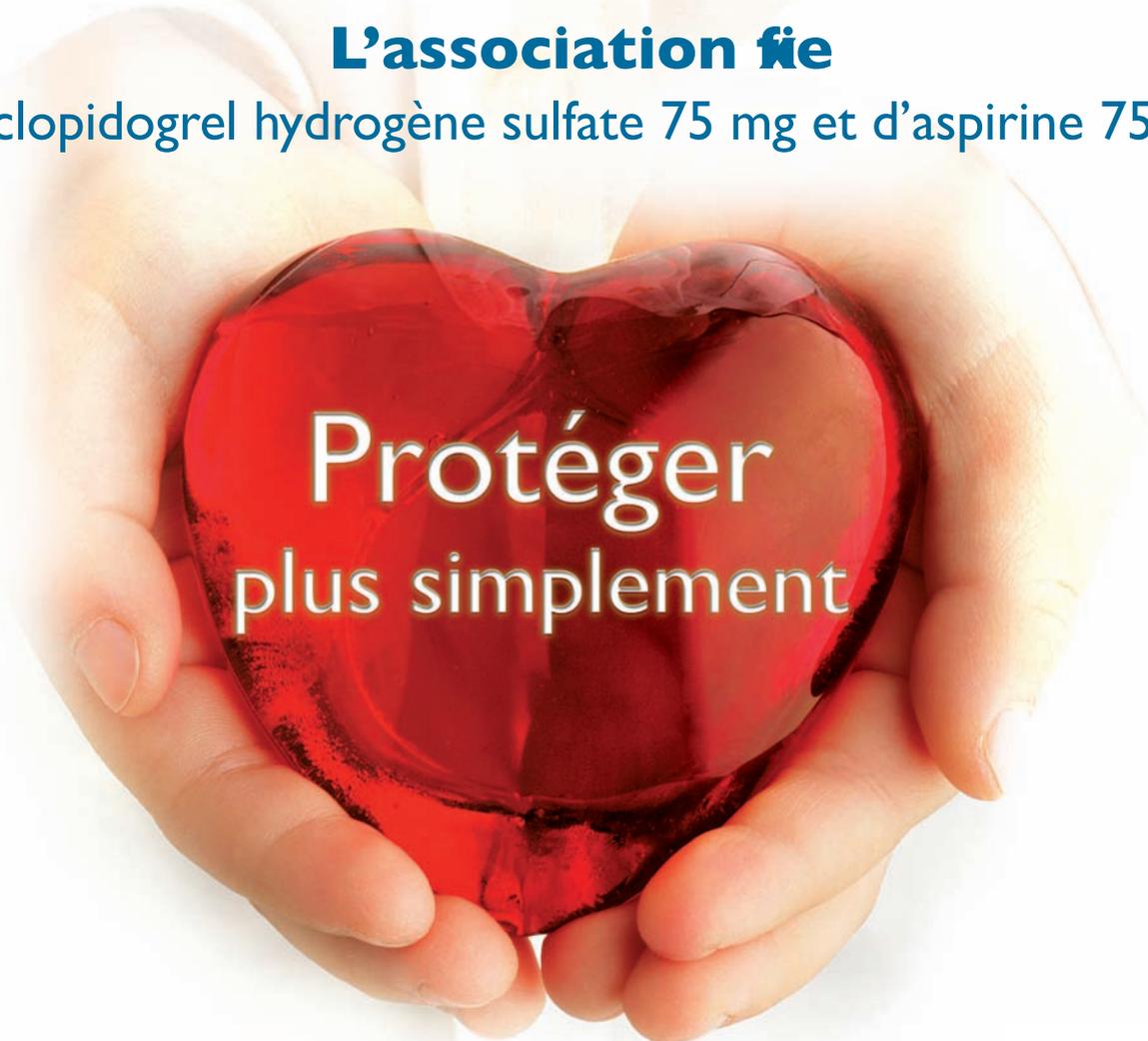
NOUVEAU

DuoPlavin®

Clopidogrel hydrogène sulfate 75 mg / Aspirine 75 mg

L'association fie

de clopidogrel hydrogène sulfate 75 mg et d'aspirine 75 mg



Protéger
plus simplement

En 1 seul comprimé par jour



(1) Taille réelle

DENOMINATION ET COMPOSITION (*) : DuoPlavin 75 mg/75 mg, comprimés pelliculés, dosés à 75 mg de clopidogrel (sous forme d'hydrogène sulfate) et à 75 mg d'acide acétylsalicylique (AAS). Excipients à effet notoire : lactose (7 mg), huile de ricin hydrogénée (3,3 mg). **INDICATIONS** : DuoPlavin est indiqué en prévention des événements liés à l'athérombose chez l'adulte déjà traité par le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique (AAS). DuoPlavin est une association fixe pour la poursuite du traitement d'un : • syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q), y compris chez les patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire avec pose de stent, • infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique. **POSOLOGIE (*)** : • adulte et sujet âgé : DuoPlavin doit être administré en une prise quotidienne d'un comprimé à 75 mg/75 mg, CTJ : 1,06 euro. DuoPlavin est utilisé après un traitement initial par clopidogrel et AAS administrés séparément. - Chez les patients présentant un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q) : la durée optimale du traitement n'a pas été formellement établie. Les données de l'essai clinique supportent son utilisation jusqu'à 12 mois et le bénéfice maximum a été constaté à 3 mois. En cas d'interruption de DuoPlavin, les patients peuvent bénéficier de la poursuite d'un antiagrégant plaquettaire. - Chez les patients présentant un infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST : le traitement doit être initié le plus tôt possible après le début des symptômes et poursuivi pendant au moins 4 semaines. Le bénéfice de l'association clopidogrel et AAS au-delà de 4 semaines n'a pas été étudié dans ce contexte. En cas d'interruption de DuoPlavin, les patients peuvent bénéficier de la poursuite d'un antiagrégant plaquettaire. • Population pédiatrique : DuoPlavin n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans. • Chez l'insuffisant rénal : DuoPlavin doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. • Chez l'insuffisant hépatique : DuoPlavin doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée susceptible d'entraîner une diathèse hémorragique. **MODE D'ADMINISTRATION** : Voie orale. Ce médicament peut être administré au cours ou en dehors des repas. **CONTRE-INDICATIONS** : • Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. • Insuffisance hépatique sévère. • Lésion hémorragique évolutive telle qu'un ulcère gastroduodénal ou une hémorragie intracrânienne. • Hypersensibilité aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et syndrome associant asthme, rhinite et polypes nasaux. • Insuffisance rénale sévère. • Troisième trimestre de la grossesse. **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI (*)**. **INTERACTIONS (*)**. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT (*)**. **CONDUITE DES VEHICULES ET UTILISATION DES MACHINES (*)**. **EFFETS INDESIRABLES (*)**. **SURDOSAGE (*)**. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES (*)** : Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire à l'exclusion de l'héparine, code ATC : B01AC30. **Liste I, AMM ET PRIX** : 34009 382 063 7 1 (EU/1/10/619/015) : 30 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées : 31,79 euros - Remb. Séc. Soc. à 65 %. 34009 359 022 6 9 (EU/1/10/619/003) : 30x1 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées en aluminium pour délivrance à l'unité - Collect. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC, 174, avenue de France - 75013 PARIS. **EXPLOITANT** : sanofi-aventis France, 1-13 bd, Romain Rolland - 75014 PARIS. Tél : 01 57 63 23 23. Information médicale et Pharmacovigilance sanofi-aventis France : Tél : 0 800 394 000 - Fax : 01 57 62 06 62. Information médicale et Pharmacovigilance Bristol-Myers Squibb : Tél (numéro Azur) : 0 810 410 500 - Fax : 01 58 83 66 98. **DATE D'APPROBATION** : Décembre 2010/V1.

(*) Pour une information complémentaire, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur le site de l'Agence européenne du médicament (EMA) ou auprès du laboratoire le cas échéant.

sanofi aventis



Bristol-Myers Squibb

Un accord entre sanofi-aventis et Bristol-Myers Squibb pour le développement et la commercialisation de clopidogrel, molécule issue de la recherche de sanofi-aventis.

Plus ça va, mieux ça va...

“C’est terrible. La pollution, le réchauffement climatique, et tous ces pédophiles, ces assassins qui courent les rues, et la maladie d’Alzheimer, et la crise, et la dette... plus ça va, moins ça va”.

Combien de fois n’a-t-on, dans son entourage ou lors d’une consultation, entendu de tels propos. Voire, n’y a-t-on pas pensé ? De quoi perdre son enthousiasme.

Alors, pour garder le moral, deux solutions : couper la télé et la radio une bonne fois pour toutes et faire comme nos grands-parents, aller à la pêche, aller en pique-nique, taper tranquillement le carton en famille ou avec des amis... et profiter du temps qui passe. Ou bien regarder les faits. Certes, l’effet loupe d’informations tournant en boucle, avec comme support le sensationnalisme, laisse penser que, plus ça va, moins ça va, mais...

Les faits sont têtus

Loin des assertions sensées informer “Madame Dugenou” comme le dit un des candidats à la présidentielle, les faits sont têtus et n’indiquent pas que plus ça va, moins ça va. Au contraire...

>>> Ainsi, la planète est de plus en plus peuplée mais la faim provoque de moins en moins de morts, même s’ils sont toujours trop nombreux.

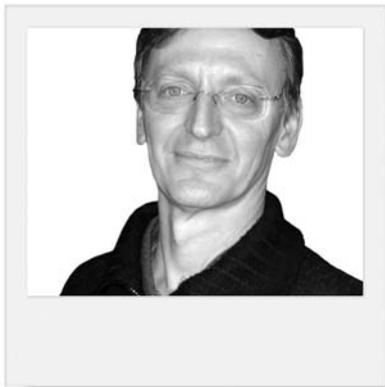
>>> Ainsi, en France, le nombre annuel de naissances ne fait qu’augmenter alors que celui des décès stagne, avec une moyenne de 540 000 par an depuis maintenant 10 ans.

>>> Ainsi, toujours en 10 ans, la population française a augmenté de 5 millions pour atteindre, au 1er janvier 2011 et pour la première fois, les 65 millions d’habitants ; cette progression étant davantage due à l’excédent des naissances sur les décès qu’au solde migratoire. La stagnation du nombre de décès, alors que la population augmente, a pour implication une diminution progressive et régulière de l’incidence des décès (*tableau I*).

>>> Ainsi, en France, en 2010, l’espérance de vie a encore augmenté de 4 mois tant pour les hommes (avec une espérance de vie à la naissance de 78,1 ans) que pour les femmes (avec une espérance de vie à la naissance de 84,8 ans).

Diminution constante de la mortalité cardiovasculaire

D’après le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire du 07 juin 2011, la France a compté, en 2008, 543 139 décès mais surtout, entre 2000 et 2008, les taux de décès standardisés par âge ont globalement baissé de 14 %.



→ F. DIEVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

BILLET DU MOIS

Année	Population	Nombre de naissances	Nombre de décès	% de décès de la population
1999	60123	775,8	547,3	0,91
2000	60508	807,4	540,6	0,89
2001	60941	803,2	541,0	0,88
2002	61385	792,7	545,2	0,88
2003	61824	793,0	562,5	0,90
2004	62251	799,4	519,5	0,83
2005	62731	806,8	538,1	0,85
2006	63186	829,3	526,9	0,83
2007	63578	818,7	531,2	0,83
2008	63937	834,0	543,1	0,84
2009	64303	NP	NP	NP
2010	64700	NP	NP	NP

TABLEAU I : Evolution de la population française, des naissances et décès (en milliers) lors des 10 dernières années en France (NP = non précisé). *D'après la division Enquêtes et études démographiques de l'Insee.*

Depuis 2004, les cancers sont devenus et restent la première cause de mortalité en France, avec un taux de 29,6 % (160769 décès). Les maladies de l'appareil circulatoire sont la deuxième cause de décès et représentent 27,5 % (149 541 décès). Puis viennent les accidents (4,6 %), la maladie d'Alzheimer (3,2 %), le diabète (2,2 %), le suicide (1,9 %), les démences (1,8 %) et les maladies chroniques du foie (1,7 %). Ces 8 causes représentent plus de 70 % des décès survenus en France.

Entre 2000 et 2008, les décès par maladies cardiovasculaires ont diminué de 24 %, baisse plus marquée pour les maladies cérébrovasculaires et les cardiopathies ischémiques (-30 % chacune).

Et, plus encore, alors que ce taux était en stagnation depuis des années, les décès par tumeurs ont diminué de 8 % entre 2000 et 2008.

La médaille et ses revers potentiels

Le revers potentiel de ces bénéfices est qu'au niveau de la pyramide des âges, sur les 10 dernières années, la part des moins de 20 ans est restée relativement stable alors que celle des plus de 65 ans

a augmenté. Plus encore, le nombre de sujets âgés de 75 ans ou plus a augmenté de 30 % (5 fois plus vite que la population totale) pour représenter 8,7 % de la population française au 1^{er} janvier 2009.

Dans les projections d'Eurostat, la France comptera 71 millions d'habitants en 2050, dont 25,8 % auront plus de 65 ans, pour un taux de 16,8 % en 2010. D'après ces mêmes projections, en 2050, l'espérance de vie à la naissance sera de 83,9 ans pour les hommes et de 89,1 ans pour les femmes vivant en France. De ce fait, de nombreuses maladies du grand âge (maladies d'Alzheimer, dépendance, chutes...) seront plus fréquentes.

En 2050, le taux d'activité de la population sera de 57,3 % (soit à peine un peu plus d'un actif pour deux français) alors que ce taux était de presque deux tiers en 2010 (64,8 %). La charge pesant sur les producteurs de richesses deviendra donc obligatoirement plus importante.

Alors, la prévention comme solution au problème financier envisagé ?

Mais alors, si la population vieillit, d'une part les dépenses de santé vont "explo-

ser" et, d'autre part, des politiques de prévention pour diminuer les coûts de la santé sont inéluctables.

Néanmoins, les deux hypothèses contenues dans cette phrase pourraient aussi être de fausses croyances, superposables à celles qui font penser que "plus ça va, moins ça va". Nous ne disposons, en effet, d'aucune preuve reliant de façon formelle l'âge et l'augmentation des dépenses de santé. Cette augmentation pourrait en fait être plus conditionnée par la proximité de la mort, par le PIB, par le progrès technologique et par la couverture par les assurances (*d'après B. Dormont, Les dépenses de santé : une augmentation rassurante ? in 16 nouvelles questions d'économie contemporaine. Economiques. Albin Michel 2010*).

On comprendra également facilement que la prévention ne diminue pas vraiment le coût de la santé puisqu'elle ne fait que déplacer une cause de dépense vers une autre. Ainsi par exemple, s'il est aujourd'hui très largement acquis que la prévention des infarctus du myocarde est bénéfique, le bénéfice économique lié à cette prévention sera probablement nul puisque les patients décèderont d'une autre maladie (cancer, Alzheimer...) dont le coût remplacera celui de l'infarctus du myocarde évité auquel il aura fallu ajouter celui de la prévention (*d'après J. Heath, in L'économie sans tabou, éditions Naïve 2010*). Le coût global pour la société ne sera donc que peu modifié, mais la durée de vie sans infarctus sera plus longue grâce à une prévention spécifique.

Au total, plus ça va, mieux ça va

Alors, quelles leçons tirer des statistiques et des analyses économiques publiées ces dernières mois ?

>>> La principale leçon est que ce n'est pas parce qu'il y aura plus de sujets

atteints d'une maladie "liée à l'âge" que le risque de contracter cette maladie sera important. Plus de patients seront atteints simplement parce que le nombre de sujets ayant atteint un grand âge sera plus élevé, mais la probabilité d'avoir une telle maladie, elle, diminuera régulièrement du fait des efforts de prévention. C'est en tout cas ce qui a été constaté pour les maladies cardiaques.

Il y a en effet une notion fondamentale qui repose sur un principe simple: **la prévalence n'est pas l'incidence.**

Une maladie peut être plus fréquente, non parce que la probabilité d'en être atteint augmente, mais parce que le nombre de sujets susceptibles de l'avoir augmente, alors même que le risque *stricto sensu* d'en être atteint diminue pour ces sujets.

C'est exactement ce qui s'est passé avec les maladies cardiovasculaires au cours des 40 dernières années. Ainsi, aux Etats-Unis, dans chaque classe d'âge, le risque de décéder d'un infarctus du myocarde a diminué, y compris chez les sujets les plus âgés (**fig. 1**).

Mais, comme le nombre de sujets âgés a considérablement augmenté, le nombre total de décès par infarctus chez les sujets âgés a, lui aussi, considérablement augmenté. Et le cardiologue voit donc de plus en plus d'infarctus du myocarde... mais uniquement chez le sujet très âgé.

Les médecins que nous sommes devront prendre en charge de plus en plus de patients âgés, voire très âgés, ayant des maladies qui étaient celles des sujets de 50 à 70 ans il y a encore 30 ans.

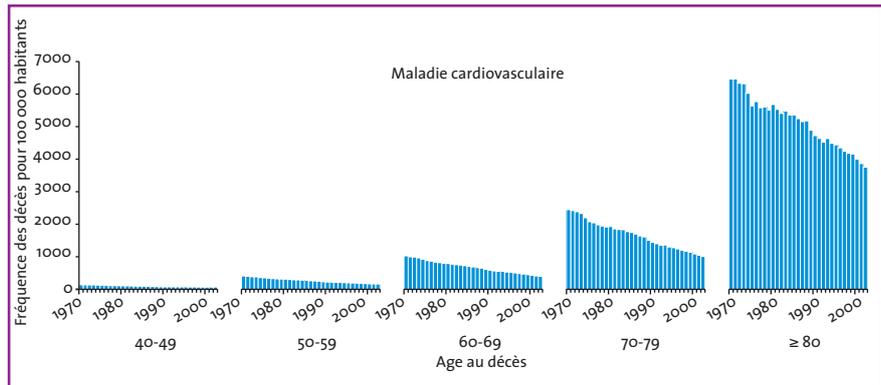


Fig. 1A: Incidence des décès par infarctus du myocarde aux Etats-Unis entre 1970 et 2000 par décennie d'âge. Chaque groupe sur la ligne horizontale (l'abscisse), représente une décennie d'âge et, dans chaque groupe, l'incidence des décès par maladie cardiaque entre 1970 et 2000 est représentée par une barre verticale. Entre 1970 et 2000, quelle que soit la décennie d'âge, le risque de décéder d'un infarctus du myocarde a diminué. D'après: Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. *JAMA*, 2005; 294: 1255-1259.

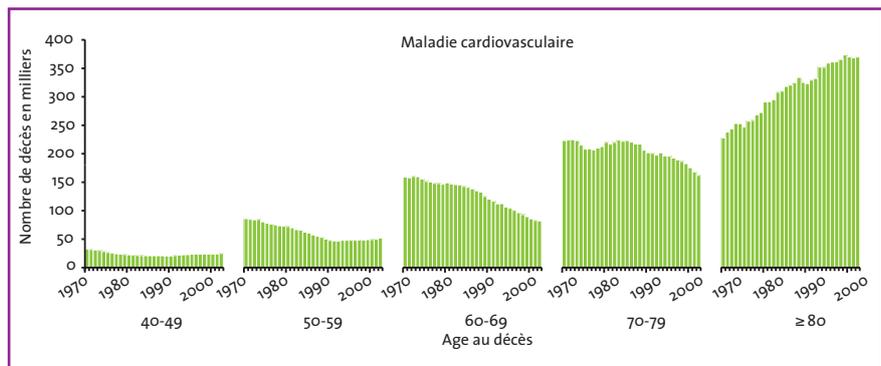


Fig. 1B: Prévalence des décès par infarctus du myocarde aux Etats-Unis entre 1970 et 2000 par décennie d'âge. Chaque groupe sur la ligne horizontale (l'abscisse) représente une décennie d'âge et, dans chaque groupe, la prévalence des décès par maladie cardiaque entre 1970 et 2000 est représentée par une barre verticale. Si, entre 1970 et 2000, quelle que soit la décennie d'âge, le risque de décéder d'un infarctus du myocarde a diminué, chez les patients de plus de 80 ans la prévalence des décès coronariens a nettement augmenté... parce que le nombre de patients dans cette classe d'âge a lui aussi nettement augmenté. D'après: Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. *JAMA*, 2005; 294: 1255-1259.

>>> Une deuxième leçon est que les cotisations sociales et/ou la durée de vie au travail ne pourront qu'augmenter.

Mais retenons que, si tout continue comme aujourd'hui, nous avons une forte probabilité d'atteindre un âge plus élevé

que celui qu'ont atteint ou atteindront nos parents, et surtout, une plus grande probabilité d'atteindre cet âge en bonne santé.

Alors donc, plus ça va et mieux ça va. Une bonne raison pour profiter parfaitement des vacances qui arrivent.

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. Consoli, 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. Jung, Pr Y. Juillièrre,
Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche, Pr A. Leenhardt,
Pr J.Y. Le Heuzey, Pr D. Loisançe,
Pr J. Machecourt, Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer,
Dr J.P. Monassier, Pr J.J. Mourad,
Pr G. Montalescot, Pr A. Pavié, 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

SECRETARIAT DE RÉDACTION

Evelyne Guitard

PUBLICITÉ

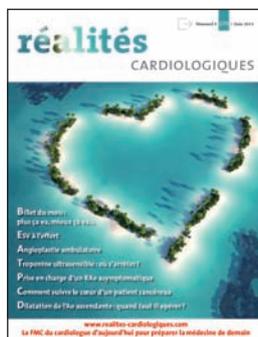
Dominique Chargy

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^e trimestre 2011



Juin 2011 #278

➔ BILLET DU MOIS

- 3** Plus ça va, mieux ça va...
F. Diévert

➔ REVUES GÉNÉRALES

- 7** Comment suivre le cœur d'un patient
cancéreux ?
M.C. Malergue
- 15** Dilatation de l'aorte ascendante :
quand faut-il opérer ?
N. Al-Attar, P. Nataf
- 21** ESV à l'effort : mise au point
F. Extramiana

- 26** Prise en charge d'un rétrécissement
aortique asymptomatique
D. Messika-Zeitoun

- 31** Angioplastie ambulatoire
A.M. Duval, S. Akakpo, E. Teiger

- 35** Troponine ultrasensible : où s'arrêter ?
O. Morel

Un bulletin d'abonnement est en page 25.
Image de couverture : arquiplay77@Fotolia
Un bloc-note Daïchi Sankyo
est routé avec ce numéro.

Comment suivre le cœur d'un patient cancéreux ?

RÉSUMÉ : Le cardiologue se doit de connaître les complications cardiaques des traitements anticancéreux, au premier rang desquels les chimiothérapies.

Les complications graves sont dominées par la cardiotoxicité myocardique. Les anthracyclines peuvent être à l'origine de cardiomyopathies irréversibles ; cette toxicité myocardique est liée à la dose cumulée administrée, avec des facteurs augmentant le risque comme le sexe féminin et l'association avec le trastuzumab.

La vigilance est de règle par une évaluation régulière de la fraction d'éjection par échographie. L'utilisation des biomarqueurs est également très utile, permettant d'introduire des IEC en cas d'augmentation et/ou une baisse de la fraction d'éjection. Les autres complications : ischémie, HTA, complications thrombo-emboliques sont loin d'être rares et justifient un traitement spécifique. Le dialogue entre spécialistes est ici au premier plan.

La fraction d'éjection en échographie reste le moyen le plus accessible d'évaluation de la fonction globale mais sa baisse est souvent tardive et son manque de reproductibilité pose problème quant au diagnostic précoce de la cardiotoxicité. Le strain global est un outil prometteur de diagnostic précoce. L'interruption ou la diminution d'un traitement doit être prise en toute connaissance des risques encourus, soit cardiaque en cas de cardiotoxicité, soit carcinologique.



→ M.C. MALERGUE
Institut Cœur Effort Santé, PARIS.
Hôpital privé Jacques Cartier, MASSY.

Le traitement du cancer utilise aujourd'hui une combinaison de chimiothérapie, de radiothérapie et de chirurgie pour prolonger la vie et, dans de nombreux cas, entraîner la guérison des patients. Cependant, nombre de ces traitements peuvent être à l'origine de complications cardiovasculaires : défaillance cardiaque, ischémie, infarctus myocardique, hypertension, complications thrombo-emboliques et arythmies.

La cardiotoxicité de ces traitements est importante à connaître et à reconnaître car elle a un impact important sur le pronostic général et sur la survie des patients cancéreux. Ces complications sont un défi important pour les cardiologues et les oncologues, d'autant que le vieillissement de la population rend plus fréquente la survenue de pathologies cancéreuses chez des patients à risque

cardiologique accru et que de nouvelles thérapies sont susceptibles d'être prochainement introduites dans les protocoles de soin.

Cet article a pour objectif de résumer les **complications les plus fréquentes** pour les classes thérapeutiques les plus souvent utilisées, de prévenir ces complications par un **dépistage basé sur des techniques faciles** d'accès, performantes et validées, et d'y apporter un **éventuel traitement** [1]. Il n'a rien d'exhaustif et ne permet pas de répondre à chaque cas particulier, où la collaboration étroite entre les intervenants permet au mieux la prise en charge des patients.

La défaillance cardiaque

De nombreuses thérapies anticancéreuses peuvent aboutir à une dysfonc-

REVUES GÉNÉRALES

Cancérologie

tion ventriculaire gauche. La dose cumulée, le mode d'administration et l'usage concomitant d'autres drogues cardiotoxiques peuvent entraîner une cardiomyopathie. Si ces drogues ont peu d'effets sur les tissus à division cellulaire rapide avec restitution complète post-chimiothérapie (cheveux...), ce n'est pas le cas des cellules myocardiques qui ont une faible capacité à se restituer et qui sont donc soumises à des effets toxiques transitoires ou permanents.

1. Quelle atteinte pour quel produit ?

Le **tableau 1** permet de préciser l'incidence des dysfonctions ventriculaires gauches en fonction des agents utilisés.

● Les anthracyclines [2]

Ces sont des agents antimétaboliques très utilisés dont la cardiotoxicité est fréquente, ils peuvent être à l'origine de cardiomyopathies dilatées **souvent irréversibles**. La cardiotoxicité induite par les anthracyclines peut se présenter sous une forme aiguë dès la première utilisation, subaiguë ou apparaître à long terme ; elle peut donner un tableau de

troubles du rythme, de myopéricardite ou de cardiomyopathie congestive pouvant entraîner le décès.

La fréquence de la cardiotoxicité est variable selon les études, pouvant atteindre pour certains auteurs 30 % des patients traités. Les modalités de dépistage actuel permettent de diagnostiquer les formes infracliniques. **Une surveillance cardiologique est indispensable pendant plusieurs années après la fin de la chimiothérapie**, une toxicité tardive pouvant apparaître jusqu'à 5 ans après la fin du traitement.

Parmi les anthracyclines, la **doxorubicine** est très souvent utilisée. Elle est responsable d'une cardiotoxicité myocardique dose-dépendante et sa survenue est d'autant plus fréquente que la dose cumulée est supérieure à 400 mg/m². On pourra retenir les incidences suivantes :
 – 3 à 5 % lorsque > 400 mg/m²,
 – de 7 % à 26 % à 550 mg/m²,
 – de 18 % à 48 % à 700 mg/m².

L'épirubicine et l'idarubicine sont plus rarement impliquées. Il existe de plus une susceptibilité individuelle d'autant

que la dose cumulée est supérieure à 550 mg/m².

Des **facteurs de risque additionnels favorisent cette cardiotoxicité**, parmi lesquels le mode d'administration intraveineuse en bolus, l'âge de plus de 65 ans ou de moins de 4 ans, l'existence d'une cardiopathie préalable, une insuffisance hépatique, une HTA, une radiothérapie médiastinale préalable ou concomitante (> 20 gy).

L'utilisation d'**autres agents** comme le cyclophosphamide, le trastuzumab, et le paclitaxel favorise la cardiotoxicité des anthracyclines, ainsi que le sexe féminin et une durée prolongée du traitement.

● Les agents alcaloïdes

>>> Le cyclophosphamide (Endoxan)

La survenue d'une défaillance cardiaque avec le cyclophosphamide est comprise entre 7 et 28 % des patients [3]. Les manifestations cliniques peuvent aller de l'épanchement péricardique asymptomatique à une défaillance cardiaque avec tableau de myopéricardite. Le risque de cardiotoxicité est lié à la dose, lorsque celle-ci est > 150 mg/kg et 1,5 g/m²/j. Les symptômes surviennent 1 à 10 jours après l'administration de la première dose. En dehors de la dose totale, les facteurs de risque de survenue d'une atteinte cardiaque sont un traitement préalable aux anthracyclines et une irradiation médiastinale.

>>> L'ifosfamide (Holoxan)

L'incidence de complications cardiaques est de 17 %. Elles surviennent 6 à 23 jours après la première dose et on retrouve une tendance à une réponse dose-dépendante > 12,5 g/m².

● Les agents antimicrotubules

Il s'agit essentiellement du docétaxel (Taxotere). L'incidence de défaillance cardiaque est de 2,3 % à 8 %. La toxicité

Chimiothérapie	Incidence de la cardiotoxicité	Fréquence d'utilisation
Anthracyclines		
Doxorubicine (adriamycine)	3-26	+++
Epirubicine	0,9-3,3	++
Idarubicine	5-18	+
Agents alcaloïdes		
Cyclophosphamide (Endocan)	7-28	+++
Ifosfamide (Holoxan)	17	+++
Agents antimicrotubules		
Docétaxel (Taxotere)	2,3-8	++
Anticorps monoclonal recombinant ADN :		
Trastuzumab (Herceptin)	2-28	++
Bortézomib (Velcade)	2-5	++
Inhibiteur de la tyrosine kinase		
Sunitinib (Sutent)	2,7-11	+++

TABLEAU 1 : Liste non exhaustive des agents antimétaboliques les plus fréquemment utilisés et l'incidence en % de la cardiotoxicité (D'après Yeh [1]).

est particulièrement retrouvée dans les cohortes de cancers du sein.

● **Les anticorps monoclonaux recombinant ADN**

Le **trastuzumab (Herceptin)** est un traitement essentiel du cancer du sein métastasé, une des seules chimiothérapies susceptible d'améliorer la survie de ces patientes (FDA, 1998). La cardiotoxicité inhérente à son utilisation doit être toujours mise en perspective avec ses bénéfices potentiels.

L'incidence globale de l'insuffisance cardiaque varie dans la littérature de 2 % à 27 %. Elle est de :

- 2 à 7 % lorsque le trastuzumab est utilisé isolément,
- 2 à 13 % lorsqu'il est associé au paclitaxel,
- 27 % lorsque il est utilisé avec les anthracyclines et le cyclophosphamide [4].

L'association Herceptin/adriamycine est donc particulièrement dangereuse et justifie une surveillance toute particulière, d'autant que la cardiomyopathie peut être irréversible à l'arrêt du trastuzumab. **Parmi les facteurs favorisant sa cardiotoxicité, il faut inclure :** l'âge > 50 ans, une fraction d'éjection discrètement altérée avant le traitement, une pathologie cardiovasculaire préalable, la séquence selon laquelle la chimiothérapie a été administrée et un traitement préalable par les anthracyclines avec des doses cumulées > 300 mg/m² [5, 6].

● **Les inhibiteurs de la tyrosine kinase**

Cette classe thérapeutique se compose des produits suivants : dasatinib, lapatinib, imatinib mésylate et sunitinib, ce dernier étant l'un des plus utilisés. Dans les séries de patients atteints de tumeurs gastro-intestinales et de métastases de tumeurs du rein, une dysfonction ventriculaire gauche est retrouvée dans 4 à 11 % des cas [7].

Chez ces patients, la présence d'une coronaropathie associée est un facteur de détérioration de la fonction ventriculaire gauche. Il semble cependant que ces cardiotoxicités répondent bien au traitement médical avec parfois des guérisons rapportées.

2. Physiopathologie

Il existe plusieurs hypothèses quant au mécanisme induisant une cardiotoxicité des anthracyclines, mais **la formation de radicaux libres est la plus retenue**. D'autres mécanismes ont été incriminés incluant l'apoptose, les modifications de transcription de l'ATP intracellulaire, l'altération de l'acide désoxyribonucléique mitochondrial, l'interférence avec la topo isomérase II bêta. En ce qui concerne le trastuzumab, sa cardiotoxicité est le plus souvent secondaire à l'inhibition du récepteur du facteur de croissance épidermique humain, interférant avec la croissance normale, la réparation et la survie des cardiomyocytes.

3. Le diagnostic

L'évaluation initiale de la fraction d'éjection avant d'entreprendre un traitement par ces agents est d'autant plus légitime que l'on s'adresse à des patients qui ont souvent des facteurs supplémentaires de cardiotoxicité. **Seuls les anthracyclines et le trastuzumab font aujourd'hui l'objet de recommandations** [8, 9], mais la connaissance de la cardiotoxicité des autres agents peut justifier au cas par cas et en fonction des patients une surveillance étroite.

L'échocardiographie est la technique la plus utilisée et la plus disponible. Elle va permettre de distinguer :

- les anomalies de la fonction systolique et diastolique avant la chimiothérapie,
- les anomalies de fonction chez un patient symptomatique ou asymptomatique recevant une chimiothérapie potentiellement cardiotoxique,
- la mise en évidence de modifications

précoces prédictives d'une atteinte cardiaque,

- l'évolution à l'arrêt des agents et la possibilité éventuelle de réintroduction des drogues nécessaires aux patients telles que le trastuzumab.

Toutes ces données seront analysées et interprétées au cas par cas, en collaboration avec les différentes équipes soignantes.

4. Définition de la cardiotoxicité des anthracyclines

● **Valeur de la fraction d'éjection**

Le patient aura une **évaluation précise de sa fraction d'éjection avant le début de la chimiothérapie aux anthracyclines**.

Lorsque la FEVG est > 50 %, la cardiotoxicité est définie lorsque la FEVG est abaissée de 10 % (en valeur absolue) par rapport à la fraction d'éjection de base. Cette cardiotoxicité sera également affirmée si la fraction d'éjection constatée est < 50 % ou si la fraction d'éjection est abaissée de plus de 20 % (en valeur absolue), quelle que soit la valeur finale de la FEVG, ou encore si la fraction d'éjection est < 45 %.

Cette fraction d'éjection, s'il s'agit d'un paramètre essentiel, pèche souvent par son imprécision ; on connaît la variabilité inter- et intraobservateur évaluée à 7 %. **Cette mesure doit donc être réalisée avec le plus grand soin**, sur du matériel performant muni de la seconde harmonique, **et au mieux répétée par le même opérateur**. En cas de doute ou de mauvaise échogénéricité, on pourra avoir recours dans un 2^e temps soit à l'utilisation d'agent de contraste ventriculaire gauche permettant une meilleure définition des bords endocardiques, soit à une IRM cardiaque de référence.

Si l'évaluation de la fraction d'éjection est un élément déterminant, d'autres anomalies peuvent faire espérer un dépistage plus précoce de la dysfonction ventriculaire gauche.

REVUES GÉNÉRALES

Cancérologie

● La dysfonction diastolique

Plusieurs travaux ont mis en évidence l'apparition d'**anomalies précoces de la fonction diastolique** pour des doses cumulées de l'ordre de 250 mg/m² : un temps de relaxation isovolémique allongé, une diminution de l'onde E et du rapport E/A. Ces paramètres sont souvent plus précoces que l'abaissement de la fraction d'éjection et devraient être surveillés au même titre que la fraction d'éjection [10].

● La variation de l'index de Tei

C'est un indice probablement sous-utilisé en pratique courante, index de performance systolo-diastolique, simple à mesurer. Ce paramètre est modifié chez des patients sous anthracyclines pour une dose cumulée de 225 mg/m². Dans l'étude de Dodos [11], si la fraction d'éjection est altérée dans 17,7 % des cas, une diminution du rapport E/A est présente dans 55 % des cas, et l'index de Tei apparaît comme un paramètre très précocement altéré (dès le 1^{er} mois) chez 79 % des patients.

● Surveillance de la fraction d'éjection

La variation de la fraction d'éjection entre les deux premières cures semble être un marqueur prédictif de l'altération de la fonction ventriculaire gauche, et donc la recherche d'une modification de la FE entre les 2 premières cures apparaît importante à effectuer. Une diminution de plus de 5 % pourrait permettre de dépister les patients susceptibles de présenter une dysfonction ventriculaire gauche, avec une valeur prédictive négative de 96 % selon l'article de Belham [12]. L'indice de Tei est également précocement modifié.

L'imagerie de déformation ou "*strain imaging*" semble prometteuse dans le dépistage précoce [13] et justifie des études complémentaires pour être validées.

Dans une étude récente [14], les auteurs ont comparé la pertinence du DTI, des

biomarqueurs de l'imagerie de déformation et de l'IRM dans le dépistage précoce de la cardiotoxicité de la chimiothérapie, chez des patientes traitées par trastuzumab. Sur une population de 42 patientes, 10 soit 25 % ont présenté une cardiotoxicité lors du suivi sur deux ans. Les marqueurs biologiques ne se sont pas modifiés lors du suivi. Par contre, l'amplitude de l'onde S' à l'anneau, le *strain* radial et longitudinal étaient abaissés de façon significative et de façon précoce dans les 3 mois de suivi. La fraction d'éjection, quant à elle, ne s'est abaissée qu'après 6 mois de traitement, chez les patients ayant développé une cardiotoxicité, entraînant un arrêt du traitement. Tous ces patients présentaient un rehaussement tardif en IRM, situé en medio-myocardique. L'onde S' à l'anneau et le *strain* longitudinal semblent donc "sensibles" dans le diagnostic précoce, et cela justifierait un examen de référence avant la chimiothérapie chez les patients à risque. Le *strain* global longitudinal bénéficie d'une très bonne reproductibilité, meilleure que celle de la fraction d'éjection et de l'onde S' à l'anneau.

L'IRM, en cas de doute, paraît très contributive par la mise en évidence d'un rehaussement tardif au sein du myocarde (**fig. 1**).

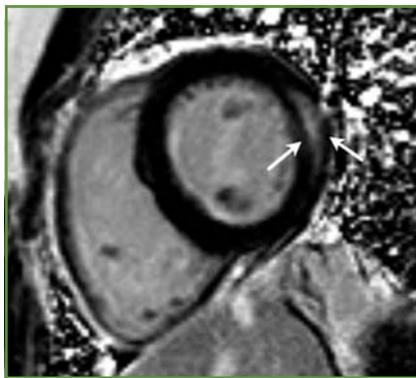


FIG. 1: IRM avec imagerie de perfusion chez une patiente traitée par trastuzumab ; présence de rehaussement tardif dans la portion médio-myocardique de la paroi latérale (flèches). (D'après Fallah-Rad [14].

Ces nouvelles techniques ne font pas encore partie des recommandations de surveillance des patients sous chimiothérapie.

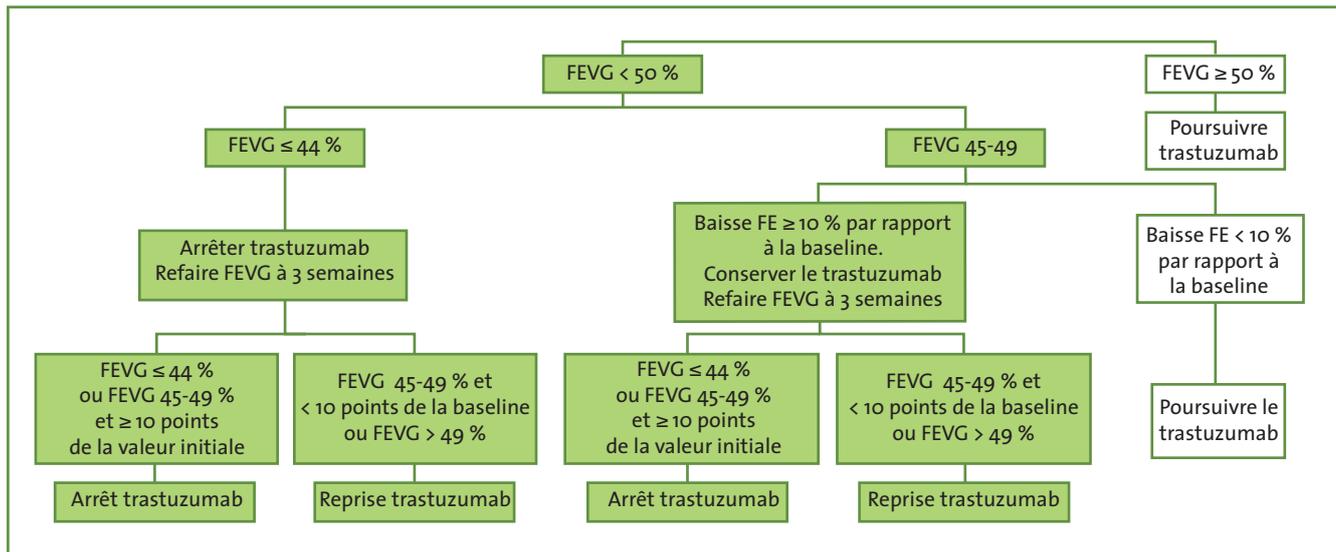
La répétition de la mesure de la fraction d'éjection au cours du traitement par les anthracyclines repose sur des recommandations [8, 9] permettant une surveillance adaptée de ces patients. Une dysfonction ventriculaire gauche attestée par la combinaison d'une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 50 % et une diminution d'au moins 10 % de la valeur de la fraction d'éjection par rapport à la valeur initiale doivent entraîner une prise en charge cardiologique et une révision du traitement anticancéreux en cours.

En résumé :

- Tout patient doit bénéficier d'une évaluation échographique de la fraction d'éjection avant chimiothérapie par anthracyclines ou avant la dose de 100 g/m².
- Les patients présentant une fraction d'éjection comprise entre 30 et 50 % doivent bénéficier d'un contrôle échographique rapproché, à chaque cycle.
- En cas de fraction d'éjection > 50 %, une évaluation est recommandée après des doses cumulées de 250 à 300 mg/m², après des doses de 400 mg/m² chez les patients présentant des facteurs de risque et après des doses cumulées de 450 mg/m² en l'absence de facteurs de risque.
- Au-delà de ces doses, une évaluation cardiaque est nécessaire à chaque cycle.

5. Le cas particulier du trastuzumab (Herceptin)

La prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein a connu de réels progrès lors de la dernière décennie ; l'utilisation du trastuzumab a transformé le devenir des cancers du sein métastasés. C'est la seule molécule ayant fait ses preuves en termes de bénéfices de qua-



TABEAU II : Recommandations courantes de la surveillance de la fraction d'éjection chez les patients traités par trastuzumab. (D'après Jones [17]).

lité de vie et de survie. **Sa toxicité cardiaque est indiscutable d'autant qu'elle est associée à des anthracyclines** [15, 16]. Des recommandations récentes permettent de mieux déterminer la prise en charge et la surveillance échographique de ces patientes [17].

Ce traitement adjuvant est habituellement institué après le traitement par anthracyclines et fait l'objet de précautions d'utilisation en fonction de l'état de la fonction ventriculaire gauche [18]. Le protocole de surveillance échographique (**tableau II**) est amené à diminuer l'incidence de la survenue d'insuffisance cardiaque. La particularité de sa toxicité est d'être réversible à l'arrêt du traitement. La durée moyenne de récupération est de 1 à 2 mois [19]. Un âge > 50 ans, une HTA, une prescription d'anthracyclines préalable et une altération modérée de la fraction d'éjection entre 50 et 54 % sont autant de facteurs favorisants.

L'évaluation de la fonction ventriculaire gauche avant mise sous trastuzumab doit donc être précise. **La fraction d'éjection échographique doit être supérieure à 55 % pour autoriser le trai-**

tement et doit donc être réalisée avant de débiter la chimiothérapie par le trastuzumab. Dans le cas contraire, le traitement n'est pas indiqué, mais le poids de cette décision doit être mis en balance avec le bénéfice escompté. **Un avis cardiologique est souhaitable avec mise sous IEC en cas d'altération modérée de la fraction d'éjection.** Le traitement doit être interrompu en cas d'apparition d'une dysfonction ventriculaire gauche symptomatique ou non, définie par une fraction d'éjection < 40 %. Les IEC doivent être introduits et une nouvelle étude de la fraction d'éjection doit être réalisée après 6 à 8 semaines de traitement par les IEC. Le trastuzumab peut être réintroduit en cas de normalisation de la fraction d'éjection [17]. Enfin, un traitement par les IEC doit être débuté chez les patientes asymptomatiques dont la FEVG est diminuée de plus de 10 unités.

Il est recommandé de débiter la chimiothérapie par une échographie et de renouveler celle-ci au 4^e et au 8^e mois après le début du traitement et 12 mois après ; **le nombre minimum d'évaluations de la fraction d'éjection est donc de 4, en absence d'autre élément cli-**

nique additionnel. Nous avons vu par ailleurs l'intérêt d'y associer de nouvelles techniques tel le *strain* et, en cas de doute, de contrôler l'existence d'un rehaussement tardif en IRM [14].

6. Les biomarqueurs

Certaines études se sont intéressées au dosage des biomarqueurs dans le dépistage précoce de la cardiotoxicité de la chimiothérapie [20].

Les patients sans augmentation ni précoce, ni tardive de la troponine I (normale considérée 0,08 ng/mL) ne développent pas de dysfonction ventriculaire gauche. A l'inverse, on retrouve une incidence plus grande d'événements, en termes de dysfonction ventriculaire gauche, chez les patients avec troponine augmentée, et tout particulièrement chez ceux présentant une augmentation anormale, de la troponine I. Cette surveillance biologique permettrait une stratification du risque de décompensation cardiaque en ciblant les patients à risque et justifierait un contrôle rapproché de la fraction d'éjection. Cette augmentation anormale de la troponine peut être un élément déterminant dans

REVUES GÉNÉRALES

Cancérologie

la mise en place d'un traitement par les IEC [21].

D'autres travaux se sont intéressés à l'augmentation du BNP dans le monitoring de la dysfonction ventriculaire gauche sous anthracyclines [22].

Il est cependant important de préciser que l'absence d'augmentation des biomarqueurs ne peut à elle seule éliminer une atteinte myocardique [14].

7. Le traitement

Les recommandations habituellement appliquées à l'insuffisance cardiaque sont également valides dans la dysfonction liée à une cardiotoxicité de la chimiothérapie.

Le rôle des IEC a été largement souligné [21]. Ce traitement devrait être institué au moindre doute, d'autant plus qu'il existe une augmentation de la tropo-
nine, avant même la baisse de la fraction d'éjection, et cela d'autant que les sujets sont à risque. En ce qui concerne **les bêtabloquants**, le carvedilol semble particulièrement bien adapté en raison de ses propriétés antioxydantes. La **resynchronisation** pourrait trouver sa place en cas de dysfonction myocardique avancée, irréversible et résistante aux traitements conventionnels.

[L'ischémie myocardique

La douleur thoracique est un événement fréquent chez les patients cancéreux. La radiothérapie peut également être à l'origine de complications ischémiques, le cumul chimiothérapie et radiothérapie étant associé à un risque accru de coronaropathies.

Parmi les antimétabolites, le plus utilisé et le plus connu pour ses conséquences ischémiques est le **5 fluoro-uracil**. Il provoque le plus souvent des douleurs angineuses et, dans de rares cas, des infarctus, des arythmies et de la défaillance cardiaque. L'incidence de ces manifes-

Chimiothérapies	Incidence (%)	Fréquence d'utilisation
Antimétabolites		
Capecitabine (Xeloda)	3-9	+++
Fluoro-uracil (Adrucil)	1-68*	+++
Antimicrotubule		
Paclitaxel (Taxol)	< 1-5	+++
Docetaxel (Taxotere)	1,7	++
Anticorps antimonoclonal		
Bevacizumab (Avastin)	0,6-1,5	++
Inhibiteurs de l'EGF		
Erlotinib (Tarceva)	2,3	+++
Sorafenib (Nexavar)	2,7-3	+++

TABLEAU III: Liste des agents susceptibles d'entraîner une ischémie myocardique et la fréquence de leur utilisation. (D'après Yeh [1]).

tations est variable dans la littérature, allant de 1 à 68 % (**tableau III**). Les manifestations angineuses surviennent rapidement, dans les 48 heures suivant le traitement. Des modifications électriques sont présentes dans 68 % des cas, mais une augmentation de la sérologie n'est retrouvée que chez 43 % des patients. La mortalité secondaire à ces effets toxiques est également variablement et comprise entre 2 et 13 %. Les facteurs de risque sont actuellement bien reconnus : fortes doses (> 800 mg/m²) et perfusion continue (7,6 % vs 2,6 % en cas de bolus).

La physiopathologie reste mal connue. Un vasospasme est l'explication la plus fréquemment rapportée sans que les produits antispasmes aient prouvé leur efficacité. Plusieurs modèles animaux plaident pour un effet d'apoptose cellulaire avec des lésions inflammatoires évoquant une myocardite toxique.

Chimiothérapies	Incidence (%)	Fréquence d'utilisation
Anticorps antimonoclonal		
Bevacizumab (Avastin)	4-35	++
Inhibiteurs de l'EGF		
Sorafenib (Nexavar)	17-43	+++
Sunitinib (Sutent)	5-47	+++

TABLEAU IV: Liste des agents antimétabolites se compliquant d'HTA, incidence et fréquence d'utilisation. (D'après Yeh [1]).

[Hypertension artérielle

L'HTA est la complication très souvent rapportée dans les registres de surveillance des patients cancéreux. Le **tableau IV** résume les agents les plus souvent utilisés et susceptibles d'induire une HTA.

Pour le **sorafenib**, le taux d'HTA rapporté est de 17 à 43 %. Une HTA de grade III à IV survient dans 38 % des cas. Dans une récente méta-analyse [23], le taux d'HTA est de 23 %, et des HTA de grade 3 à 4 de 2 à 30,7 %. La survenue d'HTA avec le **sunitinib** est de l'ordre de 5 à 24 %, et 2 à 8 % pour les HTA de grade 3.

L'HTA survient assez précocement, dans le mois qui suit le début du traitement. Le traitement ira de façon privilégiée aux IEC étant donné leur intérêt dans la gestion de la dysfonction ventriculaire gauche potentielle.

Les complications thrombo-emboliques

Le cancer est reconnu comme pouvant induire des complications thrombo-emboliques ; une thrombose veineuse profonde, sans autre cause évidente, doit faire rechercher un cancer profond. Le risque de thrombose est d'autant plus élevé qu'il existe une extension secondaire cancéreuse. L'utilisation d'un cathéter central, associée à des facteurs de comorbidités tels que l'immobilisation, la défaillance cardiaque, la fibrillation atriale, la déshydratation multiplie les risques. Le **tableau V** présente les principales drogues susceptibles de provoquer des accidents thrombo-emboliques.

Le thalidomide est particulièrement thrombogénique lorsqu'il est associé à la doxorubicine et en l'absence d'un traitement anticoagulant ; il est recommandé de façon systématique en cas de telles associations [24].

Les complications rythmiques

La thalidomide et le paclitaxel peuvent être à l'origine d'une bradycardie avec des fréquences cardiaques < 50 bpm chez des patients restant asymptomatiques, sans qu'on en connaisse la cause exacte. Certains produits (arsenic trioxide, vorinostat, dasatinib lapatinib tasigna)

POINTS FORTS

- ➔ Les anthracyclines peuvent être à l'origine de cardiomyopathie irréversible.
- ➔ La cardiotoxicité est liée à la dose cumulée de doxorubicine et est présente jusqu'à 30 % des cas lorsque celle-ci est supérieure à 400 mg/m².
- ➔ Le trastuzumab est une molécule essentielle dans la survie des cancers du sein métastasés, mais s'associe à un fort taux de cardiotoxicité.
- ➔ L'association adriamycine/trastuzumab est particulièrement à risque et justifie une surveillance échographique régulière.
- ➔ La cardiotoxicité se définit par un abaissement de la fraction d'éjection de 10 % par rapport à la fraction d'éjection de base, une fraction d'éjection < 50 %, une fraction d'éjection abaissée de plus de 20 % quelle que soit la valeur initiale ou encore quand la fraction d'éjection est < 45 %.
- ➔ Les anthracyclines et le trastuzumab font l'objet de recommandations d'ordre cardiologiques pour monitorer le suivi des patients.
- ➔ De nouvelles modalités d'imagerie (*strain*) et les biomarqueurs peuvent faire suspecter la dysfonction ventriculaire gauche avant la baisse de la fraction d'éjection ; la modification du traitement anticancéreux et l'introduction précoce des IEC sont alors nécessaires.

peuvent s'accompagner d'un allongement du QT. Le diagnostic repose sur l'ECG avec un intervalle QT > 450 ms. L'augmentation de l'intervalle QT de plus de 60 ms après l'administration de tels produits ou un QT basal > 500 ms sont susceptibles d'entraîner des arythmies sévères d'autant qu'il existe des facteurs associés incluant le sexe féminin, l'âge, des anomalies électrolytiques, une cardiopathie ischémique.

Conclusion

Les traitements anticancéreux sont devenus très performants et bénéficient de progrès et de protocoles variés. Le cardiologue est concerné par leur caractère potentiellement cardiotoxique. Il a donc sa place dans la surveillance de ces patients.

L'échocardiographie est le moyen de surveillance le plus disponible et le plus performant. Son rôle sera d'autant plus important que le patient aura des anthracyclines. La surveillance, au cours et au décours du traitement, apparaît essentielle pour dépister précocement une dysfonction ventriculaire gauche, d'autant que les doses cumulées sont importantes et qu'il existe des facteurs favorisants. Le couple anthracycline/trastuzumab est particulièrement à risque et nécessite une prise en charge régulière échographique et biologique à la recherche d'une augmentation des biomarqueurs. L'imagerie de déformation est une technique très prometteuse dans le dépistage précoce

Chimiothérapies	Incidence (%)	Fréquence d'utilisation
Agents alkylants Cisplatine (Platinol-AQ)	8,5	+++
Inhibiteurs de l'angiogenèse Lenalidomide (Revlimid) Thalidomide (Thalomid)	3-75* 1-58*	+ +
Inhibiteurs des histones déacetylases Vorinostat (Zolinza)	4,7-8	+
Inhibiteurs de l'EGF Erlotinib (Tarceva)	3,9-11	+++

TABLEAU V : Liste des agents antimétaboliques et complications thrombo-emboliques ; incidence des complications et fréquence d'utilisation (D'après Yeh [1]).

REVUES GÉNÉRALES

Cancérologie

en particulier chez les patients à risque, d'autant que la reproductibilité est très bonne, meilleure que celle de la fraction d'éjection.

Le traitement par IEC est adapté en cas de dysfonction ainsi qu'une reconsidération des intervenants dans la séquence du traitement. Des protocoles de surveillance de la fraction d'éjection sont dorénavant disponibles et ces recommandations permettent une prise en charge optimisée des patients. Il est probable que ces recommandations seront modifiées après validation de nouvelles techniques d'imagerie de déformation pour un dépistage précoce.

Bibliographie

1. YEH ET, BICKFORD C. Cardiovascular complications of cancer therapy. *JACC*, 2009; 53: 2231-2247.
2. SWAIN SM, WALEY FS, EWER MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*, 2003; 97: 2869-2879.
3. PAI VB, NAHATA MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf*, 2000; 22: 263-302.
4. SEIDMAN A, HUDIS C, PIERRI MK *et al.* Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*, 2002; 20: 1215-1221.
5. TRIPATHY D, SLAMON DJ, COBLEIGH M *et al.* Safety of treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab beyond disease progression. *J Clin Oncol*, 2004; 22: 1063-1070.
6. SEIDMAN A, HUDIS C, PIERRI MK *et al.* Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*, 2002; 20: 1215-1221.
7. CHU TF, RUPNICK MA, KERKELA R *et al.* Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet*, 2007; 370: 2011-2019.
8. COHEN A, ABERGEL E, BLANCHARD B *et al.* Recommendations of the French Society of Cardiology concerning indications for doppler echocardiography. *Arch Mal Cœur Vaiss*, 2003; 96: 223-263.
9. STEINHERZ LJ, GRAHAM T, HURWITZ R *et al.* Guidelines for cardiac monitoring of children during and after anthracycline therapy: report of the Cardiology Committee of the Childrens Cancer Study Group. *Pediatrics*, 1992; 89: 942-949.
10. TJEERDSMA G, MEINARDI MT, VAN DER GRAAF WT *et al.* Early detection of anthracycline induced cardiotoxicity in asymptomatic patients with normal left ventricular systolic function: autonomic versus echocardiographic variables. *Heart*, 1999; 81: 419-423.
11. DODOS F, HALBSGUTH T, ERDMANN E *et al.* Usefulness of myocardial performance index and biochemical markers for early detection of anthracycline induced cardiotoxicity in adults. *Clin Res Cardiol*, 2008; 97: 318-326.
12. BELHAM M, KRUGER A, MEPHAM S *et al.* Monitoring left ventricular function in adults receiving anthracycline containing chemotherapy. *Eur J Heart Fail*, 2007; 9: 409-414.
13. JURCUT R, WILDIERS H, GANAME J *et al.* Strain rate imaging detects early cardiac effects of pegylated liposomal doxorubicin as adjuvant therapy in elderly patients with breast cancer. *JASE*, 2008; 21: 1283-1290.
14. FALLAH-RAD, WALKER J, WASSEF A *et al.* The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II – positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. *JACC*, 2011; 57: 2263-2270.
15. SUTER TM, PROCTER M, VAN VELDHIJSEN DJ *et al.* Trastuzumab associated cardiac adverse effects in the Herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol*, 2007; 25: 3859-3865.
16. SUTER TM, COOK BRUNS N, BARTON C. Cardiotoxicity associated with trastuzumab (Herceptin) therapy in the treatment of metastatic breast cancer. *Breast*, 2004; 13: 173-183.
17. JONES AL, BARLOW M, BARRETT LEE PJ *et al.* Management of cardiac health in trastuzumab treated patients with breast cancer: updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. *Br J Cancer*, 2009; 100: 684-692.
18. PICCART-GEHBART MJ, PROCTER M, LEYLAND JONES B *et al.* Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *NEJM*, 2005; 353: 1659-1672.
19. EWER SM, TAN CHIU E. Reversibility of trastuzumab cardiotoxicity: is the concept alive and well? *J Clin Oncol*, 2007; 25: 5532-5533.
20. CARDINALE D, SANDRI MT, COLOMBO A *et al.* Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high dose chemotherapy. *Circulation*, 2004; 109: 2749-2754.
21. CARDINALE D, COLOMBO A, SANDRI MT *et al.* Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*, 2006; 114: 2474-2481.
22. DAUGAARD G, LASSEN U, BIE P *et al.* Natriuretic peptides in the monitoring of anthracyclines induced reduction in LV ejection fraction. *EJHF*, 2005; 7: 87-93.
23. WU S, CHEN JJ, KUDELKA A *et al.* Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*, 2008; 9: 117-123.
24. KEARON C, KAHN SR, AGNELLI G *et al.* Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American college of Chest physicians evidence based clinical practice guidelines. *Chest*, 2008; 133: 454S-545 S.

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

Dilatation de l'aorte ascendante : quand faut-il opérer ?

RÉSUMÉ : Les anévrismes de l'aorte ascendante sont divisés en deux entités distinctes selon l'étiologie et la prise en charge chirurgicale : les anévrismes de la racine de l'aorte affectant la première partie de l'aorte ascendante incluant sinus de Valsalva et les anévrismes aortiques supra-avalvulaires où les sinus de Valsalva sont de diamètre normal.

En absence de traitement chirurgical, le risque de ces anévrismes est la dissection aortique ou la rupture surtout lorsque le diamètre dépasse 50 mm. Les examens clés pour évaluer le diamètre de l'aorte ascendante et sa progression dans le temps sont l'échocardiographie et le scanner thoracique (CT) spiralé.

Le traitement médical par bêtabloquants et un suivi par échocardiographie sont recommandés pour les patients asymptomatiques. Le traitement chirurgical des anévrismes supra-avalvulaires consiste au remplacement de l'aorte par un tube supracoronaire, alors que les anévrismes de la racine de l'aorte peuvent nécessiter en plus un geste sur la valve aortique.



→ **N. AL-ATTAR, P. NATAF**
Service de Chirurgie Cardiaque,
Hôpital Bichat,
PARIS.

La maladie annulo-ectasiant est un groupe de pathologies d'expression phénotypique proche associant anévrisme de la racine aortique et dilatation de l'anneau aortique. Son incidence est estimée à 4,5 cas pour 100 000 [1-3]. Elle est la 13^e cause de mortalité dans les pays occidentaux [1, 2]. Les anévrismes de l'aorte ascendante sont divisés en deux entités distinctes selon l'étiologie et la prise en charge chirurgicale (**tableau I**).

La stratégie opératoire consiste à intervenir avant que n'apparaissent les complications de cette dilatation anévrysmale. Si la taille de l'anévrisme constitue le principal élément à prendre en compte au moment de poser l'indication opératoire, d'autres éléments, tels que l'étiologie sous-jacente, l'âge du patient, l'insuffisance aortique associée, la vitesse de croissance de l'anévrisme et le caractère bi- ou tricuspide de la valve aortique doivent être appréciés.

Etiologie

Les anévrismes aortiques sont des anévrismes dégénératifs. La lésion histologique la plus fréquente est la nécrose média-kystique. Elle associe, au niveau de la média, une perte de cellules musculaires lisses, une fragmentation et une diminution des fibres élastiques et enfin l'accumulation d'une substance amorphe basophile donnant l'aspect pseudokystique. Les anévrismes de la racine aortique (des maladies aortiques annulo-ectasiantes) peuvent être idiopathiques ou associés aux maladies du tissu conjonctif comme le syndrome de Marfan, le syndrome d'Ehler-Danlos ou les bicuspidies valvulaires [1, 3]. 20 % des patients atteints de syndrome de Marfan seront opérés pour un anévrisme de la racine aortique [4]. Une association 10 fois plus que la population normale est établie entre la bicuspidie valvulaire aortique et la dissection aortique [1, 5].

REVUES GÉNÉRALES

Chirurgie

	Anévrismes de la racine de l'aorte	Anévrismes aortiques supra- valvulaires
Site	Partie initiale de l'aorte ascendante qui comprend les sinus de Valsalva	L'aorte ascendante au-dessus du sinus de Valsalva jusqu'au tronc brachio-céphalique
		
Sexe	1/1	3 hommes/1 femme
Age moyen	30-50 ans	59-69 ans
Prévalence	Plus fréquents	Moins fréquents
Etiologie	Idiopathique ou maladie du tissu conjonctif	Dégénérative

TABLEAU I.

D'autres étiologies sont rares comme : les dissections chroniques de l'aorte ascendantes, pseudoxanthome élastique, syndrome de Turner, formation anévrismale suite à une infection bactérienne de la paroi de l'aorte ascendante, syphilis, aortites rhumatismales : polychondrite atrophiante, spondylarthrite ankylosante, artérites : la maladie de Takayashu, les artérites à cellules géantes, la maladie de Behçet, pseudo-anévrisme de l'aorte ascendante après un traumatisme ou une infection aortique ou sur le site de canulation aortique.

L'histoire naturelle de l'anévrisme de l'aorte ascendante

L'évolution dépend de la position anatomique et de l'étiologie. Les anévrismes de l'aorte ascendante ont une croissance

moyenne de 1-4 mm par année. Cette vitesse est plus importante pour les valves bicuspidées ou pour le syndrome de Marfan. Par ailleurs, il y a une accélération dans des diamètres plus grands. L'incidence de dissection ou de rupture de l'anévrisme augmente avec sa taille [3, 6]. La loi de Laplace indique que plus le diamètre de l'anévrisme augmente, plus la tension sur la paroi s'accroît, amenant à une dilatation de l'aorte. Dans le développement de la maladie aortique, des modèles d'anévrismes indiquent que l'hémodynamique et la mécanique de paroi jouent un rôle aussi important. Ainsi, l'énergie cinétique produite au cours de la turbulence a un effet important sur la répartition de la pression sur la paroi anévrismale et active les éléments figurés du sang [7]. Elle est considérée comme un facteur important dans la dilatation de l'anévrisme et sa rupture [8].

Les modifications rhéologiques des régimes de flux et les effets vortex contribuent probablement à la progression des anévrismes. Ces modifications rhéologiques sont différentes de ce qui est observé chez le sujet normal et peuvent être analysées en IRM [9]. D'autres facteurs prédictifs de la dilatation progressive ont été montrés comme le tabagisme, la pression artérielle diastolique, l'insuffisance rénale, le sexe masculin et les dégénérescences fibrocalciques de la valve aortique.

Le suivi des malades montre que l'anévrisme de l'aorte ascendante est à haut risque de complications graves quand son diamètre atteint 60 mm. En effet, 46 % des malades porteurs d'un anévrisme supérieur à 60 mm mourront dans les 5 ans d'une des complications suivantes :

- la rupture : son taux annuel est de 3,6 % avec un taux de décès très élevé (50 à 95 %),
- la dissection : il s'agit d'une déchirure intimale entraînant un clivage longitudinal de l'aorte au niveau de la média. Son taux annuel est de 3,7 % avec un taux de mortalité également très important,
- l'insuffisance aortique : elle est due à une faute de coaptation des feuilles valvulaires aortiques.

Présentation clinique

Les anévrismes de l'aorte ascendante restent asymptomatiques pendant une longue période. Le diagnostic est souvent fait sur une radio de thorax ou d'autres examens d'imagerie, comme l'échocardiographie effectuée pour une autre pathologie cardiaque, ou pratiqués de façon systématique dans un contexte familial tel que la maladie de Marfan. L'apparence de symptômes aigus en forme de douleur déchirante est fortement suggestive d'une rupture imminente, ou d'une dissection. La douleur est présente dans 75 % des cas de complications. Elle peut être précordiale ou aussi se situer dans le dos. Une douleur chronique peut résulter de la compression

du sternum et est le premier symptôme chez 25-75 % des patients. Des symptômes dus à la pression de l'aorte contre des structures adjacentes peuvent donner des symptômes divers (**tableau II**).

Symptôme	Cause
Toux	Compression trachéale
Hémoptysie	Erosion bronchique
Dysphagie	Compression de l'œsophage
Dysphonie	Compression du nerf laryngé récurrent gauche
Syndrome de la veine cave supérieure	Compression de la veine cave supérieure ou l'oreillette droite

TABLEAU II : Symptômes dus à la pression de l'aorte contre des structures adjacentes.

L'examen physique est peu spécifique. L'insuffisance aortique peut donner un souffle diastolique, ou des symptômes d'insuffisance cardiaque. L'examen physique chez le patient avec un anévrisme de la racine aortique varie en fonction de l'étiologie. Les patients atteints du syndrome de Marfan ont des caractéristiques particulières [4] (**tableau III**).

Examen	Signes
Radiographie de thorax	<ul style="list-style-type: none"> ● Contour convexe du médiastin supérieur droit ● Perte de l'espace rétrosternal
Echocardiographie	<ul style="list-style-type: none"> ● Aorte ascendante dilatée ● Insuffisance aortique
Scanner thoracique avec injection de produit de contraste	<ul style="list-style-type: none"> ● Aorte ascendante dilatée ● Limites de l'anévrisme ● Dissection
Imagerie par résonance magnétique (IRM)	<ul style="list-style-type: none"> ● Aorte ascendante dilatée ● Limites de l'anévrisme ● Evaluation de la perfusion cardiaque et la fonction myocardique
Angiographie	<ul style="list-style-type: none"> ● Relation de l'anévrisme aux troncs supra-aortiques ● Coronarographie

TABLEAU III : Examens complémentaires.

Traitement médical

Tous les facteurs de risque cardiovasculaires doivent être contrôlés.

Un traitement par bêtabloquants avec un suivi par échocardiographie biannuel est

recommandé chez les patients asymptomatiques. Les bêtabloquants diminuent la pression artérielle moyenne appliquée sur la paroi aortique, notamment au cours des efforts. Ils ont démontré un

effet ralentisseur sur la dilatation de la racine aortique et améliorent la survie chez les patients ayant le syndrome de Marfan [1, 4]. Même si cet effet n'est pas établi pour les anévrismes de l'aorte ascendante d'autres étiologies, comme les bicuspidies, ce traitement est recommandé par la plupart des auteurs dans tous les cas [7].

Plus récemment, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (notamment le losartan et l'irbésartan) ont montré un effet ralentisseur sur la dilatation de la racine aortique chez une population pédiatrique atteinte du syndrome de Marfan [8]. Chez ces patients ou d'autres

syndromes familiaux, le dépistage de la famille est nécessaire.

Stratégie chirurgicale

L'intervention chirurgicale est indiquée en urgence en cas de dissection aiguë de l'aorte ascendante ou de rupture dans le péricarde (tamponnade aiguë). La chirurgie électorale de l'aorte ascendante est associée à taux de mortalité considérablement plus faible (5 %) qu'une intervention d'urgence.

Un facteur essentiel dans la décision d'opérer est l'évolutivité du diamètre maximum de l'ectasie imposant plusieurs contrôles par l'imagerie cherchant à mettre en évidence dans un délai déterminé une augmentation substantielle de ce diamètre. Prenant en compte l'histoire naturelle des anévrismes de l'aorte ascendante, la chirurgie semble appropriée lorsque le diamètre maximal atteint 5-5,5 cm, en fonction de l'étiologie [9, 10].

Des symptômes dus à une insuffisance ou une sténose valvulaire aortique peuvent être la première indication pour l'intervention. Lors de la chirurgie valvulaire, une décision doit être prise en ce qui concerne une dilatation modérée de l'aorte. Des dissections ou des ruptures ont été rapportées avec des diamètres < 5,0 cm dans plusieurs cas, et un taux d'accroissement de la dilatation anévrysmale > 5 % par an augmente le risque de complications de 4,1 fois. D'autres facteurs de risque pour la dissection aortique dans le syndrome de Marfan sont des antécédents familiaux de dissection et un ratio entre le diamètre observé et le diamètre prédit supérieur à 1,3.

Recommandations des Sociétés savantes

Les recommandations de la SFC, la Société Européenne de Cardiologie (ESC) et celles de l'*American College of Cardiology* et

REVUES GÉNÉRALES

Chirurgie

	Syndrome de Marfan	Bicuspidie	Autres
SFC 2005	> 50 mm	> 50 mm	≥ 50-55 mm indexé à la SC
ACC/AHA 2006	≥ 45 mm	● ≥ 50 mm ou augmentation ≥ 0,5 cm/an ● ≥ 45 mm si RVA associé	● ≥ 50 mm ● ≥ 45 mm ou augmentation ≥ 0,5 cm/an si centre expert
ESC 2007	≥ 45 mm	≥ 50 mm	≥ 55 mm

TABLEAU IV : Résumé des recommandations françaises, européennes et américaines pour l'indication opératoire des anévrysmes de l'aorte.

l'American Heart Association sont comparées dans le **tableau IV** [11]. Le risque de complications pariétales aortiques est aussi plus élevé lorsque le diamètre aortique augmente rapidement au cours du suivi ou en présence d'une histoire familiale de dissection aortique [12, 13].

Techniques chirurgicales

Les interventions sur l'aorte thoracique ascendante se font par sternotomie sous circulation extracorporelle (CEC) permettant l'arrêt cardiaque. La chirurgie d'un anévrysme isolé de l'aorte ascendante consiste à implanter une prothèse en position supracoronaire (**fig. 1**).

En présence d'un anévrysme de la racine aortique avec dilation de l'anneau valvulaire et de la portion sinusale, la dilatation de la ligne sinotubulaire avec écartement des commissures valvulaires aortiques provoque une insuffisance aortique centrale par impossibilité de coaptation des valvules. La présence d'une valvulopathie impose généralement le remplacement de la racine aortique avec la valve par une prothèse valvée, la valve étant mécanique ou biologique (procédure de Bentall, **fig. 2**), ou par homogreffe. Chez les patients jeunes, l'opération de Ross qui consiste en le transfert de la valve pulmonaire en position aortique avec reconstruction de la sortie du ventricule droit par un

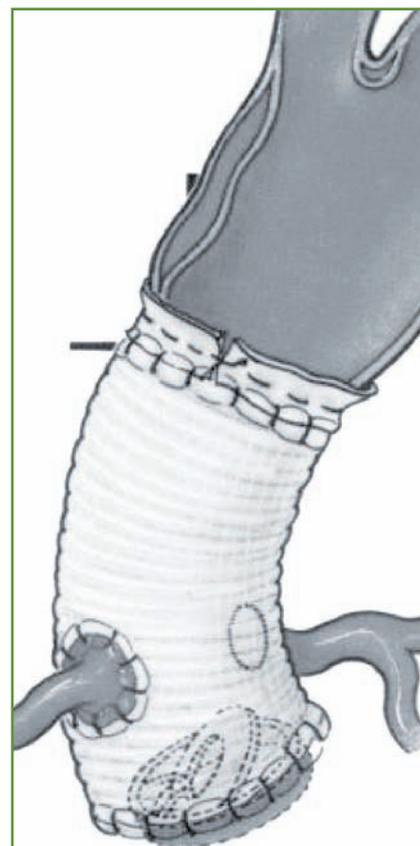


FIG. 2 : Intervention de Bentall avec réimplantation des artères coronaires.

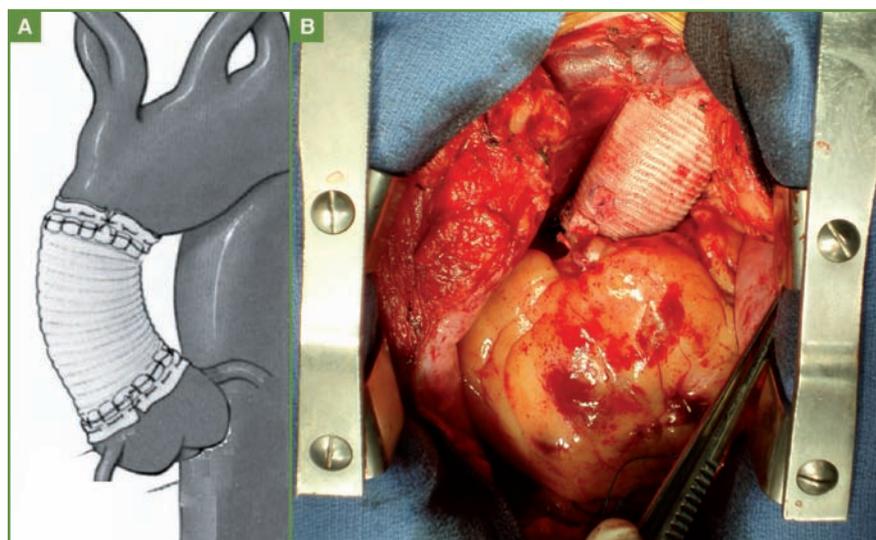


FIG. 1 : Remplacement de l'aorte supracoronaire par tube prothétique en dacron. **A :** représentation schématique. **B :** vue opératoire.

conduit biologique avec valvule peut être proposée.

Si la valve aortique est normale, il est possible de remplacer la racine aortique en conservant la valve aortique native et de ne remplacer que les sinus dilatés et l'aorte ascendante. Si la valve aortique est intacte, il est possible d'envisager l'opération de Yacoub ou de David, avec sauvegarde de la valve avec réimplantation des ostia coronaires. Le principal avantage du remplacement de la racine en gardant la valve ou en transférant la valve pulmonaire est l'absence d'une anticoagulation à vie.

Conclusion

Lorsqu'une dilatation de l'aorte ascendante arrive au diamètre critique de

50-55 mm ou lorsqu'elle est évolutive, elle est à risque pour la dissection ou la rupture aortique. Les anévrismes supra-valvulaires sont traités par un remplacement de la portion ectasique par un tube en dacron en position supracoronaire. Les anévrismes de la racine aortique incluant les ostia coronaires nécessitent un remplacement par tube, la réimplantation des ostia coronaires ainsi qu'un geste sur la valve aortique, qui peut être préservée ou remplacée.

Bibliographie

1. ISSELBACHER EM. Thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Circulation*, 2005; 111: 816-828.
2. BICKERSTAFF LK, PAIROLERO PC, HOLLIER LH *et al.* Thoracic aortic aneurysms: a population-based study. *Surgery*, 1982; 92: 1103-1108.
3. COADY MA, RIZZO JA, GOLDSTEIN LJ *et al.* Elefteriades JA. Natural history, pathogenesis, and etiology of thoracic aortic aneurysms and dissections. *Cardiol Clin*, 1999; 17: 615-635.
4. JONDEAU G, BARTHELET M, BAUMANN C *et al.* Recommandations sur la prise en charge médicamenteuse des atteintes aortiques du syndrome de Marfan. *Arch Mal Cœur Vaiss*, 2006; 99: 540-546.
5. NISTRI S, BASSO C, MARZARI C *et al.* Frequency of bicuspid aortic valve in young male conscripts by echocardiogram. *Am J Cardiol*, 2005; 96: 718-721.
6. DAVIES RR, GOLDSTEIN LJ, COADY MA *et al.* Yearly rupture or dissection rates for thoracic aortic aneurysms: simple prediction

POINTS FORTS

- ➔ Le risque des anévrismes aortiques est la dissection aortique ou la rupture, surtout lorsque leur diamètre dépasse 50 mm.
- ➔ L'échocardiographie et le scanner thoracique (CT) spiralé sont les examens essentiels pour évaluer le diamètre de l'aorte ascendante et l'évolution temporelle.
- ➔ Les anévrismes supra-valvulaires sont traités par remplacement de l'aorte par un tube supracoronaire.
- ➔ Les anévrismes de la racine de l'aorte incluent les sinus de Valsalva et nécessitent un remplacement de l'aorte avec réimplantation des artères coronaires ± un remplacement valvulaire.

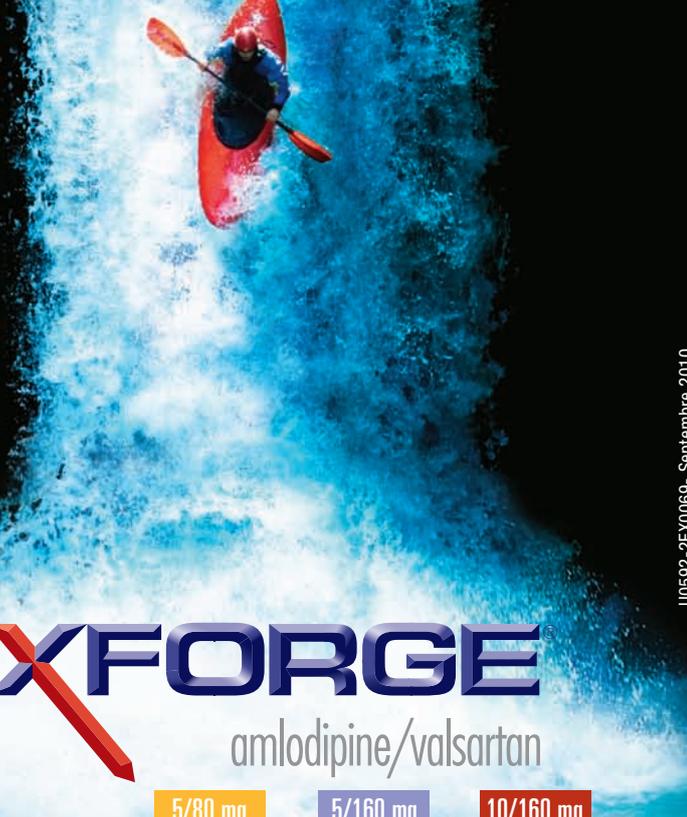
based on size. *Ann Thorac Surg*, 2002; 73: 17-27.

7. SHORES J, BERGER KR, MURPHY EA *et al.* Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*, 1994; 330: 1335-1341.
8. BROOKE BS, HABASHI JP, JUDGE DP *et al.* Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2787-2795.
9. IUNG B, GOHLKE-BARWOLF C, TORNOS P *et al.* for the Working Group on Valvular Heart Disease. Recommendations on the management of the asymptomatic patient with valvular heart disease. *Eur Heart J*, 2002; 23: 1252-1266.
10. BONOW RO, CARABELLO B, DE LEON AC *et al.* ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease. Executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on management of patients with valvular heart disease). *J Am Coll Cardiol*, 1998; 32: 1486-1488.
11. AL-ATTAR N, NATAF P. Aneurysms of the ascending thoracic aorta. *Presse Med*, 2010; 39: 26-33.
12. LEGGET M, UNGER T, O'SULLIVAN C *et al.* Aortic root complications in Marfan's syndrome identification of a lower risk group. *Heart*, 1996; 75: 389-395.
13. DEVEREUX R, ROMAN M. Aortic disease in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*, 1999; 340: 1358-1359.

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

1^{re} 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 m²) et patients sous dialyse. 2^{ème} et 3^{ème} 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⁺. 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⁺ 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^{er} trimestre de grossesse. Les ARA II sont contre-indiqués pendant les 2^{èmes} et 3^{èmes} 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^{èmes} et 3^{èmes} 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^{ème} 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. Séc. 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. Séc. 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. Séc. 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. Séc. 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. Séc. 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. Séc. 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."

ESV à l'effort : mise au point

RÉSUMÉ : La valeur pronostique d'ESV à l'effort n'est pas d'évaluation aisée. L'interprétation de la survenue d'ESV d'effort dépend de leurs caractéristiques propres mais surtout du contexte clinique, de l'indication de l'épreuve d'effort et de la présence ou non d'une cardiopathie.

Plusieurs études semblent montrer que la présence d'ESV fréquentes et répétitives survenant en récupération de l'effort est associée à une surmortalité. Cependant, le pronostic des patients dépend surtout de leur état cardiaque. Dans l'immense majorité des cas, il faudra prendre en charge les facteurs de risque classique chez les sujets sains et la cardiopathie sous-jacente lorsqu'elle existe.

En dehors des rares TV polymorphes catécholergiques, les ESV d'effort représentent un signal, pas une pathologie.



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

Les extrasystoles ventriculaires (ESV) peuvent constituer la gâchette qui va démarrer ou débiter une tachycardie ventriculaire (TV) ou une fibrillation ventriculaire (FV) pouvant entraîner la mort subite. Bien que la probabilité qu'une ESV donnée débute cette chaîne tragique soit numériquement très faible, les ESV ont mauvaise réputation, en particulier lorsqu'elles surviennent à l'effort. Pourtant, la valeur pronostique d'ESV à l'effort n'est pas totalement claire.

L'effort, par la stimulation sympathique qui lui est associée, peut faire apparaître ou majorer une extrasystolie ventriculaire soit en favorisant les post-dépolarisations dépendantes du calcium, soit en raison des variations de conduction dans un circuit de réentrée dépendant du système nerveux autonome (SNA). De ce point de vue, l'épreuve d'effort permet de démasquer une ESV qui serait inapparente au repos.

Cependant, l'évaluation de la valeur pronostique des ESV à l'effort est compliquée par un certain nombre de facteurs de confusion. En premier lieu, la stimulation sympathique peut aussi bien

majorer une ESV bénigne, comme par exemple une ESV infundibulaire sur cœur sain, qu'une ESV maligne. D'autre part, l'effort peut entraîner une ischémie myocardique qui peut elle-même être arythmogène et l'ESV ne sera alors qu'un marqueur de l'ischémie qui pourra être associée à un mauvais pronostic. Par ailleurs, chez l'insuffisant cardiaque, l'effort peut être associé à une augmentation des pressions de remplissage qui pourra, par le biais de l'étirement des fibres myocardiques, favoriser les ESV qui seront alors le reflet de la déchéance myocardique, facteur majeur de pronostic. Il sera donc particulièrement difficile de déterminer si la présence d'une ESV à l'effort est simplement le marqueur d'une atteinte cardiaque ou un réel facteur de mauvais pronostic.

Enfin, la signification d'une ESV à l'effort n'est pas forcément la même en fonction des situations cliniques dans lesquelles l'épreuve d'effort est réalisée. Ainsi, l'indication principale de l'épreuve d'effort étant la recherche d'ischémie myocardique, il y aura un biais de sélection majeur avec une sur-représentation de patients avec des facteurs de risque d'athérosclérose avec un

REVUES GÉNÉRALES

Rythmologie

risque que la valeur pronostique d'une ESV d'effort soit différente dans d'autres populations.

Pour ces raisons, nous proposons de faire le point sur la signification d'une ESV à l'effort en fonction de la raison clinique justifiant l'épreuve d'effort.

ESV lors d'une épreuve d'effort à la recherche d'une atteinte coronaire

L'épreuve d'effort est un outil diagnostique et pronostique important de la pathologie coronaire. La recherche d'une ischémie d'effort étant l'indication la plus fréquente de l'épreuve d'effort, il n'est pas surprenant que de grandes séries de patients soient disponibles. Les résultats des différentes études ne sont cependant pas toujours faciles à réconcilier.

Dans une cohorte de patients qui avaient une épreuve d'effort en raison de douleurs thoraciques publiée en 1983, la présence d'une ESV d'effort n'avait qu'une faible valeur prédictive d'atteinte coronaire et pas de valeur pronostique péjorative [1]. Dans une autre étude publiée la même année, la présence et la gravité d'une ESV au cours d'une épreuve d'effort réalisée en raison d'une suspicion d'ischémie myocardique étaient associées à la prévalence et à la sévérité de l'atteinte coronaire et d'une altération de la fonction systolique [2]. Cependant, dans cette étude, la présence d'une hyperexcitabilité ventriculaire à l'effort n'avait pas de valeur pronostique indépendante, ni chez les coronariens, ni chez les sujets indemnes d'atteinte coronaire [2]. L'ESV semble ici correspondre à un marqueur, et non un facteur pronostique.

Les choses sont cependant peut-être différentes lorsque l'on s'intéresse aux ESV fréquentes ou complexes. Dans une étude des vétérans, une ESV d'effort

était considérée complexe si elle représentait plus de 10 % des battements sur une période de 30 secondes ou en présence de salves de 3 ou plus complexes ventriculaires [3]. Dans cette série, une extrasystolie complexe était observée chez 7,4 % des sujets, était associée à une plus grande prévalence d'atteinte cardiaque et d'ischémie. Cependant, après ajustement sur ces variables de confusion, la présence d'une ESV complexe restait associée à une surmortalité cardiovasculaire [3].

Une autre grande étude avec les vétérans américains a été publiée en 2008 dans les prestigieuses *Archives of Internal Medicine* [4]. Une première information est particulièrement importante. En effet, près de la moitié (46 %) des patients avaient une ESV d'effort. La présence d'une ESV uniquement à l'effort (mais pas en récupération) n'était pas associée à une augmentation de la mortalité globale, que l'ESV soit rare ou fréquente. En revanche, une extrasystolie ventriculaire d'effort fréquente (définie ici comme supérieure à la médiane) était associée à un doublement de la mortalité uniquement cardiovasculaire [4]. Cette étude souligne et confirme surtout le fait que l'ESV survenant en récupération de l'effort a une valeur pronostique plus péjorative que l'absence d'ESV ou qu'une ESV survenant uniquement à l'effort (*Hazard Ratio* autour de 2 sur le modèle ajusté) [4].

Ainsi, une ESV d'effort n'était associée à une surmortalité que lorsqu'elle était associée à une ESV lors de la récupération. Ce résultat qui peut sembler contre-intuitif est en partie expliqué par le fait que plus l'effort est important, plus la probabilité d'avoir des ESV à l'effort augmente. Ainsi, les sujets qui ont la plus grande capacité d'effort, c'est-à-dire la meilleure performance cardiaque et donc un risque de mortalité cardiovasculaire moindre, seront ceux qui auront le plus d'ESV à l'effort [4]. Cette valeur pronostique de l'ESV en récupération mais

pas à l'effort avait également été objectivée pour les ESV fréquentes (> 7 ESV/mn, triplets ou TV) dans la cohorte de près de 30 000 patients publiée en 2003 [5].

ESV lors d'une épreuve d'effort dans le cadre d'une cardiopathie

La présence d'une atteinte structurale ventriculaire gauche est très souvent associée à une hyperexcitabilité ventriculaire. Ainsi, au repos, plus de 80 % des patients ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche altérée (< 35 %) présentent des ESV et près de la moitié des TV non soutenues sur un enregistrement Holter des 24 heures.

Dans une série de plus de 2 000 patients avec FEVG < 35 % réalisant une épreuve d'effort, la présence d'une extrasystolie ventriculaire à l'effort n'avait pas de valeur pronostique. En revanche, la survenue d'une hyperexcitabilité ventriculaire sévère (c'est-à-dire triplets ventriculaires, TV non soutenue ou soutenue, FV, dans cette étude) en récupération de l'effort était associée à une majoration du risque de décès de près de 50 % (HR = 1,48; p < 0,01) après ajustement sur les variables de confusion [6].

Dans les cardiomyopathies hypertrophiques, l'enregistrement de TV non soutenues sur le Holter des 24 heures et la chute tensionnelle à l'effort sont des facteurs bien établis de risque de mort subite. La valeur prédictive d'une hyperexcitabilité ventriculaire à l'effort n'a été évaluée que plus récemment. L'équipe de McKenna à Londres a publié une série de 1 380 patients avec cardiomyopathie hypertrophique et épreuve d'effort. La survenue de TV non soutenues ou de FV était rare (< 2 % dont 0,2 % de FV) mais associée après ajustement à un triplement (HR 3,14; p = 0,01) du risque de mort subite ou choc approprié par le défibrillateur implantable [7].

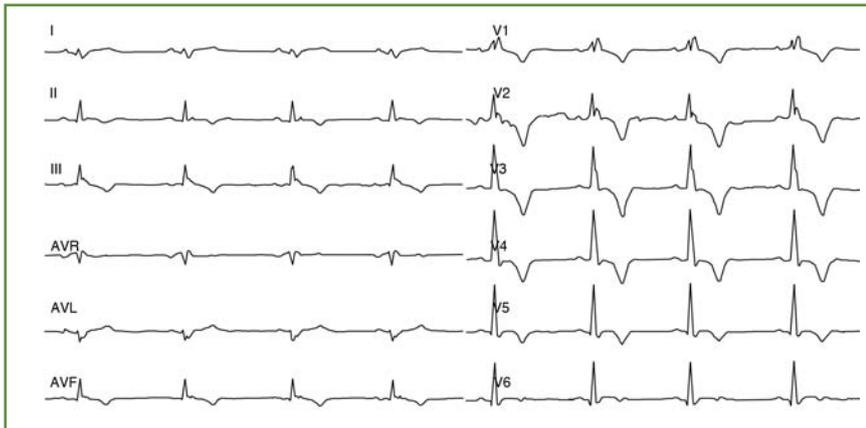


Fig. 1: ECG d'un patient atteint d'une dysplasie arythmogène du ventricule droit. Notez l'allongement de la durée du QRS en V1-V2 plus important qu'en V6, le crocheteur de la fin du QRS dans les dérivations précordiales droites et la négativation de l'onde T de V2 à V5.

Dans la dysplasie arythmogène du ventricule droit (DAVD) (*fig. 1*), l'effort peut déclencher une TV non soutenue ou soutenue. La survenue d'une TV monomorphe à type de retard gauche à l'effort sera un critère diagnostique de DAVD, critère majeur si l'axe est supérieur, critère mineur si l'axe est inférieur (en raison de la fréquence des ESV et TV infundibulaires en dehors de la DAVD) [8]. En revanche, la survenue d'une hyperexcitabilité à l'effort ne fait pas partie des facteurs de risque de mort subite retenus pour la décision d'implantation d'un défibrillateur [9].

ESV lors d'une épreuve d'effort pour explorer une symptomatologie à l'effort

L'épreuve d'effort est parfois réalisée en raison de palpitation ou de syncope survenant à l'effort. Dans ces conditions, l'examen tente de reproduire la symptomatologie et le plus souvent il n'y a pas d'arrière-pensée en faveur d'une atteinte coronaire et une atteinte structurale myocardique a été éliminée. Nous ne parlerons pas ici des troubles conductifs, des arythmies supraventriculaires ou du cas particulier du syndrome de Wolff-Parkinson-White. Pour ce qui est des troubles du rythme ventriculaire,

deux diagnostics doivent être évoqués, il s'agit de la DAVD discutée ci-dessus mais dont l'atteinte morphologique peut être infraclinique et des rares tachycardies ventriculaires polymorphes catécholergiques (CPVT).

Les CPVT sont des maladies rythmiques héréditaires, avec une anomalie de l'homéostasie calcique, décrites initialement chez l'enfant et caractérisées par des TV polymorphes survenant à l'ef-

fort et pouvant dégénérer en fibrillation ventriculaire [10]. La plus grande série avec suivi prospectif est française [11]. Dans cette série, le taux d'événements cardiaques est très élevé (32 % à 8 ans) avec 13 % de décès ou de mort subite ressuscitée (à 8 ans). Le problème de ce syndrome est donc surtout son diagnostic, une fois celui-ci retenu, le traitement bêtabloquant est recommandé chez tous les patients. Il est donc particulièrement important pour ce syndrome de ne pas arrêter l'épreuve d'effort dès l'apparition d'une ESV, mais au contraire de le poursuivre pour arriver au diagnostic. La *figure 2* montre un exemple caractéristique d'ESV bidirectionnelles observées dans les CPVT.

ESV lors d'une épreuve d'effort dans le cadre d'un bilan systématique

Parfois l'épreuve d'effort est réalisée en l'absence de point d'appel clinique, dans le cadre d'un bilan systématique, par exemple dans le cadre d'une aptitude au sport ou encore en médecine du travail ou à visée de recherche épidémiologique.

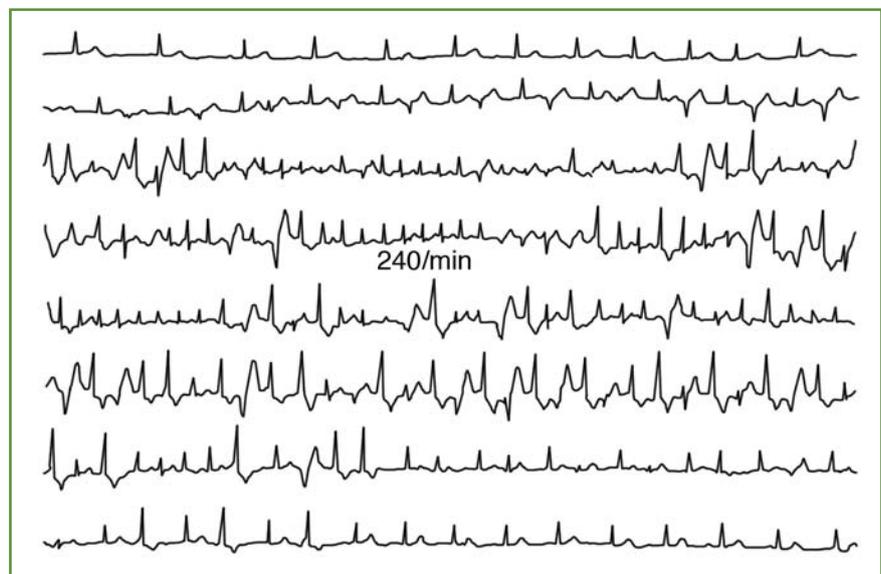


Fig. 2: Tracé continu d'ECG d'effort chez un patient avec TV polymorphe catécholergique. Notez la survenue d'arythmie atriale puis d'ESV bidirectionnelles caractéristiques régressant à l'arrêt de l'effort (d'après [10]).

REVUES GÉNÉRALES

Rythmologie

POINTS FORTS

- ↳ Environ 50 % des patients qui ont une épreuve d'effort pour recherche d'ischémie ont des ESV à l'effort.
- ↳ Les ESV fréquentes et répétitives survenant en récupération de l'effort sont associées à une surmortalité.
- ↳ La présence d'ESV fréquentes et répétitives doit être interprétée en fonction du contexte clinique et de l'indication de l'examen.
- ↳ Dans l'immense majorité des cas, il faut prendre en charge une éventuelle cardiopathie sous-jacente plutôt que les ESV.
- ↳ Il ne faut pas passer à côté d'une TV polymorphe catécholergique potentiellement mortelle.

L'interprétation de la survenue d'une ESV d'effort est ici encore plus difficile que dans les situations discutées ci-dessus.

>>> **Un premier problème, identifié depuis plus de 30 ans, est celui de la reproductibilité de la survenue d'ESV à l'effort chez les sujets sains.** En effet, dans une série d'agents de police sans pathologie cardiovasculaire ayant deux épreuves d'effort à 3 ans d'intervalle, la prévalence d'ESV d'effort était autour de 30 % lors du premier examen, mais chez ces patients positifs, la deuxième épreuve d'effort ne retrouvait des ESV qu'autour de 50 % des cas [12].

>>> **Un deuxième problème, plus spécifique aux sportifs, est celui de la sensibilité de l'épreuve d'effort.** En effet, dans une série de 60 coureurs sportifs, la prévalence d'ESV était de 27 % à l'épreuve d'effort et de 60 % lors de l'activité sportive réelle [13]. Cependant, l'étude prospective parisienne semble bien avoir démontré le caractère péjoratif de la survenue d'ESV à l'effort chez les sujets sains [14]. Dans cette étude, la survenue d'ESV fréquentes (définies comme des phénomènes répétitifs de 2 ou plus ESV consécutives ou d'ESV représentant plus de 10 % des battements cardiaques sur une période de 30 secondes) était associée une augmen-

tation du risque de mortalité cardiovasculaire (RR = 2,53 [IC 95 % : 1,65-3,88]) après ajustement sur les facteurs de confusion [14]. Ce résultat intéressant sur le plan épidémiologique doit cependant être interprété prudemment en pratique clinique. En effet, dans cette étude, le suivi était de 23 ans et les courbes de survie divergeaient progressivement avec comme conséquence une absence de relation nette avec la mortalité sur les 5 premières années de suivi. En pratique donc, dans ce contexte, la découverte d'une ESV d'effort, même fréquente, n'aura pas d'autre conséquence qu'un suivi clinique, voire une échographie pour éliminer une atteinte cardiaque.

Les facteurs modulant le risque associé aux ESV d'effort

A côté des particularités associées à l'indication de l'épreuve d'effort, certains éléments caractérisant l'extrasystolie semblent devoir être pris en compte.

La fréquence des ESV et leur caractère répétitifs semblent un élément important. Dans les situations décrites ci-dessus, seules les ESV fréquentes ou répétitives sont parfois associées à un surrisque, pas les ESV rares ou isolées.

La morphologie des ESV doit probablement également être prise en compte. En effet, les ESV dites infundibulaires (retard gauche – axe inférieur) sont fréquentes et le plus souvent bénignes. Leur présence peut donc constituer un facteur de confusion. Dans une étude récente, les ESV d'effort n'étaient pas associées à une surmortalité lorsqu'elles étaient à type de retard droit (c'est-à-dire provenant du ventricule gauche) ou encore polymorphes. Les ESV à type de retard gauche n'étaient pas associées à un surrisque [15].

Pour finir, il faut parler ici de la notion ancienne d'une valeur rassurante de la disparition des ESV à l'effort. Cette notion n'a pas de base solide. *A contrario*, nous avons vu plus haut qu'en cas d'atteinte cardiaque, ce sont surtout les ESV survenant en récupération qui semblent avoir le plus d'implications pronostiques.

Conclusion

La signification de la présence d'une extrasystolie ventriculaire à l'effort est d'interprétation difficile. Les ESV fréquentes ou répétitives, à retard droit, survenant à l'effort, ou plus encore en récupération de l'effort, semblent avoir une valeur pronostique péjorative. Cependant, cette information ne débouche pas sur une modification de prise en charge du patient.

Il paraît donc plus important d'interpréter l'hyperexcitabilité ventriculaire comme un signal d'atteinte cardiaque potentielle. Pour cela, il faut s'appuyer sur le contexte clinique spécifique du patient, rechercher éventuellement une atteinte cardiaque par une échocardiographie. Lorsqu'une anomalie structurale cardiaque est mise en évidence, les ESV en sont dans la grande majorité des cas le reflet (en dehors des cas de cardiomyopathies induites par les ESV) et le pronostic dépend alors essentiellement

de celui de la cardiopathie sous-jacente. En l'absence de cardiopathie, il faudra être particulièrement vigilant en cas de palpitation et/ou syncope d'effort pour ne pas passer à côté du diagnostic de TV polymorphe catécholergique.

Sur le plan thérapeutique, en dehors des TV polymorphes catécholergiques, il est plus important de prendre en charge les facteurs de risque d'athérosclérose et/ou la cardiopathie sous-jacente éventuelle que les ESV elles-mêmes.

Bibliographie

1. NAIR CK, ARONOW WS, SKETCH MH *et al.* Diagnostic and prognostic significance of exercise-induced premature ventricular complexes in men and women: a four year follow-up. *J Am Coll Cardiol*, 1983; 1: 1201-1206.
2. CALIFF RM, MCKINNIS RA, MCNEER JF *et al.* Prognostic value of ventricular arrhythmias associated with treadmill exercise testing in patients studied with cardiac catheterization for suspected ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 1983; 2: 1060-1067.
3. BECKERMAN J, MATHUR A, STAHR S *et al.* Exercise-induced ventricular arrhythmias and cardiovascular death. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2005; 10: 47-52.
4. DEWEY FE, KAPOOR JR, WILLIAMS RS *et al.* Ventricular arrhythmias during clinical treadmill testing and prognosis. *Arch Intern Med*, 2008; 168: 225-234.
5. FROLKIS JP, POTHIER CE, BLACKSTONE EH *et al.* Frequent ventricular ectopy after exercise as a predictor of death. *N Engl J Med*, 2003; 348: 781-790.
6. O'NEILL JO, YOUNG JB, POTHIER CE *et al.* Severe frequent ventricular ectopy after exercise as a predictor of death in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 44: 820-826.
7. GIMENO JR, TOME-ESTEBAN M, LOFIEGO C *et al.* Exercise-induced ventricular arrhythmias and risk of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 2009; 30: 2599-2605.
8. MARCUS FI, MCKENNA WJ, SHERRILL D *et al.* Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation*, 2010; 121: 1533-41.
9. EPSTEIN AE, DIMARCO JP, ELLENBOGEN KA *et al.* ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities. *Circulation*, 2008; 117: e350-408.
10. LEENHARDT A, LUCET V, DENJOY I *et al.* Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children: a 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation*, 1995; 91: 1512-1519.
11. HAYASHI M, DENJOY I, EXTRAMIANA F *et al.* Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*, 2009; 119: 2426-2434.
12. FARIS JV, MCHENRY PL, JORDAN JW, MORRIS SN. Prevalence and reproducibility of exercise-induced ventricular arrhythmias during maximal exercise testing in normal men. *Am J Cardiol*, 1976; 37: 617-622.
13. PANTANO JA, ORIEL RJ. Prevalence and nature of cardiac arrhythmias in apparently normal well-trained runners. *Am Heart J*, 1982; 104: 762-768.
14. JOUVEN X, ZUREIK M, DESNOS M *et al.* Long-term outcome in asymptomatic men with exercise-induced premature ventricular depolarizations. *N Engl J Med*, 2000; 343: 826-33.
15. ECKART RE, FIELD ME, HRUCZKOWSKI TW *et al.* Association of electrocardiographic morphology of exercise-induced ventricular arrhythmia with mortality. *Ann Intern Med*, 2008; 149: 451-460.

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°

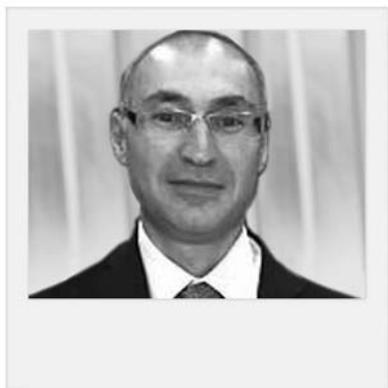
cryptogramme date d'expiration

Signature _____

Prise en charge d'un rétrécissement aortique asymptomatique

RÉSUMÉ : La sténose aortique est la valvulopathie la plus fréquemment rencontrée dans les pays développés et représente un véritable problème de Santé publique du fait du vieillissement de la population. Si la prise en charge des patients symptomatiques fait l'objet de peu de discussion (indication chirurgicale de classe I), celle des patients asymptomatiques reste controversée. Elle peut être considérée, en l'absence de comorbidités significatives, dans certains sous-groupes à haut risque d'événements : les patients présentant une sténose hyperserrée, très calcifiée ou rapidement évolutive.

Une évaluation à l'effort est hautement souhaitable d'autant que le sujet est jeune. En cas de symptômes ou d'inadaptation tensionnelle à l'effort, la chirurgie sera envisagée. En cas de décision de poursuite du suivi médical, celui-ci devra être régulier (semestriel), clinique et échographique, et les patients informés des symptômes imposant une consultation.



→ D. MESSIKA-ZEITOUN
Service de Cardiologie
et INSERM U698, Hôpital Bichat,
PARIS.

La sténose aortique est la valvulopathie la plus fréquemment rencontrée dans les pays développés et représente un véritable problème de Santé publique. Même si d'importants progrès ont été accomplis dans la compréhension de la physiopathologie de la sténose aortique, de nombreuses inconnues demeurent et il n'existe à ce jour aucun traitement médical permettant de ralentir la progression de la maladie ou de la faire régresser. Les différentes études randomisées, SALTIRE, SEAS et ASTRONOMER ont clairement montré que les statines n'avaient aucun effet sur la progression de la sténose aortique. Le seul traitement curatif dont nous disposons est le remplacement valvulaire aortique lorsque la sténose aortique devient critique.

La prise en charge des patients symptomatiques fait l'objet de peu de discussion et la chirurgie doit être considérée chez tous les patients présentant une sténose aortique serrée symptomatique (recommandation de classe I). Toutefois, l'*Euro Heart Survey* nous a montré qu'un tiers

des patients symptomatiques n'étaient pas opérés le plus souvent pour des raisons non justifiées (âge ou existence d'une dysfonction ventriculaire gauche) et non du fait de comorbidités importantes [1]. Rappelons que l'âge en soi n'est absolument pas une contre-indication à la chirurgie. D'autre part, le développement des techniques interventionnelles a permis d'étendre les indications de remplacements valvulaires aortiques aux patients à haut risque chirurgical ou jugés inopérables [2].

La prise en charge des patients asymptomatiques – et présentant une sténose aortique serrée – est plus complexe et doit mettre en balance le risque spontané de la maladie (principalement le risque de mort subite et de dysfonction ventriculaire gauche irréversible) avec le risque de la chirurgie (2 à 3 % en cas de remplacement valvulaire isolé en l'absence de comorbidités) et des complications prothétiques. Il est donc **crucial d'identifier des sous-groupes de patients à risque d'évolution péjorative chez qui**

une chirurgie prophylactique pourra être envisagée. Dans le présent article, nous présentons les différents facteurs pronostiques dans le rétrécissement aortique et les indications de la chirurgie chez les patients asymptomatiques proposées par la Société Européenne de Cardiologie [3].

Sévérité de la sténose aortique

L'évaluation de la sévérité de la sténose aortique repose avant tout sur l'échographie et la mesure de trois paramètres : le pic maximal de vitesse transvalvulaire aortique (ou Vmax), le gradient moyen transvalvulaire aortique (ou Gmoy) et la surface valvulaire calculée selon l'équation de continuité (ou AVA). La sténose aortique est dite sévère lorsque le pic de vitesse transaortique est supérieur à 4 m/sec, le gradient moyen supérieur à 40 ou 50 mmHg (divergence entre les *guidelines* européennes et nord-américaines) et la surface < 1 cm² ou < 0,6 cm²/m² de surface corporelle [3, 4].

Le pronostic (survie sans événements) des patients présentant une sténose aortique serrée est significativement moins bon que celui des patients présentant une sténose aortique minime ou modérée [5]. Toutes les études dont nous disposons ont confirmé ces données et montré que même au sein du groupe des patients présentant une sténose serrée, plus celle-ci était critique, moins le pronostic était bon. Dans la série de la *Mayo Clinic* (622 patients asymptomatiques présentant une sténose aortique serrée), [6] le taux de survie sans événement était de 82 % à 1 an et 67 % à 2 ans. La surface valvulaire ou le pic de vitesse (surtout si > 4,5 m/sec) étaient des facteurs prédictifs indépendant de survie.

Ces données ont été affinées par l'équipe de Vienne [7]. Les patients avec un pic de vitesse transaortique > 5,5 m/sec – sténose hypersévère – ont un pronostic défavorable à court terme (**fig. 1**). Tout

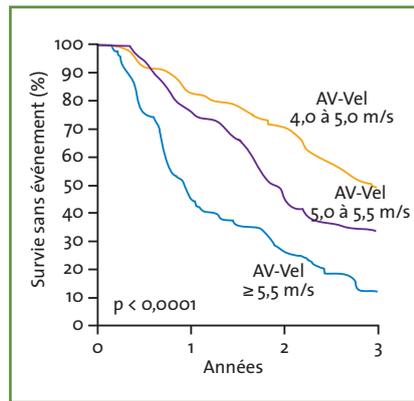


FIG 1 : Au sein des sténoses aortiques serrées (pic de vitesse transaortique > 4 m/sec), la survie est d'autant moins bonne que le pic de vitesse est élevé [7].

récemment, une étude coréenne a montré qu'une chirurgie prophylactique en cas de sténose très sévère (définie dans cette étude par une surface $\leq 0,75$ cm² et un pic de vitesse $\geq 4,5$ m/sec ou un gradient moyen ≥ 50 mmHg) était associée à un meilleur devenir des patients qu'une attitude conservatrice [8]. Il s'agit toutefois d'une étude non randomisée et les patients étaient en moyenne plus jeunes que dans les autres séries de la littérature. **La chirurgie doit donc être discutée chez les patients présentant une sténose aortique hyperserrée.** Il est important de rappeler que le risque de mort subite est faible, voire très faible (< 1% par an) chez les patients asymptomatiques, mais semble augmenter avec le degré de sévérité de la sténose aortique [9].

Evolutivité de la sténose aortique

L'évolutivité de la sténose aortique constitue également un facteur pronostique important à prendre en compte et justifie une surveillance régulière clinique et échographique de ces patients. Les patients présentant une sténose aortique évolutive – progresseurs rapides – définie par une augmentation de la Vmax de plus de 0,3 m/sec par an, surtout si la valve est très calcifiée, sont à haut risque d'événements.

Dans l'étude de Rosenhek, le taux de survie sans événement de ces patients n'était que de 20 % à 2 ans [10].

Degré de calcification valvulaire aortique

Les calcifications constituent le mécanisme structurel à l'origine de la sténose aortique. Rosenhek a le premier montré que le degré de calcification valvulaire aortique, évalué par échographie, était un important facteur pronostique [10]. Toutefois, l'échographie est une méthode très imparfaite pour évaluer les calcifications valvulaires, car elle est semi-quantitative et subjective.

Le scanner est par contre l'examen de choix pour évaluer les calcifications tissulaires. Il permet une mesure précise et objective du degré de calcification valvulaire aortique. Notons que la mesure du score calcique ne nécessite pas d'injection de produit de contraste iodée et est peu irradiante. Nous avons également confirmé l'importance pronostique du degré de calcification valvulaire mesuré par scanner [11]. Certains points restent toutefois encore à préciser, en particulier une valeur seuil de score calcique devant faire considérer la chirurgie.

Dysfonction ventriculaire gauche

L'existence d'une dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection < 50 %) due à la sténose aortique constitue une indication chirurgicale formelle. Toutefois, il s'agit d'une éventualité rare et la plupart des patients présentant une sténose serrée avec dysfonction ventriculaire gauche sont symptomatiques. Ce seuil de 50 % retenu pas les *guidelines* est de plus discutable. L'apport des nouvelles techniques d'imagerie, en particulier le *speckle tracking* [12], pour détecter une dysfonction ventriculaire gauche latente est en cours d'évaluation.

REVUES GÉNÉRALES

Valvulopathie

Epreuve d'effort

L'épreuve d'effort à long temps été considérée comme contre-indiquée dans la sténose aortique. Si elle doit être formellement proscrite chez les patients symptomatiques, c'est un examen très utile et sans risque chez les patient asymptomatiques lorsqu'elle est pratiquée sous surveillance médicale stricte. Elle apporte des renseignements très importants et uniques. Elle permet de démasquer les patients faussement asymptomatiques ou présentant une inadaptation à l'effort. L'évaluation des symptômes par l'interrogatoire peut en effet être prise à défaut, les patients minimisant leurs symptômes ou ayant progressivement réduit leur activité physique. Le test d'effort permet de juger de manière objective de la capacité fonctionnelle de ces patients. Il permet également d'apprécier la réponse cardiovasculaire à l'effort, en particulier tensionnelle. L'absence de montée tensionnelle à l'effort (< 20 mmHg), voire une chute de tension, constituent un critère péjoratif majeur.

Plusieurs études ont montré qu'un test d'effort anormal (**tableau I**) est un

Les critères 1 et 2 sont des critères majeurs, les critères 3 à 5 sont plus discutés.

1. Survenue d'une dyspnée, d'un angor, d'une syncope ou d'une lipothymie.
2. Augmentation de la pression artérielle systolique de moins de 20 mmHg à l'effort ou a fortiori stagnation ou chute de la pression artérielle à l'effort.
3. Niveau d'effort inférieur à 80 % du niveau d'effort maximal théorique prédit pour l'âge et le sexe.
4. Sous-décalage du segment ST supérieur à 2 mm, horizontal ou descendant non expliqué par une maladie coronaire associée.
5. Arythmie ventriculaire sévère à l'effort (TV, plus de 4 ESV consécutives).

TABLEAU I : Critères de positivité de l'épreuve d'effort.

important critère pronostique et que ces patients doivent être considérés pour la chirurgie [9, 13]. L'apport additionnel de l'échographie (échographie d'effort) reste incertain (une seule étude disponible). L'équipe de Liège a montré chez 69 patients présentant une sténose serrée asymptomatique qu'une élévation du gradient moyen de plus de 18 mmHg durant le test était un facteur pronostique indépendant (en association avec une réponse clinique anormale à l'effort et une surface aortique < 0,75 cm²) [14].

BNP

Plusieurs études ont évalué l'intérêt du BN dans la sténose aortique. Ces travaux ont montré que le BNP (ou Nt-BNP) augmente avec la sévérité de la sténose et le statut fonctionnel NYHA. Le taux de BNP et son augmentation sur des dosages successifs semble également un bon facteur prédictif de l'apparition de symptômes, de la fraction d'éjection postopératoire et de la survie globale. Tout récemment, l'équipe de Mondor en collaboration avec celle de Liège a développé et validé un score composite permettant de prédire l'apparition de symptômes (Score = [Vmax (m/s) x 2] + (log BNP x 1,5) + 1,5 (si sexe féminin). Au total, 211 patients présentant une sténose modérée ou sévère ont été inclus. Les patients dont le score était le plus élevé avaient un risque important d'événements [15].

Ces différentes études, quoique séduisantes, appellent plusieurs remarques. Il existe un important "overlap" ou chevauchement entre les valeurs de BNP ou Nt-BNP des patients qui vont ou et ne vont pas devenir symptomatiques. Les seuils proposés sont variables d'une étude à l'autre et globalement les valeurs seuils sont relativement très basses. De plus, dans l'étude de l'équipe de Mondor, aucun seuil ne pouvait être défini pour les variables continues comme le BNP. Ainsi, si en termes statistiques ou de

population le BNP présente une valeur pronostique, son applicabilité à l'échelle d'un individu reste incertaine.

Indications chirurgicales – recommandations de la Société Européenne de Cardiologie

L'arbre décisionnel de prise en charge des patients avec une sténose aortique serrée asymptomatique est présenté dans la **figure 2**. Selon la Société Européenne de Cardiologie [3], la chirurgie est indiquée dans certains sous-groupes de patients asymptomatiques présentant une sténose aortique serrée à faible risque chirurgical :

- patients avec test d'effort anormal (apparition de symptômes, chute ou absence d'élévation tensionnelle),
- calcifications modérées à sévères et progression rapide de la sténose aortique (augmentation du pic maximal de vitesse transvalvulaire aortique \geq 0,3 m/sec par an).

La chirurgie est discutée en cas d'induction d'arythmie ventriculaire durant le test d'effort en l'absence d'autres critères de positivité ou d'hypertrophie ventriculaire gauche importante isolée.

La chirurgie aortique doit également être considérée dans certains cas particuliers. En cas de chirurgie cardiaque (coronaire, anévrisme de l'aorte ascendante ou autre valvulopathie), un gradient moyen > 30 mmHg ou une surface < 1,5 cm² doit faire considérer un remplacement valvulaire associé, mais la discussion doit être individualisée. En cas de nécessité d'une chirurgie extracardiaque, la stratification du risque doit reposer sur une évaluation précise cardiologique, des comorbidités, du type de geste et de son degré d'urgence, et doit comporter une discussion collégiale entre cardiologues, anesthésistes et chirurgiens.

Lorsque le RAC n'est pas serré, la chirurgie extracardiaque est envisageable

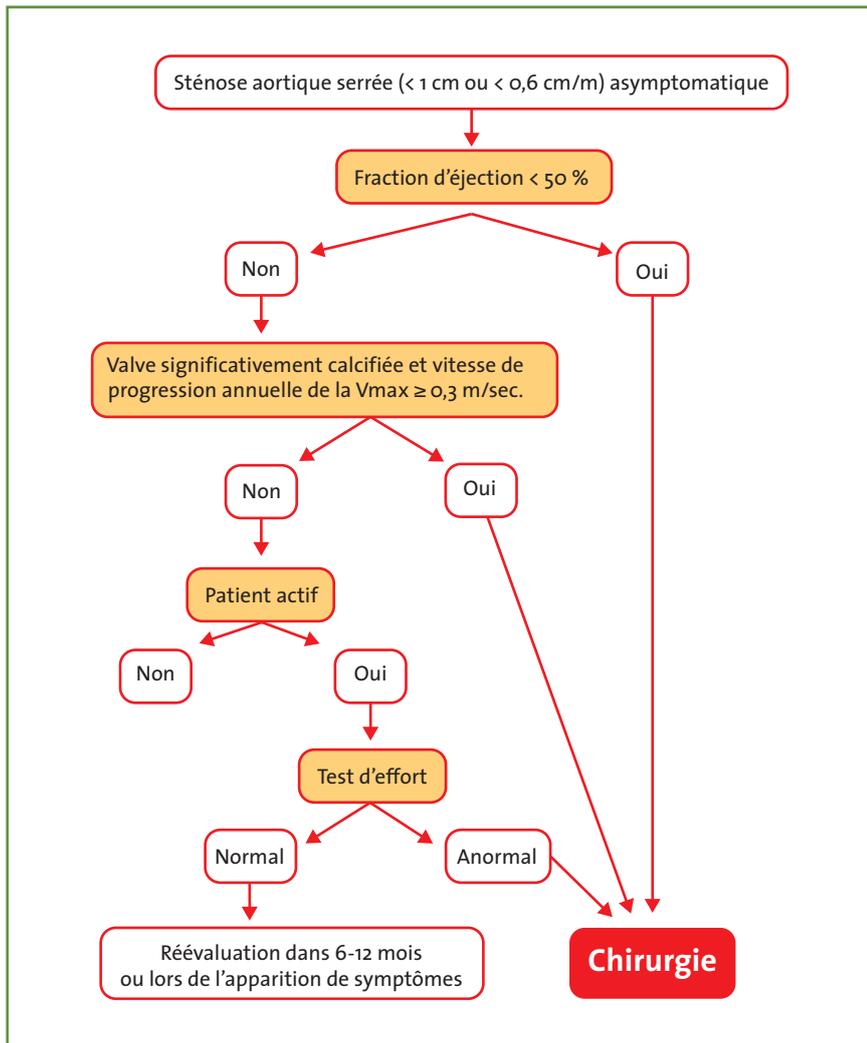


FIG. 2: Arbre décisionnel de prise en charge de la sténose aortique asymptomatique selon la Société Européenne de Cardiologie [3].

d'emblée. En cas de RAC serré, lorsque la chirurgie extracardiaque n'est pas urgente, un remplacement valvulaire aortique doit systématiquement être évoqué et ce d'autant plus que la chirurgie extracardiaque est à risque intermédiaire ou élevé. Dans les cas difficiles où la chirurgie extracardiaque est urgente, les deux principales alternatives sont soit de pratiquer la chirurgie non cardiaque d'emblée avec une prise en charge anesthésique optimisée, soit d'envisager une dilatation aortique percutanée avant la chirurgie non cardiaque.

En cas de décision de poursuite du suivi médical, celui-ci devra être régulier (semestriel), clinique et échographique. Une information claire et précise devra avoir également été donnée au patient sur les symptômes devant faire consulter rapidement.

Conclusion

La prise en charge d'un patient présentant une sténose serrée asymptomatique reste un sujet difficile et encore contro-

versé. Une chirurgie "prophylactique" peut être envisagée – en l'absence de comorbidités significatives – dans certains sous-groupes à haut risque d'évolution défavorable: patients présentant une sténose hyperserrée, rapidement évolutive ou très calcifiée. On insistera sur l'importance d'une évaluation à l'effort de ces patients (en particulier ceux de moins de 70 ans), sans risque sous surveillance médicale stricte, pour démasquer l'existence de symptômes ou une inadaptation à l'effort qui doivent faire envisager la chirurgie. L'intérêt du BNP dans le rétrécissement aortique et la stratification du risque chirurgical nécessitent une plus large validation à l'échelle individuelle. Rappelons que l'âge en soi n'est absolument pas une contre-indication à la chirurgie. En cas de décision de poursuite du suivi médical, celui-ci devra être régulier et les patients informés des symptômes devant faire consulter rapidement.

L'amélioration de la prise en charge des patients présentant une sténose aortique nécessite la constitution de cohortes comme celle mise en place à l'hôpital Bichat. Les critères d'inclusion sont simples (patients asymptomatiques présentant une sténose au moins minimale définie par un gradient ≥ 10 mmHg) et l'étude ne comporte aucun risque. Si vous souhaitez nous aider ou pour tout autre renseignement complémentaire, n'hésitez pas à nous contacter (david.messika-zeitoun@bch.aphp.fr).

Bibliographie

1. IUNG B, CACHIER A, BARON G *et al.* Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J*, 2005; 26: 2714-2720.
2. VAHANIAN A, ALFIERI O, AL-ATTAR N *et al.* Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*, 2008; 29: 1463-1470.

REVUES GÉNÉRALES

Valvulopathie

3. VAHANIAN A, BAUMGARTNER H, BAX J *et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2007; 28: 230-68.
4. BONOW RO, CARABELLO BA, KANU C *et al.* ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*, 2006; 114: e84-231.
5. OTTO CM, BURWASH IG, LEGGET ME *et al.* Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation*, 1997; 95: 2262-70.
6. PELLIKKA PA, SARANO ME, NISHIMURA RA *et al.* Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation*, 2005; 111: 3290-3295.
7. ROSENHEK R, ZILBERSZAC R, SCHEMPER M *et al.* Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation*, 2010; 121: 151-156.
8. KANG DH, PARK SJ, RIM JH *et al.* Early surgery versus conventional treatment in asymptomatic very severe aortic stenosis. *Circulation*, 2010; 121: 1502-1509.
9. AMATO MC, MOFFA PJ, WERNER KE *et al.* Treatment decision in asymptomatic aortic valve stenosis: role of exercise testing. *Heart*, 2001; 86: 381-386.
10. ROSENHEK R, BINDER T, PORENTA G *et al.* Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med*, 2000; 343: 611-617.

POINTS FORTS

- ↳ La chirurgie doit être considérée chez tous les patients présentant une sténose aortique serrée symptomatique (recommandation de classe I).
- ↳ Chez les patients asymptomatiques, le risque spontané de la maladie (principalement le risque de mort subite et de dysfonction ventriculaire gauche irréversible) doit être mis en balance avec le risque de la chirurgie et des complications prothétiques.
- ↳ Une chirurgie "prophylactique" peut être envisagée – en l'absence de comorbidités significatives – dans certains sous-groupes à haut risque d'évolution défavorable : patients présentant une sténose hyper-serrée, rapidement évolutive ou très calcifiée.
- ↳ Une évaluation à l'effort est hautement souhaitable d'autant que le sujet est jeune et doit faire considérer la chirurgie en cas de symptômes ou d'inadaptation tensionnelle à l'effort.
- ↳ En cas de décision de poursuite du suivi médical, celui-ci devra être régulier et les patients informés des symptômes devant faire consulter rapidement.

11. MESSIKA-ZEITOUN D, AUBRY MC, DETAINT D *et al.* Evaluation and clinical implications of Aortic Valve Calcification by Electron Beam Computed Tomography. *Circulation*, 2004; 110: 356-362.
12. DELGADO V, TOPS LF, VAN BOMMEL RJ *et al.* Strain analysis in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction undergoing surgical valve replacement. *Eur Heart J*, 2009; 30: 3037-3047.
13. DAS P, RIMINGTON H, CHAMBERS J. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. *Eur Heart J*, 2005; 26: 1309-1313.
14. LANCELLOTTI P, LEBOS F, SIMON M *et al.*

Prognostic importance of quantitative exercise Doppler echocardiography in asymptomatic valvular aortic stenosis. *Circulation*, 2005; 112: 1377-1382.

15. MONIN JL, LANCELLOTTI P, MONCHI M *et al.* Risk score for predicting outcome in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Circulation*, 2009; 120: 69-75.

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

REVUES GÉNÉRALES

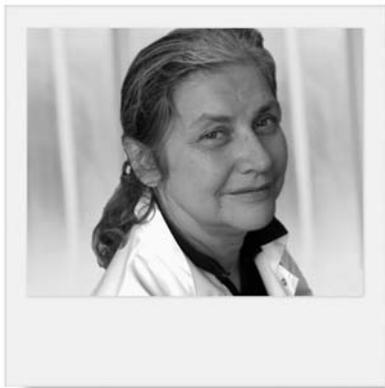
Cardiologie interventionnelle

Angioplastie ambulatoire

RÉSUMÉ : La mise en place de l'angioplastie ambulatoire, actuellement en cours de validation, repose d'une part sur la démonstration maintenant établie de l'absence de complication en post-angioplastie chez des patients sélectionnés, et d'autre part sur la recherche pour chaque patient de l'absence de critères de risque (angiographiques, cliniques et sociaux).

L'angioplastie ambulatoires'inscrit dans le cadre d'une organisation rigoureuse où interviennent notamment :

- en intra-hospitalier : le médecin cathétériseur, le médecin en charge de l'hospitalisation, des infirmières dédiées, ainsi qu'une structure d'accueil d'urgence éventuelle,
- en extra-hospitalier : le cardiologue référent du patient et un laboratoire de biologie.



→ **A.M. DUVAL, S. AKAKPO, E. TEIGER**

Fédération Cardiologie,
Hôpital Henri Mondor,
CRÉTEIL.

Progressivement depuis 5 à 10 ans, il est devenu possible de proposer à certains patients nécessitant une revascularisation coronaire une sortie le jour même : c'est l'angioplastie ambulatoire ou *same-day discharge*. Il serait réducteur de n'y voir qu'un avantage médico-économique (coût et disponibilité des lits d'hospitalisation). En effet :

- pour les patients : une sortie le jour même est plébiscitée par nombre d'entre eux,
- pour le centre : la mise en place de l'angioplastie ambulatoire a conduit à structurer la prise en charge de ces patients dans des secteurs dédiés type hôpital de jour, avec des procédures strictes et une réelle collaboration ville-hôpital.

Cette nouvelle offre de soins s'appuie sur la constatation d'une absence de complications pendant la phase de surveillance hospitalière usuelle de 24 à 36 heures en post-angioplastie

Les progrès pharmacologiques et techniques ont amélioré la sécurité de l'angioplastie

>>> Progrès techniques :

- Miniaturisation des cathéters

- Permettant l'abord par voie radiale avec un risque d'accidents hémorragiques mineur.

- Possibilité d'implantation de système de fermeture type *angioseal* dans les quelques cas de voie fémorale encore nécessaires.

- Utilisation quasi systématique des stents (actifs ou nus).

>>> Progrès pharmacologiques :

- Antiagrégation double systématique avec dose de charge en clopidogrel et utilisation du prasugrel.

- Possibilité de détection des patients non répondeurs au clopidogrel (test *VerifyNow*).

- Généralisation des traitements par statines, voire par bêtabloquants.

>>> Connaissance épidémiologique et stratification du risque

La prise en charge du patient coronarien et ischémique est discutée en fonction du bénéfice attendu d'une revascularisation (étude miracle), de la sévérité des lésions coronaires (Syntax score) [1] et du risque

REVUES GÉNÉRALES

Cardiologie interventionnelle

Calcul du score Syntax

Le score Syntax évalue pour chaque lésion l'étendue du territoire "à risque" et la sévérité de la lésion anatomique. Sont pris en compte en particulier : l'existence de lésion de bi-ou trifurcation, de lésions ostiales, de tortuosités, la longueur de la lésion, l'existence de calcifications, de thrombus.

Calcul de l'Euroscore

L'Euroscore permet de calculer un risque opératoire théorique en fonction de l'âge, du terrain extracardiaque, d'événements ischémiques récents, du caractère urgent de la chirurgie.

Le STS score

Le STS score est équivalent à l'Euroscore, mais déterminé en fonction du type de la chirurgie cardiaque.

opératoire attendu (Euroscore, encore qu'il semble que ce score évalue également le pronostic global du patient) (**tableau I**).

L'étude SYNTAX (**fig. 1**) a permis de développer un score précis et reproductible de sévérité des lésions coronaires et d'évaluer le bénéfice des deux types de revascularisation : chirurgie ou stents actifs. Elle a montré l'absence de différence significative de mortalité à 3 ans entre une prise en charge chirurgicale ou par stent actif. Par contre, elle a mis en évidence une augmentation des événements cardiovasculaires dans le suivi (nécessité de revascularisation ultérieure) d'autant plus que le score Syntax était élevé initialement.

Les dernières recommandations européennes [2] concernant la revascularisation myocardique chez le coronarien stable publiées en octobre 2010 n'ont pas évalué le critère ambulatoire. En revanche, elles définissent les critères de choix entre :

- revascularisation ou traitement médical (**tableau II**),
- angioplastie au cours de la procédure de coronarographie diagnostique ou après concertation multidisciplinaire (**tableau III**),
- angioplastie par stents actifs ou PAC en cas de lésions complexes (**tableau IV**).

TABEAU I.

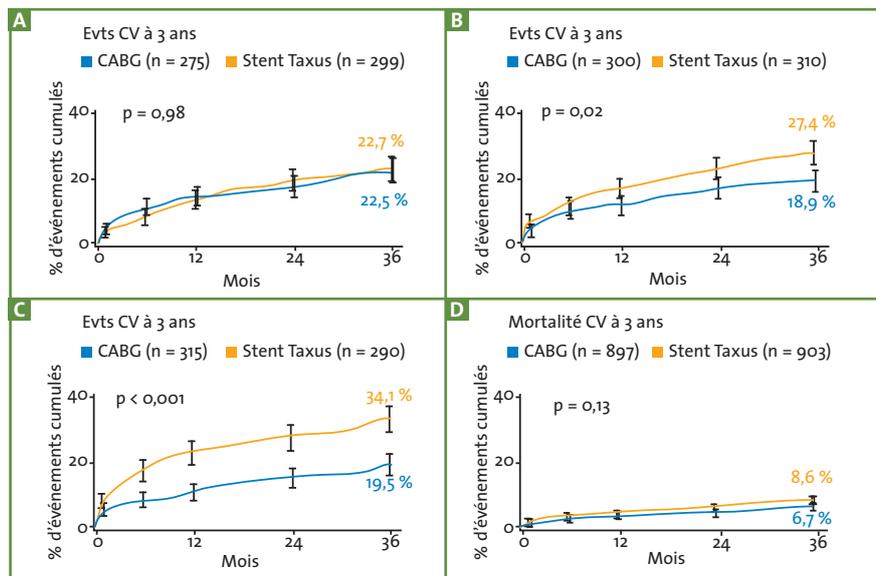


FIG. 1: Suivi à long terme (3 ans) des patients traités par chirurgie ou stents actifs Taxus (étude SYNTAX). Les figures 1A, 1B et 1C démontrent la nécessité d'évaluer la morphologie des lésions coronaires avant de choisir le type de revascularisation. La figure 1D montre l'absence de surmortalité dans aucun des 2 groupes quels que soient le score Syntax et le type de revascularisation. **FIG. 1A:** Syntax score < 22. **FIG. 1B:** Syntax score 23-32. **FIG. 1C:** Syntax score > 33. **FIG. 1D:** Etude de mortalité.

Etudes de faisabilité

La première étude publiée [3] par Laarman en 1994 confirmait la faisabilité de l'angioplastie ambulatoire (chez des patients traités par angioplastie au ballon) dans un groupe à bas risque : patient stable, lésion de branches coronaires secondaires. Entre 1995 et 2010, de nombreuses études d'angioplastie ambulatoire ont été publiées chez des patients revascularisés et stentés. Il s'agissait le plus souvent de simples registres, plus rarement d'études randomisées concernant des cohortes de 50 à 200 patients.

Sténose du TC > 50 %	1A (pronostic)
Sténose IVA > 50 %	1A (pronostic)
Atteinte 2 ou 3 tronculaire + dysfonction VG	1B (pronostic)
Ischémie atteignant > 10 % myocarde	1B (pronostic)
1 seule artère fonctionnelle sténosée > 50 %	1C (pronostic)
Lésion coronaire symptomatique sous traitement médical	1A (symptômes)
Insuffisance cardiaque + ischémie > 10 % + sténose > 50 %	2aB (symptômes)

TABEAU II: Indications de revascularisation (reco ESC 2010).

Coronarographie et angioplastie en une même procédure	Coronarographie et angioplastie en 2 procédures
Mono- ou bitronculaire à l'exclusion de l'IVA proximale.	Aspect morphologique des lésions peu favorable.
	Insuffisance rénale avec emploi d'iode > 4 mL/kg
	Insuffisance cardiaque chronique
	Atteinte de l'IVA proximale

TABLEAU III : Recommandations ESC concernant le délai entre la coronarographie diagnostique et l'angioplastie (reco ESC2010).

Type de lésions	Recommandations Pontage	Recommandations Angioplastie
Lésion mono ou bi- tronculaire (hors IVA)	2b C	1 C
Lésion IVA proximale	1 A	2a B
Lésions 3T revascularisables, score Syntax < 22	1 A	2a B
Lésions 3T non revascularisables en totalité, score Syntax > 22	1 A	3 A
Lésion TC ostial	1 A	2a B
Lésion TC distal	1 A	2b B
Lésion TC + bi- ou tritronculaire, score Syntax < 32	1 A	2b B
Lésion TC + bi- ou tritronculaire score Syntax > 32	1 A	3 B

TABLEAU IV : Place respective des indications de la chirurgie et de l'angioplastie chez le patient coronarien stable (reco ESC2010).

Sur un total d'environ 9000 patients inclus dans différentes études d'angioplastie ambulatoire repris dans une revue extensive par Bertrand [4], l'analyse met en évidence des résultats concordants avec :

- une absence de complication ischémique dans les 24 heures qui suivent la sortie le jour même,
- une absence de complication hémorragique sévère mais quelques complications hémorragiques mineures.

Dans ces différentes études, on retrouve des critères constants et concordants :

- la population traitée présentait un angor stable,
- la nécessité d'une surveillance au minimum de 4 à 6 heures, ce qui implique

un geste interventionnel effectué dans la matinée,

- un résultat angiographique parfait.

D'autres critères cliniques, pharmacologiques ou angiographiques varient d'une étude à l'autre :

- patient mono- ou multitronculaire,
- artère principale (y compris l'IVA) ou branche,
- lésion de bifurcation,
- calcifications de l'artère,
- utilisation des inhibiteurs de la glycoprotéine anti-2b/3a systématiques dans certaines équipes,
- voie radiale ou fémorale,
- utilisation d'un système de fermeture type *angioseal* en cas de voie fémorale,

– critères de sévérité clinique, en particulier FE, ATCD d'infarctus.

A quels patients peut-on proposer une angioplastie ambulatoire ?

Les données de la littérature et les premières expériences menées en France ont permis de définir :

- des types de structures et d'organisation permettant de proposer des patients pour l'angioplastie ambulatoire,
- des critères sociaux, angiographiques (**fig. 2**) et cliniques caractérisant ces patients.

Les critères retenus à ce jour pour proposer une sortie le jour même en ambulatoire consistent en :

>>> Critères cliniques

- patient présentant un angor stable ou une ischémie silencieuse,

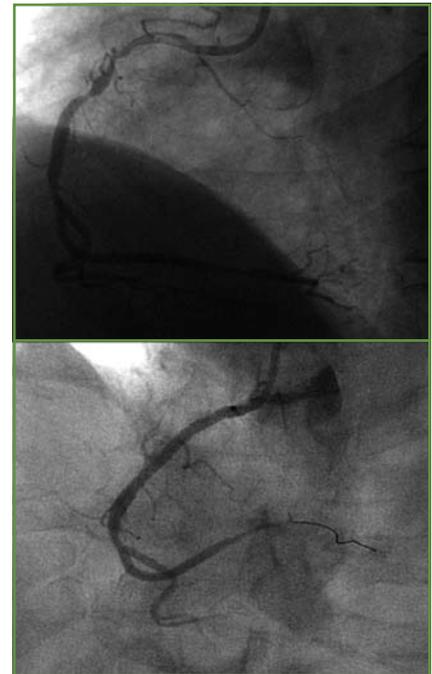


FIG. 2 : Sténose serrée de la coronaire droite. Excellent résultat de l'angioplastie permettant d'envisager une sortie en ambulatoire si les autres critères sont également acquis.

REVUES GÉNÉRALES

Cardiologie interventionnelle

POINTS FORTS

- ➔ Progrès réel dans la prise en charge du patient.
- ➔ Absence de surrisque constaté.
- ➔ Nécessité d'une structure d'hospitalisation dédiée et d'une organisation de la salle de cathétérisme.
- ➔ Respect des indications et des contre-indications à l'angioplastie ambulatoire : sociales, médicales et techniques.
- ➔ Impact médico-économique.

– sans critère d'insuffisance cardiaque : FEVG > 35 % ni signe patent d'insuffisance cardiaque,
 – absence d'insuffisance rénale sévère (clairance > 30 mL/min),
 – absence de traitement par AVK associé.

>>> Critères sociaux d'exclusion

– doute sur la compréhension du patient,
 – domicile à plus de 60 minutes de l'hôpital,
 – patient vivant seul au domicile.

>>> Critères angiographiques d'exclusion

– accès radial impossible,
 – utilisation d'anti-GpIIb/IIIa,
 – flux TIMI final < 3,
 – dissection coronaire,
 – occlusion d'une branche collatérale significative,

– douleur thoracique persistante en fin de procédure,
 – instabilité hémodynamique pendant la procédure,
 – trouble du rythme pendant la procédure.

>>> Critères de surveillance en post-procédure

– durée de surveillance d'au moins 4 heures,
 – absence de douleur thoracique, de modification ECG.

>>> Réévaluation à 24 heures

– dosage de troponine, CPK, créatinine le lendemain de la procédure dans un laboratoire de ville (les biologistes sont invités à faxer le résultat le jour même dans le centre hospitalier et sont prévenus d'une élévation mineure possible de la troponine),
 – appel téléphonique au patient.

Conclusion

Les progrès technologiques et pharmacologiques ont rendu souvent possible la sortie des patients le jour de leur angioplastie sans risque démontré à ce jour.

La mise en place de l'angioplastie ambulatoire impose de définir des critères cliniques (angor stable en l'absence d'insuffisance cardiaque et de traitement par AVK) et angiographiques de bon résultat de la procédure.

Une structure dédiée type hôpital de jour constitue un relais indispensable entre la salle de cathétérisme et la prise en charge extrahospitalière du patient.

Bibliographie

1. SERRUYS PW, ONUMA Y, GARG S, SARNO G *et al.* Assessment of the syntax score in the syntax study. *EuroIntervention*, 2009; 5 : 50-56.
2. European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions, WIJNS W, KOLH P, DANCHIN N *et al.* Guidelines on myocardial revascularisation. *Eur Heart J*, 2010; 31 : 2501-2555.
3. LAARMAN GJ, KIEMENEIJ F, VAN DER WIEKEN LR *et al.* A pilot study of coronary angioplasty outpatients. *Br Heart J*, 1994; 72 : 12-15.
4. BERTRAND OF, LAROSE E, DE LAROCHELLIERE R *et al.* Outpatients percutaneous coronary intervention: ready for prime time? *Can J Cardiol*, 2007; 23 suppl. B : 58B-66B.

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

Troponine ultrasensible : où s'arrêter ?

RÉSUMÉ : Le développement de nouvelles technologies permet le dosage de quantités infimes de troponine (Tn). Sur le plan clinique, le dosage de la Tn ultrasensible pourrait permettre d'identifier plus aisément les patients présentant un SCA et de les orienter plus précocement vers une filière de cardiologie ou de cardiologie interventionnelle.

Conséquence d'une spécificité réduite, en l'absence de réflexion clinique préalable, le prix à payer pourrait être l'engorgement de ces filières par des patients présentant des dommages myocardiques, non ischémiques, secondaires à d'autres pathologies.

Associées à la présence de nombreux facteurs de risque cardiovasculaires, à l'altération de la fonction rénale ou à l'existence d'un syndrome inflammatoire, ces élévations minimales de la Tn sont à long terme associées à un pronostic cardiovasculaire défavorable.



→ **O. MOREL**
Pôle d'Activité Médico-Chirurgicale
Cardiovasculaire,
Nouvel Hôpital Civil,
STRASBOURG.

L'utilisation de la troponine (Tn) comme biomarqueur de référence permettant le diagnostic de syndrome coronarien aigu (SCA) fait partie de notre pratique clinique courante depuis le début des années 2000. Pour l'ESC/ACC, la mise en évidence d'une élévation dynamique "rise and fall" de la Tn (> valeur du 99^e percentile mesurée dans une population de sujets sains, pour des tests possédant une précision satisfaisante [coefficient de variance < 10 %]), est un élément central de la définition universelle de l'infarctus du myocarde [1, 2].

Néanmoins, l'interprétation du dosage de la Tn doit s'intégrer dans un scénario clinique compatible avec le diagnostic de SCA. En effet, si l'élévation de la Tn est extrêmement spécifique de l'existence de dommage myocardique, elle ne témoigne pas pour autant de façon automatique d'une étiologie ischémique.

Aussi, si l'élévation de la Tn chez un patient présentant une arythmie

supraventriculaire rapide, un sepsis, une urgence hypertensive, une insuffisance cardiaque congestive, une embolie pulmonaire... traduit bien l'existence de dommages myocardiques, possiblement associés à un pronostic défavorable (type 2 ou infarctus du myocarde secondaire), elle ne signifie pas pour autant que le patient présente un SCA ou qu'il faille entreprendre un traitement de SCA. Au contraire, chez un patient présentant un contexte clinique compatible avec un SCA, une élévation de la Tn au-delà du 99^e percentile permet d'établir un diagnostic de nécrose myocardique ischémique (type 1 ou infarctus du myocarde spontané) et de mettre en route la stratégie thérapeutique la plus adaptée.

Dosage de la troponine ultrasensible

Jusqu'à peu, la plupart des tests utilisés était incapable de détecter de façon fiable et reproductible des valeurs faibles de Tn (< 0,04 ng/mL). Plusieurs avancées technologiques récentes

REVUES GÉNÉRALES

Biomarqueurs

(diminution du bruit de fond par détection de fluorescence photonique, utilisation de nanoparticules permettant d'augmenter la surface d'interaction entre l'anticorps et l'antigène, augmentation des seuils de détections des Ac marquées...) ont permis de diminuer d'un facteur 10 à 50 les seuils de détection. Les tests les plus performants sont ainsi capables de détecter la Tn dans le sérum de sujets sains avec une valeur du 99^e percentile de 0,010 ng/mL et une limite de détection de 0,0005 ng/mL [3].

Intérêt clinique du dosage de la troponine ultrasensible

Idéalement, le dosage de la troponine ultrasensible devrait permettre :

- de dépister de façon sensible et précoce aux urgences les patients présentant un infarctus du myocarde,
- d'éviter chez les patients à Tn initialement négative la réalisation d'un deuxième dosage,
- de mettre en œuvre plus rapidement la stratégie thérapeutique adaptée chez les patients présentant un SCA authentique.

A l'inverse, en l'absence de réflexion préalable sur le contexte clinique, le risque lié au dosage non contrôlé de la Tn ultrasensible est d'engorger les filières de cardiologie ou de cardiologie interventionnelle avec des patients présentant des dommages myocardiques secondaires, non imputables à des SCA.

Apport du dosage de la troponine ultrasensible dans le diagnostic d'infarctus du myocarde

Aux urgences, par rapport aux méthodes standard, l'abaissement du seuil de Tn au 99^e percentile de la valeur mesurée chez les volontaires sains (0,03 ng/mL) pourrait permettre

d'améliorer la sensibilité du diagnostic d'infarctus du myocarde de 13 % au prix d'une réduction de 9 % de la spécificité. Dans cette étude, l'élévation de la Tn ultrasensible était aussi précoce que celle de la myoglobine [4]. Dans le travail de Kavsak *et al.* (n = 448), l'abaissement du seuil de Tn de 0,1 ng/mL à 0,04 ng/mL permet l'identification supplémentaire de 65 patients (15 %). Un nouvel abaissement du seuil à 0,02 ng/mL permet d'identifier 96 nouveaux patients présentant une élévation minimale de la Tn [5].

Impact du dosage de la troponine ultrasensible sur la précocité du diagnostic de SCA

L'impact du dosage de la Tn ultrasensible sur la rapidité du diagnostic de SCA a également été étudiée. Dans l'étude de Melanson, 103 patients, évalués selon une méthode standard (seuil de détection 0,1 ng/mL), présentent des taux normaux de Tn et une élévation secondaire de la Tn. Chez les mêmes patients, l'utilisation d'une méthode ultrasensible (seuil de détection 0,04 ng/mL) permet la détection sur le premier prélèvement de valeurs anormales dans 61 % des cas [6]. Pour ces auteurs, le gain de temps nécessaire à l'établissement du diagnostic de SCA serait de 30 minutes avec la méthode ultrasensible. Néanmoins, dans ce travail, la méthode ultrasensible utilisée ne paraît pas suffisamment sensible pour éviter la réalisation d'un deuxième prélèvement.

Impact de l'abaissement du seuil de la troponine dans la stratification du risque et la prise en charge thérapeutique des SCA

Plusieurs analyses *post hoc* d'études importantes menées chez des patients présentant des SCA (FRISC II,

TACTICS TIMI 18) ont pu établir que l'abaissement du seuil de Tn permettrait de mieux identifier les patients les plus à risque de présenter une récurrence d'événements cardiovasculaires majeurs au cours du suivi. L'utilisation de méthodes ultrasensibles pourrait également permettre d'identifier au mieux les patients nécessitant une prise en charge invasive [7, 8].

Valeur pronostique des élévations minimales de troponine

Dans le travail de Kavsak, le risque relatif de survenue d'un événement cardiovasculaire au cours du suivi (décès, infarctus du myocarde et insuffisance cardiaque à 8 ans) est de 3,6 pour un seuil de Tn à 0,1 ng/mL, de 2,4 pour un seuil de 0,04 ng/mL et de 1,7 pour un seuil de 0,02 ng/mL [5]. S'il existe bien une diminution progressive du risque relatif des seuils les plus élevés vers les seuils plus bas de Tn, une élévation même minimale de la Tn est associée à un pronostic cardiovasculaire défavorable. Ces données ont également été retrouvées dans des études plus larges [8], y compris chez le sujet de plus de 70 ans supposé indemne de coronaropathie [9]. Sur le fond, la description récente d'élévations minimales de la Tn chez le sujet sain ou chez le sujet présentant une coronaropathie "stable" pourrait être lourde de conséquences cliniques, les éléments discriminants entre coronaropathie "stable" ou "instable" devenant de plus en plus ténus.

Dans le travail de Zethelius, chez des patients de plus de 70 ans, asymptomatiques, indemnes d'antécédents cardiovasculaires, le risque relatif de survenue d'un décès ou d'un premier événement coronarien à 10,4 ans est de 2,1 pour des valeurs de Tn > 0,04 ng/mL, et de 1,5 pour le seuil le plus bas (Tn > 0,021 ng/mL) (p < 0,05) [9]. Chez

les patients présentant un angor stable et une fonction systolique ventriculaire gauche préservée inclus dans l'étude PEACE (*Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme inhibition*) (n = 3679), la mesure des concentrations de Tn T ultrasensible a été réalisée (Cobas e 411, Roche Diagnostics) [10]. L'impact d'une élévation minimale de la Tn sur la survenue d'événements cardiovasculaires a été examiné au terme d'un suivi de 5,2 ans. Des valeurs de Tn T supérieures aux valeurs limites de détection (0,001 µg/L) sont retrouvées chez 97,7 % des sujets. Pour 11,1 % d'entre eux (n = 407), les valeurs sont supérieures aux valeurs du 99^e percentile mesurées chez des sujets sains (0,0133 µg/L). La cohorte a ensuite été subdivisée en quatre sous-groupes en fonction des taux de Tn T ultrasensible.

Dans ce travail, des taux plus élevés de Tn T ont été observés chez les hommes, chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire, un syndrome inflammatoire, une altération modérée de la fonction rénale, une élévation du BNP. De même, une prescription moindre d'aspirine ou de statines est observée chez les patients présentant les élévations les plus marquées de Tn. Après ajustement pour les autres paramètres prédictifs d'événements (âge, sexe, CRP, tabagisme actif, NT-proBNP), un risque accru de décès et d'insuffisance cardiaque est observé chez les patients présentant les élévations les plus importantes de Tn (quartiles 3 et 4/quartile 1) (fig. 1).

Curieusement, aucun impact d'une élévation minimale de la Tn sur un risque accru d'infarctus du myocarde n'a pu être établi dans cette étude. Au total, cette étude a permis d'établir que des taux très faibles de Tn T étaient détectables chez la quasi-totalité des patients présentant un angor stable. Associé à de nombreux facteurs de

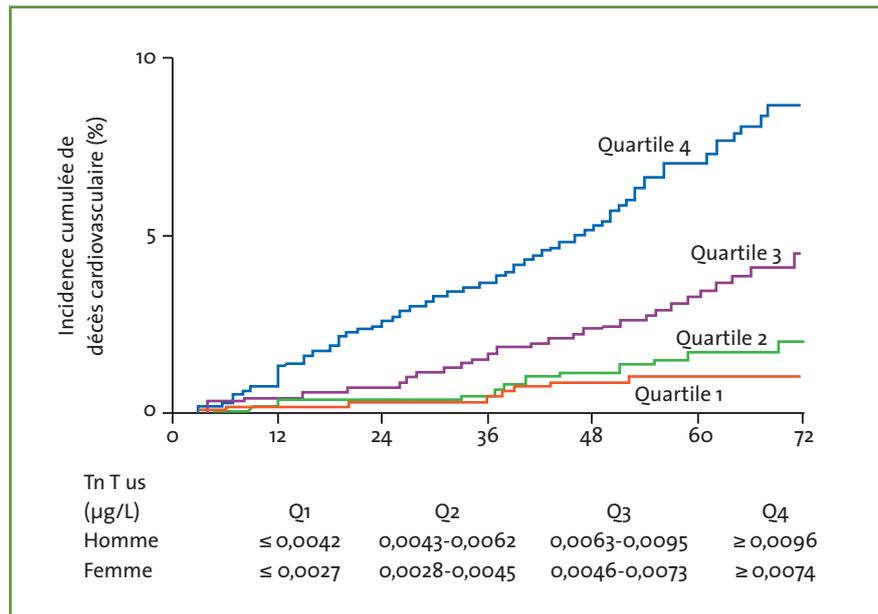


FIG. 1: Incidence des décès d'origine cardiovasculaire chez des patients coronariens stables présentant des élévations minimales de Tn T. Une surmortalité cardiovasculaire est observée au terme d'un suivi de 5,2 ans chez les patients des quartiles 3 (Tn T comprise entre 0,0063 et 0,0095 µg/L) et 4 (Tn T > 0,0096 µg/L) par rapport aux patients du quartile 1 (Tn T < 0,0042 µg/L). D'après [10].

risque cardiovasculaires, cette élévation minimale de la Tn permet d'individualiser un sous-groupe de patients à risque cardiovasculaire accru. Au niveau physiopathologique, cette élévation minimale de la Tn pourrait être la conséquence de multiples épisodes spontanément résolutifs d'ischémie myocardique, de micro-infarctissements, de processus inflammatoires, d'apoptose des cardiomyocytes, d'une altération de la fonction rénale ou encore d'une majoration de la tension pariétale myocardique [10].

Conclusion

L'enjeu du développement du dosage de la Tn ultrasensible est de permettre d'identifier plus aisément les patients présentant un SCA et de les orienter plus précocement vers une filière de cardiologie ou de cardiologie interventionnelle. En l'absence de réflexion clinique préalable, le prix à payer pourrait être l'engorgement de

ces filières par des patients présentant des dommages myocardiques, non ischémiques, secondaires à d'autres pathologies.

Au niveau physiopathologique, la détection de concentrations minimales de Tn chez le sujet présumé sain ou chez le patient présentant un angor stable pourrait être la conséquence de multiples facteurs incluant des micro-infarctissements, des phénomènes inflammatoires, l'apoptose de cardiomyocytes ou l'altération des conditions de charge. Sur le plan nosologique, ce concept remet largement en cause les définitions actuelles des syndromes coronariens aigus.

Bibliographie

- MORROW DA, CANNON CP, JESSE RL *et al.* National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation*, 2007; 115: e356-75.

REVUES GÉNÉRALES

Biomarqueurs

POINTS FORTS

- ↳ Le développement de nouvelles technologies permet le dosage de quantités infimes de troponine, y compris chez le sujet supposé sain.
- ↳ Ces tests pourraient conduire à un diagnostic plus précoce de SCA et à une mise en route plus rapide de la stratégie thérapeutique adaptée.
- ↳ *A contrario*, le risque inhérent à l'utilisation non réfléchie de ces marqueurs serait de conduire à une "troponite", véritable "embolisation" des filières de cardiologie par des patients présentant des dommages myocardiques secondaires, non ischémiques.
- ↳ Néanmoins, cette élévation même minime de la troponine, associée à de nombreux facteurs de risque cardiovasculaire, est prédictive à long terme d'un risque accru d'événements.
- ↳ Sur le plan nosologique, la détection de quantités minimales de Tn chez le patient présentant un angor stable invite à redéfinir les frontières ténues séparant coronaropathie stable et instable.

2. ALPERT JS, THYGESEN K, ANTMAN E *et al.* Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 36: 959-969.
3. WU AH, JAFFE AS. The clinical need for high-sensitivity cardiac troponin assays for acute

coronary syndromes and the role for serial testing. *Am Heart J*, 2008; 155: 208-214.

4. AMODIO G, ANTONELLI G, VARRASO L *et al.* Clinical impact of the troponin 99th percentile cut-off and clinical utility of myoglobin measurement in the early management of chest pain patients admitted to the Emergency Cardiology Department. *Coron Artery Dis*, 2007; 18: 181-186.

5. KAVSAK PA, NEWMAN AM, LUSTIG V *et al.* Long-term health outcomes associated with detectable troponin I concentrations. *Clin Chem*, 2007; 53: 220-227.
6. MELANSON SE, MORROW DA, JAROLIM P. Earlier detection of myocardial injury in a preliminary evaluation using a new troponin I assay with improved sensitivity. *Am J Clin Pathol*, 2007; 128: 282-286.
7. VENGE P, LAGERQVIST B, DIDERHOLM E *et al.* Clinical performance of three cardiac troponin assays in patients with unstable coronary artery disease (a FRISC II substudy). *Am J Cardiol*, 2002; 89: 1035-1041.
8. MORROW DA, CANNON CP, RIFAI N *et al.* Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA*, 2001; 286: 2405-2412.
9. ZETHELIUS B, JOHNSTON N, VENGE P. Troponin I as a predictor of coronary heart disease and mortality in 70-year-old men: a community-based cohort study. *Circulation*, 2006; 113: 1071-1078.
10. OMLAND T, DE LEMOS JA, SABATINE MS *et al.* A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2009; 361: 2538-2547.

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



Toute la rédaction de *Réalités Cardiologiques* vous souhaite de

Bonnes Vacances !

La webothèque de Réalités Cardiologiques

A partir du 8 juillet, rendez-vous sur le site de Réalités Cardiologiques et découvrez nos deux derniers films consacrés aux :

Techniques ablatives dans la FA

Ce film a été réalisé dans le service de Cardiologie de l'hôpital Lariboisière à Paris, sous la direction de F. Extramiana.

Bilan scanner avant et après TAVI

Cet autre film a été réalisé dans le service de Radiologie de l'hôpital Charles Nicolle à Rouen, sous la direction de J.C. Dachet.

Rubrique Formation/Webothèque

Les cours de Réalités Cardiologiques

Dans la rubrique Formation, le site vous propose différents cours :

● Cours d'Echocardiographie

Deux cours sont actuellement en ligne :

- Evaluation des pressions de remplissage ventriculaire gauche,
- Evaluation de la morphologie et de la fonction systolique du ventricule gauche.

Un troisième cours sera mis en ligne dans les jours qui viennent :

Evaluation d'une insuffisance aortique

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

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

Version Premium

Nouveau site de Réalités cardiologiques
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

+ riche

+ interactif

+ proche de vous

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.

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 ≥ 2 h avant ou ≥ 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 (≥ 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). Cette spécialité fait l'objet d'une co-promotion des Laboratoires MERCK SHARP & DOHME-CHIBRET et SCHERING- PLOUGH.

Avant de prescrire, pour des informations complètes, veuillez consulter le RCP disponible sur le site www.afssaps.fr ou sur notre site www.msd-france.com