

réalités

CARDIOLOGIQUES

LE DOSSIER

HTA : les avancées et les changements de 2011

Prise en charge des dyslipidémies :
les nouvelles recommandations

Diagnostic et évaluation des fuites tricuspides

Quel programme de réadaptation pour quel patient ?

Quand penser à une péricardite constrictive ?



www.realites-cardiologiques.com

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

Procoralan[®] 5mg 7,5mg

Ivabradine

Traitement symptomatique de l'angor stable chronique
chez l'adulte coronarien en rythme sinusal



Procoralan est indiqué :

- chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants ;
- ou en association aux bêtabloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêtabloquants, et dont la fréquence cardiaque reste supérieure à 60 bpm.[△]



2 comprimés par jour 1 le matin et 1 le soir

Après 1 mois de traitement, en fonction de la réponse thérapeutique, la dose peut être augmentée à 7,5 mg deux fois par jour (cf. rubrique Poso. et administration)

PROCORALAN 5 mg : comprimés pelliculés sécables. **PROCORALAN 7,5 mg** : comprimés pelliculés. **Composition** : Ivabradine 5 mg ou 7,5 mg. EEN : lactose. **Indication** : Traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal. L'ivabradine est indiquée : - chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants, - ou en association aux bêtabloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêtabloquants, et dont la fréquence cardiaque reste supérieure à 60 bpm. **Poso. et administration*** : La poso. initiale recommandée est de 5 mg d'ivabradine 2 fois/j par voie orale, une prise le matin et une le soir au cours des repas. Après 3 à 4 semaines de trait., la poso. peut être augm. à 7,5 mg 2 fois/j, selon la réponse thérap. CTJ : 2,28 €. Si la fréq. card. de repos descend en dessous de 50 bpm ou si symptômes liés à la bradyc., la dose doit être diminuée à 2,5 mg 2 fois/j. Le trait. doit être interrompu si la fréq. card. reste < 50 bpm ou si symptômes liés à la bradyc. persistent (cf. Mises en garde et préc. d'emploi). Initier le traitement à 2,5 mg 2 fois/j chez le sujet âgé. Utiliser avec précaution chez l'insuffisant hépatique modéré et l'insuffisant rénal si Cl_{créat} < 15 ml/min. Pas de données disponibles chez les enfants de moins de 18 ans. **Contre-indications (CI)** : Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients ; Fréquence cardiaque de repos < 60 bpm avant le traitement ; Choc cardiogénique ; Infarctus aigu du myocarde ; Hypotension sévère (< 90/50 mmHg) ; Insuffisance hépatique sévère ; Maladie du sinus (« sick sinus syndrome ») ; Bloc sino-auriculaire ; Insuffisance cardiaque des classes NYHA III-IV ; Patient pacemaker-dépendant ; Angor instable ; Bloc auriculo-ventriculaire du 3^{ème} degré (BAV III) ; Association à des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 tels que les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole), les antibiotiques de la famille des macrolides (clarithromycine, érythromycine per os, josamycine, tétracycline), les inhibiteurs de protéases (nelfinavir, ritonavir) ou la néfazodone (voir Interactions et propriétés pharmacocinétiques) ; Grossesse, allaitement. **Mises en garde et préc. d'emploi*** : arythmie ; patients avec BAV II ; patients présentant une bradyc. (cf. CI) ; Assoc. avec inhibiteurs calciques réduisant la fréq. card. (vérapamil/diltiazem) ; insuf. card. chronique ; AVC ; fonction visuelle ; patients hypotendus (cf. CI) ; fibrillations auriculaires ; patients présentant un QT long congénital ou traités par des médic. allongeant le QT (cf. Interactions) ; contient du lactose. **Interactions*** : Assoc. contre-indiq. : inhibiteurs puissants du CYP3A4 (cf. CI). Assoc. déconseillée : Inhibiteurs modérés du CYP3A4 : diltiazem/vérapamil ; Médic. allongeant le QT (cf. Mises en garde et préc. d'emploi). Assoc. nécessitant des préc. d'emploi : autres inhibiteurs modérés du CYP3A4 ; Jus de pamplemousse ; Inducteurs du CYP3A4. **Grossesse et allait.*** : Contre-indiq. **Conduite et utilisation de machines*** : prise en compte de possibles phosphènes (cf. Effets indésirables). **Effets indésirables*** : Très fréq. : Phosphènes ; Fréq. : Bradyc., BAV I – allongement de l'intervalle PQ à l'ECG, extrasystoles ventric., vision trouble, céphalées, sensations vertigineuses ; Peu fréq. : Hyperuricémie, éosinophilie, élévation de la créatininémie, palpitations, extrasystoles supraventric., nausées, constipation, diarrhée, vertiges, dyspnée, crampes muscul. ; Inconnu : Syncope, hypotens., malaise, rash, érythème, prurit. **Propriétés*** : ATC : C01EB17. L'ivabradine agit en réduisant uniquement la fréq. card., par inhibition sélective et spécifique du courant pacemaker I_f qui contrôle la dépolarisation diastolique spontanée au niveau du nœud sinusal et régule la fréq. card. **LISTE I. Procoralan 5 mg** : 34009 371 676 2 8, EU/1/05/316/003 (56 cp) Prix : 63,92 € - 34009 567 208 1 1, EU/1/05/316/006 (100 cp, modèle hosp.). **Procoralan 7,5 mg** : 34009 371 679 1 8, EU/1/05/316/010 (56 cp) Prix : 63,92 € - 34009 567 209 8 9, EU/1/05/316/013 (100 cp, modèle hosp.) – Remb. Séc. Soc 65 % dans le traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants. Agréé Coll. [△] Non remboursable à la date du 01/12/2010 en association aux bêtabloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêtabloquants, et dont la fréquence cardiaque reste supérieure à 60 bpm. Amélioration du Service Médical Rendu modérée (ASMR III) chez les patients ayant un angor stable chronique avec une contre-indication ou une intolérance aux bêtabloquants et ayant une dysfonction ventriculaire gauche (FEVG < 45 %) asymptomatique contre-indiquant l'emploi des inhibiteurs calciques bradycardisants (Avis de la Commission de la Transparence du 29/11/2006). *Info. Compl. : cf. RCP sur www.ema.europa.eu. **Info. méd.** : Biopharma – 35 rue de Verdun – 92284 Suresnes Cedex. Tél. 01 55 72 60 00 – **Titulaire/Exploitant** : Les Laboratoires Servier - 22 rue Garnier - 92578 Neuilly-sur-Seine Cedex.

Les cours de Réalités Cardiologiques

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

● Cours d'Echocardiographie

Trois cours sont actuellement en ligne :

- Evaluation des pressions de remplissage ventriculaire gauche.
- Evaluation de la morphologie et de la fonction systolique du ventricule gauche.
- Evaluation d'une insuffisance aortique.

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

Evaluation d'une insuffisance mitrale

Ce cours est réalisé par Stéphane Ederhy. L'ensemble de cette rubrique est coordonné par Catherine Meuleman et Ariel Cohen, Service de Cardiologie de l'hôpital Saint Antoine à Paris.

Conçus de manière très pédagogique, ces cours 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

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.

La webothèque de Réalités Cardiologiques

Les films suivants sont actuellement en ligne :

- L'implantation percutanée transfémorale d'une bioprothèse aortique.
- Techniques ablatives dans la FA.
- Bilan scanner avant et après TAVI.

Prochainement à l'affiche :

Procédure Mitraclip

Ce film sera réalisé dans le service de Cardiologie de l'hôpital Bichat à Paris, sous la direction de D. Himbert.

Rubrique Formation/Webothèque

+ riche
+ interactif
+ proche de vous



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 (FHh) :** • INEGY est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une FHh. 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 inexplicée des transaminases sériques. • Administration concomitante avec des puissants inhibiteurs du CYP3A4 (par exemple, itraconazole, kétoconazole, érythromycine, clarithromycine, tétracycline, 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/icter, 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



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. Juillière,
Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche, Pr A. Leenhardt,
Pr J.Y. Le Heuzey, Pr D. Loisançe,
Pr J. Machecourt, Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer,
Dr J.P. Monassier, Pr J.J. Mourad,
Pr G. Montalescot, Pr A. 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. Scheublé, Dr L. Tafanelli,
Dr B. Vaisse, Pr B. Verges

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr Marc Genest

CONSEILLER SCIENTIFIQUE

DIRECTEUR DES OPÉRATIONS SPÉCIALES

Dr François Diévert

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr Richard Niddam

RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

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

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

Evelyne Guitard

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 : 3^e trimestre 2011



Cahier 1

Septembre 2011

#279

LE DOSSIER

HTA : les avancées et les changements de 2011

F. Dievert

7 Editorial :
Hypertension artérielle en 2011 :
de nouveaux choix

11 Les recommandations anglaises
pour la prise en charge de l'HTA :
vers un nouveau monde

17 L'apport de la MAPA à la prise en
charge de l'hypertension artérielle

20 Hypertension artérielle en 2011 :
beaucoup de questions,
quelques réponses

26 Bloqueurs du système
rénine-angiotensine.
Albuminurie, pronostic rénal
et cardiovasculaire, sécurité d'emploi

REVUES GÉNÉRALES

31 Prise en charge des dyslipidémies :
recommandations conjointes
de la Société Européenne
de Cardiologie et de la Société
Européenne d'Athérosclérose
J. Ferrières

37 Le diagnostic et l'évaluation des fuites
tricuspidales
A. Maudière

43 Quel programme de réadaptation
pour quel patient ?
C. Monpère

REPERES PRATIQUES

48 Quand penser à une péricardite
constrictive ?
R. Roudaut

Un cahier 2 "Thromboses et urgences coronaires"
est routé avec ce numéro.

Un bulletin d'abonnement est en page 35.

Image de couverture : © Philipp Oscity

www.realites-cardiologiques.com

Pour nous retrouver, vous pouvez :

- soit vous rendre à l'adresse suivante : www.realites-cardiologiques.com
- soit utiliser, à partir de votre Smartphone, le flash code* imprimé sur la couverture du numéro et dans cet encadré.

* Pour utiliser le flash code, il vous faut télécharger une application Flash code sur votre Smartphone, puis tout simplement photographier notre flash code. L'accès au site est immédiat.

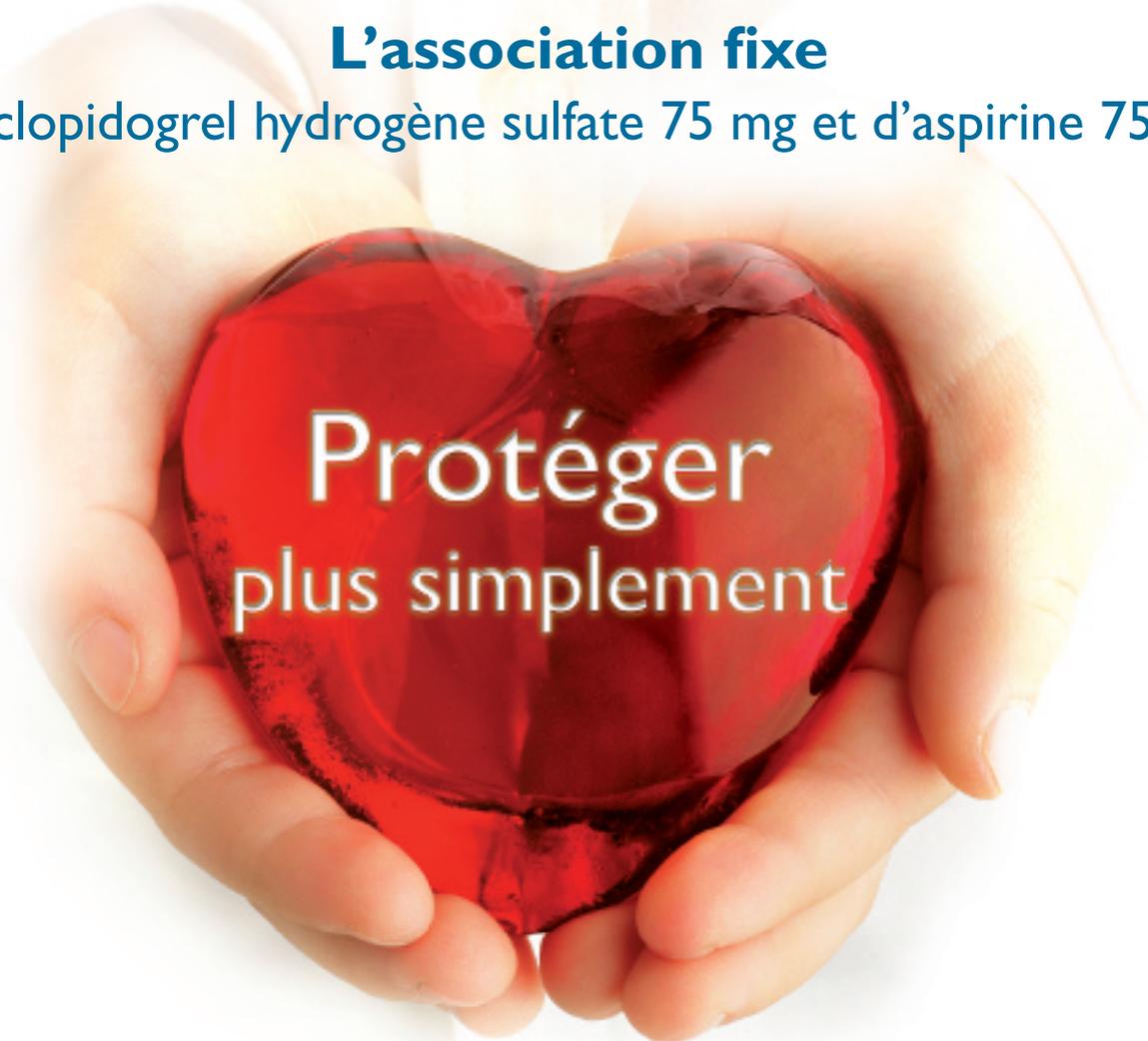


NOUVEAU

DuoPlavin®

Clopidogrel hydrogène sulfate 75 mg / Aspirine 75 mg

L'association fixe
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.

LE DOSSIER

HTA : les avancées et les changements de 2011

Editorial

Hypertension artérielle en 2011 : de nouveaux choix



→ F. DIEVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Dans le domaine de l'hypertension artérielle, et alors qu'il n'y a pas eu de grands essais thérapeutiques majeurs publiés, l'année 2011 apparaît au terme d'un seul semestre comme une année majeure.

Des recommandations à première vue inattendues et en plus... par des Anglais

Une des raisons principales de ce constat est que les Britanniques, par l'intermédiaire de leur Agence de santé officielle et indépendante (le NICE) et de leur Société savante d'hypertension artérielle, ont proposé de nouvelles recommandations que certains pourront trouver surprenantes pour au moins deux raisons. En effet, en termes de diagnostic, ces recommandations proposent le recours très large à la mesure ambulatoire de pression artérielle alors que cette technique est plus onéreuse que la mesure des chiffres tensionnels au cabinet du médecin lors d'une consultation. Par ailleurs, en termes thérapeutiques, les diurétiques sont maintenant relégués en troisième intention et les bêtabloquants en quatrième intention, alors que ces classes thérapeutiques sont les moins chères, même en prenant en compte le prix des génériques des autres classes thérapeutiques.

Le système de santé anglais étant nationalisé, les dépenses mesurées et évitées, une question émerge : que vient-il de se passer en Angleterre pour que les stratégies les plus chères (*a priori*) soient proposées en première intention ? Le poids des preuves est-il en faveur des stratégies les plus chères ? Eh bien non, contrairement à ce que laisse penser une simple analyse comptable à court terme, c'est bien le poids économique des stratégies proposées qui a fait pencher les choix anglais. Les experts de ces recommandations ont ainsi proposé ces stratégies non seulement en fonction du poids de leurs preuves, mais surtout en raison de l'analyse coût-efficacité qu'ils ont conduite. Et ainsi, **plus encore que sur le poids des preuves, l'origine de ces choix repose essentiellement sur une analyse coût-bénéfice favorable de ces stratégies.**

Ainsi, si la MAPA coûte cher initialement, elle est moins onéreuse que la répétition des consultations pour évaluer le statut tensionnel d'un patient. De plus, elle évite de traiter abusivement des patients non hypertendus. Il était dès lors possible qu'une analyse coût-efficacité de cette technique penche en sa faveur. Mais, question : l'automatisme n'est-elle pas moins onéreuse, d'autant qu'elle n'est pas à la charge du sys-

LE DOSSIER

HTA : les avancées et les changements de 2011

tème de santé mais à celle du patient et reproductible à l'infini ? Réponse : l'automatisme n'est pas plus coût-efficace que la mesure ambulatoire de pression artérielle puisqu'elle fait aussi le diagnostic d'hypertension artérielle par excès et cela chez... 38 % des patients qu'elle détecte comme hypertendus.

Ainsi, si les diurétiques sont certes peu onéreux, les analyses coût-efficacité, au regard des bénéfices cliniques des différentes classes et de leur risque diabétogène, ont fait que les Anglais préfèrent désormais, hors cas spécifiques, ne plus les utiliser en première intention.

Les diverses sociétés savantes et agences nationales préparant de nouvelles recommandations pour la prise en charge de l'hypertension artérielle proposeront-elles des choix aussi tranchés et reposant sur une analyse coût-efficacité des traitements ? Ou resteront-elles dans une analyse de type "Revue générale" des preuves disponibles conduisant à des consensus d'experts ou à des choix reposant sur des analyses financières à courte vue, c'est-à-dire des analyses comptables et non économiques ?

Un semestre d'exception

Ce qui a aussi fait de 2011 une année majeure dans le domaine de l'hypertension artérielle a été la publication à un rythme soutenu de méta-analyses, quasiment une tous les 15 jours, faisant l'analyse des données disponibles pour évaluer les réponses à de nombreuses questions allant de la pratique quotidienne aux enjeux majeurs de Santé publique de cette maladie. Lors des 20 dernières années, il ne semble pas y avoir eu une telle périodicité de publications importantes dans le domaine de l'hypertension artérielle. Toutes ces publications ont justifié d'être lues par tous les médecins, même si la conclusion de certains travaux était que leur titre ou

leurs conclusions promettaient plus que ce qu'elles permettaient de conclure (cf. la méta-analyse sur la prévention secondaire parue dans le JAMA).

Si la majeure partie de ces travaux ont apporté des éléments pour la réflexion dans le domaine de l'hypertension artérielle, ils n'en sont pas moins critiquables, car la matière première qu'ils exploitent n'est parfois pas parfaitement adaptée à l'évaluation de la réponse à la question qu'ils étudiaient.

Cependant, pris dans leur globalité, ils renforcent la valeur des recommandations anglaises, en associant à l'analyse coût-efficacité le poids de nouvelles preuves des bénéfices attendus par les nouvelles stratégies thérapeutiques anglaises.

Ainsi, sans que cela en soit l'objectif principal, les études importantes parues en 2011 ont semblé conforter les choix anglais qui étaient principalement basés sur une analyse coût-efficacité. En reprenant les études disponibles depuis 2009, et au-delà de l'analyse médico-économique, les choix proposés par le NICE sont confortés par des données importantes parmi lesquelles :

- une méta-analyse de 2009 qui a montré que les antagonistes calciques préviennent mieux les AVC que les autres classes thérapeutiques, et que les bêtabloquants préviennent moins bien les AVC que les autres classes thérapeutiques. Cela peut donc justifier le recours large aux antagonistes calciques en première intention, notamment chez le sujet âgé, particulièrement à risque d'AVC, et la relégation des bêtabloquants en quatrième intention,

- les ARA 2 sont associés à une meilleure observance et il en est quasiment de même pour les IEC. Inversement, les diurétiques, et il en est quasiment de même pour les bêtabloquants, sont associés à la moins bonne observance. Cela peut donc justifier le recours large aux ARA 2 et aux IEC en première intention, et la reléga-

tion des diurétiques et des bêtabloquants en troisième et quatrième intention, – les diurétiques, les IEC et les ARA 2 préviennent l'insuffisance cardiaque alors que ce n'est pas le cas des bêtabloquants. Cela justifie une nouvelle fois la relégation des bêtabloquants en quatrième intention. Le risque d'AVC étant plus important que le risque d'insuffisance cardiaque chez les hypertendus, le fait que les antagonistes calciques soient supérieurs aux diurétiques pour prévenir les AVC peut aussi justifier qu'ils soient proposés avant les diurétiques dans le traitement de l'hypertension artérielle...

Ainsi, une grande partie des publications récentes paraît justifier les choix fait par les experts du NICE et de la Société britannique d'hypertension artérielle.

Quelles recommandations pour la pratique ?

Si les choix anglais sont donc intéressants à prendre en compte, ils n'en constituent pas moins des choix résultant d'une analyse possible des données scientifiques, faite par un groupe d'experts à un moment donné. Cela, pour rappeler que, malgré le poids attribué aux recommandations pour la prise de décision médicale, un texte de recommandations n'est pas une donnée scientifique mais une analyse, parmi plusieurs possibles, par un groupe d'experts de données de la science. Elles ne peuvent pas faire loi. Plus encore, on ne peut qu'être étonné lorsque l'on apprend que de nombreux étudiants en médecine apprennent, aujourd'hui, la médecine par l'intermédiaire des recommandations et que, pour certains, les recommandations semblent constituer la quintessence de la science. Longtemps, l'étudiant, voire le médecin, a délégué sa faculté de réflexion à un "maître à penser" ; il semble maintenant qu'il l'a délégué en plus à un groupe désigné d'experts, sans chercher à comprendre

comment se construit une connaissance scientifique et quelles sont ses possibilités de réfutation...

Dans le contexte de cette réflexion, une étude parue en 2011 est d'un intérêt particulier. Elle rappelle en effet les limites des recommandations des sociétés savantes. Depuis plusieurs années, tant dans le domaine de l'hypertension artérielle que dans celui du diabète et que dans celui de l'insuffisance rénale, les diverses sociétés savantes et agences nationales ont été d'accord pour proposer d'abaisser la pression artérielle en dessous de 130/80 mmHg chez le diabétique et chez l'insuffisant rénal. C'est une recommandation unanime, elle est donc considérée par beaucoup comme valide, sinon validée. Il est même probable que, lors d'un examen, l'étudiant qui aurait proposé une cible tensionnelle inférieure à 140/90 mmHg et non à 130/80 mmHg chez un diabétique aurait perdu des points. Cependant, si cette recommandation est unanime, elle n'a rien d'une vérité scientifique : son niveau de preuve de bénéfice est en effet égal à zéro. Et il est difficile de le rappeler tant l'unanimité est faite sur cette cible tensionnelle dans toutes les publications et discours... Renforçant encore le poids d'une telle recommandation, mais tout en ne reposant que sur les mêmes arguments théoriques et indirects, en 2007, la Société européenne d'hypertension artérielle proposait que, chez les patients à très haut risque cardiovasculaire, la pression artérielle soit abaissée par un

traitement antihypertenseur, même si elle était inférieure à 140/90 mmHg. Cependant, et probablement parce que le poids des preuves manquait et que l'hypothèse d'une courbe en J dans la relation entre chiffres tensionnels sous traitement et risque cardiovasculaire chez les patients à haut risque cardiovasculaire ne pouvait être éliminée avec certitude, en 2009, la même Société européenne d'hypertension artérielle faisait marche arrière. Elle indiquait que le poids des preuves ne permettait pas de proposer une cible tensionnelle inférieure à 130/80 mmHg chez les patients à haut risque, et notamment chez le diabétique. Une cible tensionnelle comprise entre 130 et 140 mmHg devenait ainsi l'objectif raisonnable de la prise en charge.

En 2011, dans la revue *Circulation*, est parue une méta-analyse très perturbante. Elle montre en effet que, chez les diabétiques, il y a une diminution du risque d'AVC proportionnelle à la réduction de la pression artérielle systolique, et cela jusqu'à des valeurs inférieures à 130 mmHg : Ouf ! les experts des recommandations n'avaient peut-être pas tort. Mais, alors que la mortalité diminue lorsque la pression artérielle systolique est inférieure sous traitement à 135 mmHg, cela n'est plus le cas lorsqu'elle est inférieure à 130 mmHg, suggérant l'existence d'une courbe en J et un effet néfaste du traitement qui annulerait le bénéfice enregistré sur la diminution des AVC. Oups ! les experts des recomman-

datations avaient-ils oublié qu'un bénéfice sur un critère n'est pas la garantie d'une absence de risque sur d'autres critères ?

Alors, quels choix faire en 2011 : suivre les Anglais ou s'en tenir aux recommandations nationales qui limitent l'utilisation de la MAPA, cela d'autant que cet acte diagnostique n'a pas de cotation à la CCAM (Classification Commune des Actes Médicaux) et est donc, paradoxe lorsque l'on voit les avancées anglaises... hors nomenclature en France.

Rappelons que si les recommandations ont un intérêt certain pour la pratique et l'amélioration de la qualité des soins, leur qualité laisse parfois à désirer. D'autres choix peuvent être faits que ceux proposés dans des recommandations, dès lors que le médecin, libre de sa prescription en dernier recours, peut justifier les choix qu'il a faits dans l'intérêt du patient. La médecine basée sur les preuves est une synthèse entre les données acquises de la science, auxquelles il faut avoir un accès direct et pour lesquelles il faut posséder une capacité d'analyse, et une situation clinique spécifique. Elle ne doit pas être l'application mécanique de recommandations.

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

www.realites-cardiologiques.com

Pour nous retrouver, vous pouvez :

- soit vous rendre à l'adresse suivante : www.realites-cardiologiques.com
- soit utiliser, à partir de votre Smartphone, le flash code* imprimé sur la couverture du numéro et dans cet encadré.

* Pour utiliser le flash code, il vous faut télécharger une application Flash code sur votre Smartphone, puis tout simplement photographier notre flash code. L'accès au site est immédiat.





TRAITEMENT MÉDICAL

20%
**DE RÉDUCTION TOUTES CAUSES
DE MORTALITÉ À 1 AN¹**

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

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

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

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

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

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

Edwards Lifesciences

Irvine, USA | Nyon, Svizzera | Tokyo, Giappone | Singapore, Singapore | São Paulo, Brasile
edwards.com



Edwards

LE DOSSIER

HTA : les avancées et les changements de 2011

Les recommandations anglaises pour la prise en charge de l'HTA : vers un nouveau monde

En 2011, les Britanniques ont émis de nouvelles recommandations pour la prise en charge de l'hypertension artérielle. Celles-ci ont de nombreuses particularités qui les rendent originales et en rupture avec la plupart des recommandations jusqu'ici disponibles.

Ces recommandations anglaises proposent un recours ample et rapide à la MAPA, voire à l'automesure, lorsqu'il existe une suspicion d'HTA afin de la confirmer ou non, et d'adopter une stratégie adaptée au réel statut tensionnel du patient. La classification de l'HTA repose principalement sur la valeur des chiffres tensionnels obtenus le plus souvent en MAPA ou en automesure. Enfin, les recommandations relèguent en troisième intention les diurétiques et en quatrième intention les bêtabloquants.

→ F. DIEVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Contexte

Les nouvelles propositions anglaises pour la prise en charge de l'hypertension artérielle (HTA) ont été disponibles à deux périodes en 2011. Une première version, en février, où pendant quelques semaines plusieurs textes (synthèse, texte complet, argumentaire) ont été mis en ligne sur le site du NICE et ouverts aux commentaires de tous. Puis, après analyse des commentaires, sur ce même site, les recommandations définitives ont été mises en ligne fin août 2011.

Ces recommandations constituent une actualisation de celles publiées en 2004 sous l'égide du *Newcastle Guideline Development and Research Unit*, actualisées une première fois en 2006 en association avec la Société britannique d'hypertension (BHS). Les recommandations de 2011 ont, elles aussi, été réalisées en association avec la BHS, elles

constituent donc les recommandations anglaises officielles de 2011.

Les avis et recommandations du NICE ont une portée internationale car elles résultent d'une expertise parmi les plus indépendantes, et prennent en compte une réelle analyse des rapports coûts-bénéfices d'une procédure diagnostique ou thérapeutique en les argumentant. Ainsi, plusieurs systèmes de santé de par le monde sont particulièrement attentifs aux rapports du NICE.

Un des points forts du NICE, qui fait néanmoins l'objet de critiques, est d'avoir statué, sans toutefois que cela ne constitue une règle non modifiable, que le coût d'un traitement par QALY (*Quality Adjusted Life Year* ou "année de vie ajustée par sa qualité") ne devait pas, en règle générale, dépasser 30 000,00 £. Concernant l'HTA, le NICE a indiqué qu'une stratégie a été considérée comme coût-efficace si :

– cette stratégie était nettement supérieure en termes de coût évité, d'utili-

sation de ressource évitée et d'efficacité clinique comparativement aux autres stratégies,

– cette stratégie faisait gagner 20 000,00 £ par QALY par rapport à la meilleure stratégie suivante.

Le NICE a rappelé dans son argumentaire de février que les médicaments de l'HTA représentaient en 2006 un coût de 1 milliard de livres, soit 12 % du coût des soins primaires pour le système national de santé (NHS).

Aspect médico-légal

Bien qu'issues d'un institut officiel et national de santé ayant pour mission de formuler des recommandations, le texte proposé par le NICE comporte un préambule important sur le plan médico-légal. Il semble donc utile d'en reproduire plusieurs extraits : "Les lignes de conduite clinique du NICE sont des recommandations concernant le traitement et les soins de personnes ayant des maladies et des états spécifiques dans le cadre du

LE DOSSIER

HTA : les avancées et les changements de 2011

Le NICE et la BHS d'après leurs sites Internet

Le "NICE"

NICE est l'acronyme de "National Institute for Health and Clinical Excellence" (site Internet : www.nice.org.uk).

Le NICE, initialement appelé *National Institute for Clinical Excellence*, a été créé en Angleterre en 1999. Le 1^{er} avril 2005, il a fusionné avec l'Agence de développement de la santé (HDA : *Health Development Agency*) pour devenir le nouveau *National Institute for Health and Clinical Excellence* (toujours appelé NICE).

C'est une organisation anglaise, indépendante, véritable agence de santé du NHS (*National Health Service*, système national de santé anglais) ayant la responsabilité d'édicter des recommandations nationales pour la promotion de la santé et la prévention et le traitement des maladies.

Le NICE produit des recommandations dans trois domaines de santé :

- la Santé publique : recommandations sur la promotion d'une bonne santé et sur la prévention des maladies pour les personnes relevant du système de santé anglais (le NHS), les autorités locales, le grand public et le secteur associatif,
- les technologies de santé : recommandations pour l'utilisation de médecines, traitements et procédures nouvelles ou déjà existantes au sein du NHS,
- la pratique clinique : recommandations pour le traitement et les soins adaptés des patients du NHS ayant des conditions de santé particulière et des maladies spécifiques.

La "BHS"

BHS est l'acronyme de *British Hypertension Society* (site internet : www.bhsoc.org) ou Société britannique d'hypertension artérielle.

La BHS produit des forums sur la recherche médicale et scientifique permettant de partager les connaissances de pointe nécessaires pour comprendre les causes de l'HTA et améliorer son traitement.

La BHS a un système adapté pour produire les recommandations de renommée internationale pour la prise en charge de l'HTA qui sont largement adoptées en soins primaires au Royaume-Uni et dans plusieurs pays.

La BHS a aussi élaboré des programmes d'éducation pour aider les scientifiques, les médecins et les autres professionnels de santé pour comprendre les bases de l'HTA et améliorer sa prise en charge au Royaume-Uni.

Système national de santé en Angleterre et au pays de Galles. Ce guide représente l'opinion du NICE qui a été développée après un examen attentif des preuves disponibles. Il est souhaité que les professionnels de santé les prennent pleinement en compte lorsqu'ils exercent leur jugement clinique. Cependant, ces guides ne peuvent se substituer à la responsabilité individuelle des décisions appropriées aux circonstances propres à chaque patient prises par les professionnels de santé, en concertation avec le patient ou son tuteur, et en fonction d'une information synthétique sur les caractéristiques de quelque traitement qu'il envisage d'utiliser. La modification

de ce guide est de la responsabilité des autorités locales de santé ou des fournisseurs de soins. Ces derniers doivent se souvenir qu'il est de leur responsabilité de modifier ce guide, dans leur contexte local, en regard de leur devoir, pour éviter des discriminations illégales et pour promouvoir l'égalité et la possibilité d'accès aux soins. Rien dans ce guide ne doit être interprété de façon à ce qu'il ne soit pas en accord avec leurs devoirs."

Il est aussi précisé que : "Les traitements et les soins doivent prendre en compte les choix et préférences individuelles des personnes. Une bonne communication est essentielle, reposant sur une

information basée sur des preuves, pour permettre aux patients de faire des choix informés au sujet de leurs soins."

Ainsi, ce texte est dénommé "guidelines" au sens de "lignes de conduite" et non de recommandations.

Les grandes lignes des recommandations

Il est impossible de rendre compte de l'ensemble des recommandations. Si le texte entier paru en août fait 36 pages, l'argumentaire disponible en février et tout aussi indispensable à lire en faisait 310. La lecture de ces deux textes est toutefois très instructive et concerne l'analyse possible des preuves et des multiples aspects de la prise en charge de l'HTA. La lecture de l'argumentaire est surtout très importante puisqu'elle évalue les réponses possibles à de multiples questions posées par l'HTA, comme, par exemple, la sensibilité et la spécificité d'un seuil défini de PA avec un appareil de mesure donné.

Seuls seront repris ici ce qui semble être les grands principes de ces recommandations.

1. Définitions

L'HTA est classée en trois stades :

- HTA de stade 1 : elle correspond à une pression artérielle (PA) clinique au moins égale à 140/90 mmHg et à un PA sur la journée au moins égale à 135/85 mmHg à la MAPA ou à l'automesure,
- HTA de stade 2 : elle correspond à une PA clinique au moins égale à 160/100 mmHg et à un PA sur la journée au moins égale à 150/95 mmHg à la MAPA ou à l'automesure,
- HTA sévère : elle correspond à une pression artérielle systolique (PAS) occasionnelle au moins égale à 180 mmHg ou à une pression artérielle diastolique (PAD) occasionnelle au moins égale à 110 mmHg.

D'emblée, il peut être constaté que :

– il n'y a que trois stades d'HTA alors que de nombreuses autres recommandations en proposent un plus grand nombre. Toutefois, en 2006, le NICE ne proposait que deux stades,

– ces trois stades ne reposent que sur la valeur des chiffres tensionnels,

– si la PA est d'emblée au moins égale à 180 mmHg pour la PAS ou à 110 pour la PAD, l'HTA est qualifiée de sévère sans nécessité de recourir à une mesure de la PA en dehors de la présence du médecin. Si la PA n'a pas atteint ces valeurs en consultation, la qualification du type d'HTA nécessite le recours à la MAPA ou à l'automesure.

Néanmoins, cette classification basée uniquement sur les chiffres tensionnels ne résume pas l'évaluation initiale d'un hypertendu. Les recommandations précisent ainsi qu'il y a 4 objectifs clefs dans l'évaluation d'un sujet suspecté d'être hypertendu :

- confirmer ou infirmer que la pression artérielle est élevée,
- documenter la présence ou l'absence d'atteinte d'organes cibles induite par l'HTA (par exemple, une hypertrophie ventriculaire gauche, une rétinopathie hypertensive, une excrétion urinaire anormale de protéines...),
- évaluer le risque cardiovasculaire qu'il soit dû à la présence d'une maladie cardiovasculaire ou d'état associé à un risque cardiovasculaire élevé (comme par exemple un diabète ou une insuffisance rénale) ou par le calcul du risque absolu à 10 ans,
- et évaluer si l'HTA peut être une HTA secondaire.

2. Diagnostic

Si la PA clinique est à 140/90 mmHg ou plus élevée, une MAPA doit être proposée pour confirmer le diagnostic d'HTA.

Comment affirmer que la PA clinique est supérieure à 140/90 mmHg? Si une première mesure de PA fournit des chiffres supérieurs à 140/90 mmHg, il faut effectuer

une deuxième mesure pendant la consultation. Si cette deuxième mesure fournit des chiffres très différents, il faudra effectuer une troisième mesure. Et si deux mesures sont supérieures à 140/90 mmHg, il faut alors proposer une MAPA des 24 heures pour confirmer l'HTA. Si la MAPA est mal tolérée, on proposera une automesure.

Lorsqu'une MAPA est utilisée pour confirmer le diagnostic d'HTA, il faut qu'au moins deux mesures de PA soient prises par heure d'éveil (par exemple entre 08 h 00 et 22 h 00). Il faut utiliser la moyenne d'au moins 14 mesures prises pendant la période d'éveil pour confirmer le diagnostic d'HTA.

Si c'est l'automesure qui est utilisée pour confirmer le diagnostic d'HTA, il faut s'assurer que :

- pour chaque enregistrement de la PA, deux mesures consécutives sont effectuées, avec au moins 1 minute entre chacune de ces deux mesures, et ce, chez un sujet en position assise **ET**
- que l'enregistrement de PA est effectué deux fois par jour, idéalement le matin et le soir **ET**
- que l'enregistrement a été fait pendant au moins 4 jours, idéalement 7 jours.

Il faut ensuite ne pas tenir compte des enregistrements effectués le premier jour et faire la moyenne des mesures obtenues les jours suivants pour confirmer le diagnostic d'HTA.

La MAPA est l'outil de choix à proposer, l'automesure étant à réserver aux cas où la MAPA n'est pas faisable, notamment lorsqu'elle est mal tolérée.

Mais un rappel de bon sens figure aussi dans ces recommandations : parce que les appareils automatiques ne mesurent pas avec une précision suffisante la PA lorsque le rythme cardiaque est irrégulier (par exemple, en cas de fibrillation atriale), il faut palper le pouls radial ou brachial avant de mesurer la PA. Si le rythme cardiaque est irrégulier, il faut alors mesurer

la PA en utilisant la méthode auscultatoire au niveau de l'artère humérale.

Quel changement! Ces recommandations créent donc une rupture majeure par rapport à la plupart des recommandations disponibles : le recours à la mesure de PA en dehors de la présence du médecin est recommandé rapidement, largement et, en cas de MAPA, seules les valeurs de PA de la période d'éveil doivent être prises en compte pour le diagnostic d'HTA.

● **Pourquoi une telle promotion de la MAPA?** Les raisons en sont précisées dans l'argumentaire mis en ligne en février 2011. La place de la MAPA résulte d'une analyse de la littérature récente dont la principale conclusion retenue est la suivante : l'automesure est meilleure que la mesure clinique de la PA pour faire le diagnostic d'HTA, mais n'est pas aussi performante que la MAPA.

● **Pourquoi plutôt la MAPA que l'automesure? Et pourquoi plutôt l'automesure que la mesure clinique de PA?** Ce choix résulte d'une analyse de la littérature et notamment de méta-analyses ayant comparé la sensibilité et la spécificité de ces trois méthodes pour faire le diagnostic de l'HTA. De ce travail, il résulte que la mesure clinique de PA fait un diagnostic inapproprié d'HTA : avec cette méthode, 25 % des patients diagnostiqués comme hypertendus ne le sont en fait pas. Avec l'automesure, ce taux de diagnostic erroné est de 38 %. De plus, avec la mesure clinique, 25 % des hypertendus sont diagnostiqués comme non hypertendus. Avec l'automesure, ce taux est de 14 %.

● **Pourquoi utiliser les mesures de PA d'éveil lors de la MAPA pour faire le diagnostic d'HTA?** Les experts ont préféré utiliser les mesures d'éveil de PA lors d'une MAPA pour faire le diagnostic d'HTA, car, d'une part, il n'y a pas de preuves suffisamment convaincantes pour affirmer que les mesures faites pen-

LE DOSSIER

HTA : les avancées et les changements de 2011

dant le sommeil sont mieux corrélées au pronostic, et car, d'autre part, en prenant en compte les mesures d'éveil, il est possible d'établir des comparaisons avec les valeurs obtenues lors de la mesure clinique de la PA ou lors de l'automesure.

● **Faire largement des MAPA est-il coût-efficace ?** Comme le rapport coût-efficacité de la MAPA et de l'automesure, comparativement à la mesure clinique de PA, n'avait pas été évalué avec suffisamment de pertinence dans les études disponibles, le NICE a proposé une étude permettant d'évaluer ce rapport. Cette étude a fait l'objet d'une publication dans le *Lancet* concomitamment à la mise à disposition des nouvelles recommandations. La conclusion publiée de cette étude est la suivante : "La MAPA comme méthode diagnostique de l'HTA après une élévation initiale de la PA clinique réduit les erreurs de diagnostic et les coûts. Les coûts additionnels liés à la MAPA sont contrebalancés par les coûts évités par une meilleure adaptation du traitement. La MAPA est recommandée pour la plupart des patients avant de débiter un traitement antihypertenseur"

● **Pourquoi lors de l'automesure de la PA effectuer deux mesures matin et soir pendant au moins 4 jours ?** Différentes méthodes sont proposées pour faire le diagnostic d'HTA et/ou pour la surveillance de la PA en automesure. En France, c'est la règle des trois qui est proposée : trois fois de suite le matin et le soir, pendant trois jours consécutifs afin d'obtenir une moyenne de 18 mesures. Les Anglais ont fait l'analyse des 8 études disponibles évaluant l'automesure et en ont conclu que 2 mesures matin et soir pendant au moins 4 jours, en éliminant les valeurs du premier jour, étaient une solution suffisamment sensible, spécifique et pratique pour devoir être proposée.

3. Chez qui débiter un traitement ?

Il faut débiter un traitement antihypertenseur chez les personnes âgées de

Contrairement à ce qui avait pu être envisagé et qui semblait logique du fait du coût des appareils de MAPA, une analyse coût-efficacité a montré que la MAPA est la méthode la plus coût-efficace pour le diagnostic de l'hypertension et cela pour une large étendue d'âge tant chez l'homme que chez la femme. De façon remarquable, dans la plupart des groupes, la MAPA permet d'améliorer les conditions de santé (en termes de QALY) et de réduire les coûts, suggérant que l'utilisation de la MAPA pour le diagnostic de l'hypertension peut faire faire des économies au système de santé (anglais).

moins de 80 ans et ayant une HTA de stade 1, si elles ont au moins une des caractéristiques suivantes : une atteinte d'un organe cible, une maladie cardiovasculaire, une maladie rénale, un diabète et/ou un risque cardiovasculaire absolu à 10 ans équivalent à 20 % ou plus.

Il faut débiter un traitement antihypertenseur chez les personnes ayant une HTA de stade 2, quel que soit l'âge.

Chez les patients ayant moins de 40 ans, une HTA de stade 1 sans atteinte des organes cibles, sans maladie cardiovasculaire ou rénale ou diabète, il faut envisager le recours au spécialiste afin de rechercher une HTA secondaire ou d'effectuer une appréciation plus détaillée d'une atteinte d'un organe cible. Et cela, parce que l'évaluation du risque cardiovasculaire absolu à 10 ans peut sous-estimer le risque d'événements cardiovasculaires chez ces patients.

4. Surveillance du traitement et pression artérielle cible

La pression artérielle cible au cabinet médical est inférieure à 140/90 mmHg chez les patients âgés de moins de 80 ans, sous traitement. Chez ceux de plus de 80 ans, elle est inférieure à 150/90 mmHg sous traitement.

Chez les patients chez lesquels existe une différence de plus de 20/10 mm Hg de PA entre la mesure clinique et la mesure par MAPA ou automesure, il faut surveiller l'efficacité tensionnelle des traitements par la moyenne des mesures de PA d'éveil en MAPA ou automesure. L'objectif est alors d'obtenir une PA, par ces méthodes, inférieure à 135/85 mmHg.

Chez les patients ayant un effet blouse blanche, il faut envisager de surveiller la PA tant au cabinet médical que par MAPA ou automesure pour surveiller la réponse au traitement par modifications du mode de vie ou par médicaments.

5. Choix des traitements

Chaque fois que possible, il faut utiliser des traitements permettant une prise par jour.

Chez les patients de plus de 80 ans, les traitements à proposer sont les mêmes que chez ceux âgés de 55 à 80 ans, en prenant en compte les comorbidités.

>>> Première étape de traitement

La première étape du traitement ne comprend que deux choix, selon l'âge et l'origine ethnique :

- un antagoniste calcique chez les patients âgés de 55 ans ou plus et chez les noirs d'origine africaine ou caribéenne quel que soit l'âge,
- un bloqueur du système rénine-angiotensine (SRA) : inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2 (ARA 2) si l'IEC est mal toléré, chez les patients de moins de 55 ans qui ne sont pas noirs.

Il ne faut pas associer un IEC et un ARA 2 pour traiter l'HTA.

Concernant l'antagoniste calcique, si ce choix n'est pas adapté, par exemple à cause d'œdèmes des membres inférieurs ou d'une intolérance ou s'il y a des preuves d'une insuffisance cardiaque ou un risque élevé d'insuffisance cardiaque, il faut alors proposer un diurétique thia-

zidique. Si le diurétique doit être débuté, il faut proposer un thiazidique, comme la chlortalidone (12,5 à 25 mg une fois par jour), l'indapamide (1,5 mg/j en forme à libération prolongée ou 2,5 mg/j) de préférence aux thiazidiques conventionnels comme le bendrofluméthiazide ou l'hydrochlorothiazide. Chez les patients qui reçoivent déjà un traitement par du bendrofluméthiazide ou de l'hydrochlorothiazide et chez qui la pression artérielle est stable et bien contrôlée, il faut continuer le traitement en cours par ces molécules.

>>> Deuxième et troisième étapes de traitement

La deuxième étape, c'est-à-dire si la PA n'est pas contrôlée, consiste à associer le bloqueur du SRA et l'antagoniste calcique.

Si un troisième traitement est nécessaire, il est proposé d'associer un diurétique apparenté thiazidique au bloqueur du SRA et à l'antagoniste calcique.

>>> Quatrième étape de traitement

Pour le traitement de l'HTA résistante :

- Il faut envisager un traitement diurétique par de faibles doses de spironolactone (25 mg une fois par jour) si la kaliémie est égale ou inférieure à 4,5 mmol/L.
- Il faut utiliser ce traitement avec précaution chez les sujets dont le débit de filtration glomérulaire est réduit, car ils sont à risque élevé d'hyperkaliémie.
- Il faut envisager des doses plus élevées de diurétiques thiazidiques si la kaliémie est supérieure à 4,5 mmol/L.

Le schéma proposé est exposé dans la **figure 1**.

C'est bien évidemment ce nouveau schéma de traitement qui constitue la grande rupture de ces recommandations par rapport aux recommandations précédentes et à celles provenant de la plupart des sociétés savantes.

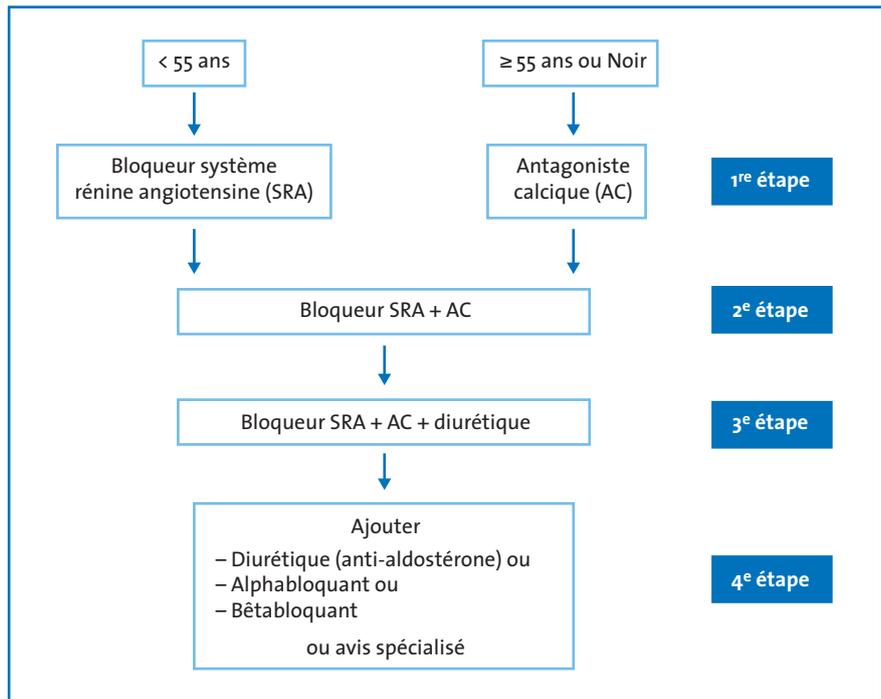


FIG. 1: Traitement de l'HTA selon le NICE anglais en 2010.

Ainsi, par exemple, si, en 2006, le NICE et la BHS proposaient déjà un choix reposant sur l'âge et l'origine ethnique chez le sujet âgé et chez les Noirs, les antagonistes calciques et les diurétiques étaient des traitements possibles de première intention. En 2011, les antagonistes calciques sont devenus le traitement de premier choix chez ces patients et les diurétiques sont relégués en troisième intention.

Les bêtabloquants sont quant à eux relégués en quatrième intention. Toutefois, ces recommandations précisent que si les bêtabloquants ne sont pas le traitement préférentiel de l'HTA, ils peuvent être envisagés chez les patients les plus jeunes dans les cas suivants :

- intolérance ou contre-indication aux bloqueurs du SRA (IEC et ARA 2),
- chez les femmes pouvant être enceintes,
- chez les sujets ayant des signes évidents d'augmentation du tonus sympathique.

Dans ces cas, si un traitement par un bêtabloquant est débuté et qu'il y a nécessité d'associer un autre traitement, c'est un antagoniste calcique plutôt qu'un diurétique qu'il faudra utiliser afin de diminuer le risque d'apparition d'un diabète.

Pourquoi ces changements par rapport aux recommandations de 2006? S'il y a eu des modifications de la stratégie thérapeutique par rapport à celle proposée en 2006, les auteurs des recommandations indiquent que c'est parce que, depuis cette date, des études ont apporté de nouvelles connaissances pour la prise en charge de l'HTA. Ainsi :

- des comparaisons directes entre IEC et ARA 2 indiquent que ces deux classes pourraient avoir un même bénéfice clinique, et donc être jugées équivalentes, conférant aux ARA 2 une place potentielle en première intention,
- une étude a permis de comparer deux stratégies de seconde intention, l'association d'un IEC et soit d'un antagoniste calcique, soit d'un diurétique,

LE DOSSIER

HTA : les avancées et les changements de 2011

- des données nouvelles ont été publiées concernant l'effet des traitements sur la variabilité de la pression artérielle, celle-ci étant maintenant considérée comme un marqueur indépendant du pronostic clinique,
- des données ont permis de mieux apprécier l'apport des différents diurétiques,
- il a été publié de nouvelles études sur les stratégies thérapeutiques de l'HTA résistante, notamment sur l'apport d'un traitement par spironolactone,
- enfin, le prix de nombreux traitements a diminué entre 2006 et 2011 du fait de la mise à disposition de génériques, élément tendant à modifier les rapports coût-efficacité de plusieurs traitements.

Pourquoi le choix des antagonistes calciques, en place des diurétiques en première intention ? Les auteurs des recommandations de 2011 ont pris en compte les études et méta-analyses disponibles concernant l'efficacité relative des différents traitements de l'HTA. Ils ont de même pris en compte, voire effectué lorsque nécessaire et avec des cas cliniques adaptés, des analyses coût-efficacité des différentes stratégies disponibles. Leurs conclusions ont été : "... *Le traitement de l'HTA est hautement coût-efficace. Il améliore le pronostic en termes de santé (meilleur QALY) avec toutes les classes de traitement évaluées dans le modèle et il en résulte une économie financière comparativement à l'absence de traitement, car la réduction des événements cardiovasculaires procurée par le traitement épargne des dépenses à un niveau supérieur à celui du coût du traitement. Il convient toutefois de noter que cette simulation repose sur une estimation du coût du traitement basée sur le prix de médicaments génériques. Chez la plupart des patients, les antagonistes calciques sont apparus comme étant les traitements ayant le meilleur rapport coût-efficacité en traitement de première intention de l'HTA essentielle*".

Pourquoi une association de bloqueurs du système rénine angiotensine avec un

antagoniste calcique plutôt qu'avec un diurétique en deuxième intention ? Ce choix résulte de la prise en compte des résultats de l'étude ACCOMPLISH ayant montré un meilleur bénéfice clinique d'une association comprenant un antagoniste calcique en sus d'un IEC plutôt qu'un diurétique en sus de l'IEC.

6. Et les règles hygiéno-diététiques ?

Surprise pour certains, mais aussi réalité des faits connus pour d'autres, le NICE a rappelé dans son argumentaire qu'aucune des études de modification du style de vie disponible n'avait été conduite afin de permettre une évaluation significative du pronostic cardiovasculaire. On peut donc en conclure indirectement que le niveau de preuve du bénéfice cardiovasculaire des modifications du mode de vie est actuellement nul.

Du fait des limites des études sur le mode de vie, les auteurs des recommandations ont donc pris en compte pour évaluer ces études les effets obtenus sur un critère intermédiaire : la variation de la pression artérielle. Les propositions faites sont donc celles qui permettent d'obtenir une diminution des chiffres tensionnels sans certitude d'un bénéfice cardiovasculaire associé.

Les modifications du mode de vie proposées sont les suivantes :

- évaluer le mode de vie des patients en termes de diététique et d'exercice physique pratiqué, car des adaptations du mode de vie portant sur ces critères peuvent diminuer les chiffres tensionnels,
- les techniques de relaxation peuvent diminuer la PA, mais elles ne doivent pas être proposées en routine,
- évaluer la consommation alcoolisée des patients et encourager sa réduction chez les buveurs excessifs, car cela peut diminuer la PA et avoir d'autres bénéfices en termes de santé,
- décourager la consommation excessive de café et de produits riches en caféine. La consommation excessive de café (au moins 5 tasses par jour) est associée à

une petite augmentation des chiffres tensionnels (2/1 mm Hg), que les patients soient ou non hypertendus,

- encourager les patients à avoir une faible consommation sodée (inférieure à 6 g de sel par jour, soit 2,4 g de sodium par jour), tant par une réduction spécifique des apports que par une éventuelle substitution sodée, car cela peut diminuer la PA,
- ne pas proposer de suppléments en calcium, magnésium ou potassium, de façon isolée ou associée, car il n'a pas été démontré que ces stratégies diminuent les chiffres tensionnels ;
- prodiguer des conseils pour l'arrêt du tabac chez les fumeurs. Il n'y a pas de lien direct entre les chiffres tensionnels et le tabagisme, mais ces deux facteurs contribuent à augmenter le risque cardiovasculaire et l'arrêt du tabac est coût-efficace.

La grande leçon de ces recommandations

Le système de santé anglais est un système nationalisé, réputé économe. En termes d'économie, il est intuitif de penser qu'il faut favoriser la classe thérapeutique la moins chère en première intention (notamment les diurétiques) et proposer un usage très parcimonieux de la MAPA. Or, de façon contre-intuitive, le système de santé anglais propose de reléguer les diurétiques en troisième intention et incite à une pratique extrêmement fréquente de la MAPA.

Faut-il comme dans une célèbre bande dessinée en conclure qu'"ils sont fous ces Anglais" ou au contraire faut-il en conclure qu'une analyse économique d'un problème doit prendre en compte un ensemble de coûts générés et surtout de coût évités afin de choisir l'option la plus rentable ? C'est bien à une analyse économique globale que se sont livrés les Anglais, et leur conclusion actuelle est de montrer que ce qui semble le moins onéreux à court terme n'est pas ce qui est le moins onéreux pour un système de santé. **Quelle leçon !**

LE DOSSIER

HTA : les avancées et les changements de 2011

L'apport de la MAPA à la prise en charge de l'hypertension artérielle

RÉSUMÉ : Deux publications et une nouvelle recommandation proposent de faire de la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) la méthode de référence pour le diagnostic de l'hypertension artérielle (HTA). La recommandation est celle du NICE, rapportée dans l'article précédent de ce dossier. Les deux publications sont résumées dans cet article.

→ F. DIEVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Une méta-analyse de référence : la MAPA est la méthode la plus fiable pour faire le diagnostic d'HTA

1. Principes et contexte

C'est dans le *British Medical Journal* qu'est parue en 2011 une des études les plus intéressantes pour valider l'utilité de la MAPA dans le diagnostic de l'HTA. Ce travail a d'ailleurs été un des grands supports des nouvelles recommandations anglaises pour proposer une utilisation large de la MAPA pour le diagnostic de l'HTA.

Il s'agit d'une méta-analyse d'études ayant comparé la mesure de la pression artérielle clinique (c'est-à-dire enregistrée au cabinet médical), la mesure de la pression artérielle en automesure et la MAPA, en termes de sensibilité et de spécificité pour le diagnostic de l'HTA.

Cette approche peut paraître paradoxale car la référence permettant de prendre une décision thérapeutique est la mesure de pression artérielle clinique, et cela pour deux raisons :

- la première est que c'est la méthode la plus largement et anciennement disponible, elle fait donc historiquement référence,
- la deuxième est que c'est cette méthode qui a servi de critères d'enrôlement des patients dans les essais cliniques ayant établi le bénéfice du traitement pharmacologique de l'HTA.

On pourrait donc envisager que seule la mesure clinique de la pression artérielle est légitime et validée pour servir de référence au dépistage et à la prise de décision thérapeutique. De fait, et chez tout individu, la pression artérielle étant extrêmement variable d'un moment à l'autre, il est possible que des patients soient classés comme hypertendus alors qu'ils ne le sont pas, les mesures de pression artérielle ayant été faites au moment où la pression artérielle, est élevée dans la journée. Ils pourraient donc, en se fiant à la seule mesure clinique de la pression artérielle recevoir à tort un traitement antihypertenseur avec peut-être des effets indésirables, peut-être pas de bénéfice clinique, et alors, dans ce cas, avec un coût non justifié. Inversement, il est possible que des patients classés comme normotendus soient des hypertendus chez lesquels la pression artérielle était dans les valeurs basses de leur variation lors de la mesure clinique.

Et c'est bien parce que la pression artérielle est très variable que le diagnostic ne doit être affirmé qu'après l'avoir mesurée à plusieurs reprises. Et la pratique régulière de la MAPA a de longue date montré que, par exemple, des patients ayant une pression artérielle en moyenne à 110/70 mmHg sur les 24 heures avaient plusieurs fois dans une journée des chiffres tensionnels supérieurs aux normes définies, notamment supérieurs à 140/90 mmHg. C'est donc probablement parce qu'elle reflète mieux la pression artérielle effective d'un patient que la MAPA est mieux corrélée avec l'atteinte d'organes cibles et avec le pronostic cardiovasculaire que la pression artérielle clinique. Elle pourrait donc devenir la référence pour le diagnostic de l'hypertension.

2. L'étude et ses résultats

Pour évaluer les apports respectifs des trois méthodes de mesure de pression artérielle, des auteurs anglais ont colligé 20 études, publiées entre 1966 et mai 2010, ayant inclus 5 683 patients et possédant les qualités méthodologiques requises. Parmi ces études qui utilisaient des seuils diagnostiques d'hypertension artérielle différents, 7 permettaient de comparer la mesure clinique à la MAPA et 3 l'automesure à la MAPA.

LE DOSSIER

HTA : les avancées et les changements de 2011

Si le diagnostic d'HTA nécessite de disposer de nombreuses mesures de pression artérielle, l'avantage est à la MAPA

Le nombre de mesures obtenues en cabinet est limité, et ponctuel. Il est possible d'obtenir une mesure, voire 4 à 5 lors d'une consultation, mais pour obtenir un nombre important, il faudra multiplier les consultations au fil des semaines et des mois avec leurs coûts successifs.

Avec l'automesure, il est possible de disposer dans un délai plus court qu'avec des consultations répétées de plusieurs mesures de pression artérielle. Ce nombre sera de 18 si, comme en France, l'on propose au patient d'appliquer la règle des trois (3 fois le matin, trois fois le soir, les 3 jours précédents une consultation). Il sera de 14, si, comme en Angleterre, l'on propose au patient de mesurer la pression artérielle matin et soir pendant 7 jours.

Avec la MAPA, la pression artérielle est mesurée en général toutes les 15 minutes pendant la journée et toutes les 30 minutes pendant la nuit, ce qui permet de disposer en 24 heures d'au moins 70 mesures de pression artérielle.

Pour effectuer leurs comparaisons, les auteurs ont pris comme seuil validant l'hypertension artérielle une moyenne de 135/85 mmHg pour la MAPA et l'automesure, et une valeur de 140/90 mmHg pour la mesure clinique. La méthode de référence a été la MAPA et était considéré comme hypertendu un patient dont la moyenne de la pression artérielle était supérieure à 135/85 mmHg avec cette méthode.

Avec ces présupposés, la sensibilité de la mesure clinique a été évaluée à 75 % de même que sa spécificité. En d'autres termes, la mesure clinique ne détecte que 75 % des hypertendus, et lorsqu'elle indique qu'un patient est hypertendu, elle se trompe dans 25 % des cas. La sensibilité de l'automesure a été évaluée à 86 % et sa spécificité à 62 %. En d'autres termes, si l'automesure détecte 86 % des hypertendus, lorsqu'un patient a des chiffres élevés en automesure, dans 38 % des cas, il n'est pas hypertendu selon la MAPA.

Une autre façon d'exprimer le résultat obtenu est la suivante : si, dans une population, 30 % des patients sont réellement hypertendus, le diagnostic d'hypertension artérielle ne sera porté à bon escient dans cette population que chez 56 % des patients avec la mesure clinique, comparativement à l'utilisation de la MAPA.

La conclusion des auteurs est simple : ni la mesure clinique ni l'automesure n'ont une sensibilité et une spécificité suffisantes pour être recommandées comme moyen diagnostique unique de l'HTA. Si la MAPA est prise comme référence, une décision de traitement qui ne serait prise que sur la mesure clinique ou l'automesure résulterait en un grand nombre de diagnostics par excès. Effectuer une MAPA avant de débiter un traitement qui sera continué tout au long d'une vie peut permettre un meilleur ciblage des patients à traiter.

3. Commentaires

Cette étude est donc importante parce qu'elle rappelle en les quantifiant les erreurs de diagnostic induites par la mesure clinique de pression artérielle, mais aussi celles dues à l'automesure, ce qui est une notion moins connue.

Elle est aussi importante car, dans la plupart des recommandations, les indications de la MAPA sont l'incertitude du diagnostic d'HTA (or ce travail montre que la marge d'incertitude est de fait très importante), la résistance au traitement, les variations importantes de pression artérielle ou la recherche d'un effet blouse blanche (c'est-à-dire, en quelque sorte, un diagnostic d'HTA fait par excès en clinique). L'apport de l'étude publiée

dans le BMJ renforce donc l'utilité de la MAPA bien au-delà des indications reconnues dans la plupart des recommandations disponibles jusqu'à présent. Il est à retenir que les propositions faites par les auteurs anglais supposent qu'un traitement antihypertenseur prescrit à un sujet non hypertendu n'apporte donc pas de bénéfice. En d'autres termes, qu'il ne faut pas traiter un patient dont la pression artérielle serait inférieure à 135/85 mmHg en MAPA.

Plus fiable, mais à quel prix ?

Dans un second travail, des auteurs anglais, dont certains ont participé aux recommandations du NICE, ont évalué le rapport coût-efficacité des trois méthodes de mesures de la pression artérielle (mesure clinique, MAPA et automesure) en prenant comme modèle un cas clinique théorique : une population de soins primaires âgée de 40 ans ou plus, et ayant une pression artérielle clinique de dépistage supérieure à 140/90 mmHg, avec des facteurs de risque cardiovasculaire à un niveau équivalent à celui de la population générale.

La sensibilité et la spécificité des méthodes de mesure retenues ont été celles établies dans la méta-analyse parue dans le *BMJ* et rapportée dans ce même article. Il a ensuite été postulé qu'un traitement antihypertenseur proposé à un patient non hypertendu n'apportait pas de bénéfice clinique (en d'autres termes, ne prévenait pas les événements cardiovasculaires) mais n'avait pas d'effet indésirable.

Le coût de la mesure clinique de pression artérielle a été établi à 38 livres, celui de l'automesure à 39 livres et celui de la MAPA à 53 livres. Pour cette dernière, ont été pris en compte le coût de l'appareil, des piles de la calibration régulière... pour la mesure clinique, la nécessité de plusieurs consultations... Le coût des événements cardiovascu-

laire a été modélisé en fonction des bases de données anglaises et le coût des médicaments antihypertenseurs retenu a été celui des formes génériques. L'étude s'appuie donc sur des données spécifiques au système de santé anglais.

Le résultat de ce travail a été de montrer que la MAPA est la méthode la plus coût-efficace pour la prise en charge de l'HTA, permettant d'en diminuer le coût du fait du coût évité par les traitements non prescrits aux patients n'ayant pas d'hypertension artérielle alors que la mesure clinique et l'automesure faisaient envisager qu'ils étaient hypertendus. Le coût évité selon le sexe et l'âge des patients en utilisant la MAPA plutôt que les autres méthodes de mesure de pression artérielle a été estimé entre 56 et 323 livres.

En synthèse

La MAPA a donc vu son statut évoluer notablement en 30 ans. Elle a d'abord été un outil de recherche permettant notamment d'apprécier la variabilité tensionnelle. Elle a permis d'apprécier

l'efficacité des traitements antihypertenseurs sur les 24 heures, et depuis sa validation dans ce domaine, tout dossier d'enregistrement de traitement antihypertenseur doit comprendre des études faites avec des MAPA. Elle a aussi été un outil permettant de mieux évaluer le pronostic associé à la valeur des chiffres tensionnels, bien que ce rôle n'ait pas été jugé comme de grande portée en pratique clinique, puisque ses indications jusqu'ici reconnues n'en tenaient pas compte. En parallèle et rapidement, elle a permis d'indiquer que la mesure clinique pouvait faire le diagnostic d'HTA par excès (hypertension artérielle blouse blanche), et plus récemment a montré qu'un tel diagnostic pouvait aussi être fait par défaut (hypertension artérielle masquée) sans permettre d'envisager l'attitude à adopter face à ces statuts tensionnels particuliers.

Avec les travaux et les recommandations parus cette année, il est proposé que la MAPA devienne désormais (du moins outre-Manche) la méthode de référence pour le diagnostic de l'hypertension artérielle. C'est donc un grand pas qu'ont fait les Anglais.

Si cette avancée paraît logique, elle a plusieurs limites et repose sur de nombreuses hypothèses de travail. Une de ces principales hypothèses est qu'un patient ayant une hypertension artérielle en mesure clinique sans hypertension artérielle en MAPA (un hypertendu blouse blanche) ne justifie pas de traitement antihypertenseur. Son corollaire pourrait être aussi qu'il faut traiter l'hypertension artérielle masquée.

Quoi qu'il en soit de ces hypothèses, les propositions anglaises ont l'important mérite de faire avancer les réflexions scientifiques et pratiques sur le diagnostic et le traitement de l'hypertension artérielle. Elles seront sûrement analysées, souhaitons-le avec le plus grand intérêt, par l'ensemble des sociétés savantes et groupes d'experts désignés pour établir les prochaines recommandations pour la prise en charge de l'hypertension artérielle dans la plupart des pays et continents. Si sa place doit évoluer pour en faire un outil indispensable à la pratique, il sera enfin utile qu'à la codification qui lui est reconnue dans la CCAM soit affectée un prix. Car la MAPA est encore en France, en 2011, un acte hors nomenclature.

Insuffisance tricuspidiennne : du nouveau chez Edwards Lifesciences

Edwards Lifesciences a annoncé, fin août, le lancement mondial de l'anneau d'annuloplastie Carpentier-Edwards Physio Tricuspid pour le traitement de l'insuffisance tricuspidiennne. Edwards a reçu le marquage CE pour sa commercialisation dans l'Union Européenne et la certification 510 (k) de la *Food and Drug Administration* des Etats-Unis.

Le système d'annuloplastie Physio Tricuspid se présente sous une forme tridimensionnelle lui permettant de s'adapter à l'anatomie naturelle de l'anneau tricuspide du patient lorsque la valve est fermée. Il est conçu selon le principe de "flexibilité sélective" afin de préserver le mouvement naturel de la valve d'origine. L'anneau intègre également un certain nombre de perfectionnements facilitant son implantation, notamment un rebord de suture distinct qui guide l'emplacement et l'alignement de la suture de manière intuitive.

J.N.

D'après un communiqué de presse de la Sté Edwards Lifesciences.

LE DOSSIER

HTA : les avancées et les changements de 2011

Hypertension artérielle en 2011 : beaucoup de questions, quelques réponses

RÉSUMÉ : Un nombre important d'études majeures dans le domaine de l'hypertension artérielle a été publié lors du premier semestre 2011. Ces études sont pour la plupart des méta-analyses des études disponibles et ont été élaborées pour répondre à des questions importantes.

Elles n'y sont pas toujours arrivées, mais elles n'en apportent pas moins des avancées ou des éléments nouveaux pour la réflexion concernant la prise en charge de cette maladie. Il est impossible de rendre compte de toutes les études parues lors de ce premier semestre ; aussi un choix sélectif autour de questions importantes a-t-il été fait.

→ F. DIEVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Quelles cibles tensionnelles ?

1. Y a-t-il un bénéfice à diminuer la pression artérielle (PA) même en l'absence d'hypertension ?

Sachant qu'il y a un lien puissant et indépendant entre la valeur des chiffres tensionnels et le risque d'événements cardiovasculaires ; sachant que ce risque d'événements cardiovasculaires augmente dès des valeurs de PA de 115/75 mmHg ; sachant que, par consensus, l'hypertension artérielle (HTA) est définie par une PA supérieure à 140/90 mmHg (voire > 130/80 mmHg chez les diabétiques et les insuffisants rénaux), sachant qu'un nombre important d'AVC et d'IDM survient chez des patients dont la PA est comprise entre 115 et 140 mmHg, une question émerge : **faut-il proposer un traitement antihypertenseur ou, pour être plus précis, une diminution de la PA aux patients à risque cardiovasculaire élevé mais dont la PA est inférieure à 140/90 mmHg ?** Ce qui peut aussi s'exprimer par la question suivante : est-il globalement

bénéfique (avec un bénéfice clinique qui l'emporterait sur le risque éventuel) d'abaisser la PA nettement en dessous de 140/90 mmHg ? Corollaire : est ce que les cibles tensionnelles de 130/80 mmHg proposées chez les diabétiques et les insuffisants rénaux sont des cibles validées comme bénéfiques pour ces patients ?

Le débat est d'importance pour plusieurs raisons, la principale étant celle de la santé des patients concernés. Au-delà, il en va aussi de la crédibilité de sociétés savantes qui proposent des objectifs de prise en charge parfois non validés, bien qu'admis par consensus. Cependant, qui dit non validés dit aussi à risque potentiel. Il en va aussi de la crédibilité de toutes les enquêtes publiées rendant compte de l'atteinte ou non des objectifs par les médecins. Si les objectifs ne sont pas validés, faut-il blâmer les médecins de ne pas les atteindre ?

2. Faut-il abaisser la PA en dessous de 130/80 mmHg chez le diabétique ?

La réponse est probablement NON.

Dans ce contexte, la **méta-analyse** publiée en ligne le 31 mai 2011 dans le journal *Circulation* est assez dérangeante concer-

nant la cible tensionnelle à proposer aux diabétiques. En effet, afin d'évaluer la pertinence d'un objectif tensionnel inférieur à 130 mmHg, les auteurs de cette méta-analyse ont recherché les études ayant permis de comparer le pronostic de patients diabétiques ou ayant une hyperglycémie à jeun, selon que leur PA systolique était abaissée en dessous de 140, en dessous de 135 ou en dessous de 130 mmHg. 13 études ayant enrôlé 37 736 patients et répondant à ces critères ont pu être identifiées.

● Résultats de la méta-analyse

Les auteurs ont pu analyser le risque de survenue d'événements cardiovasculaires et d'effets indésirables majeurs et construire des droites de régression en fonction du niveau de pression artérielle systolique (PAS) atteint dans les groupes comparés. Le groupe contrôle a été celui dont la PAS était restée entre 135 et 140 mmHg et les deux groupes évalués ceux dont la PAS avait été abaissée soit entre 135 et 130 mmHg, soit en dessous de 130 mmHg.

Le résultat est que plus la PAS diminue, plus le risque d'AVC diminue, et ce de façon très nette (avec une réduction de 3 % du risque d'AVC pour toute dimi-

nution de 1 mmHg de PAS) et plus le risque d'infarctus du myocarde semble diminuer, mais de façon moins ample et non significative, et plus le risque de néphropathie semble diminuer, mais de façon encore moins ample et toujours non significative. Mais, plus la PAS diminue, plus le risque d'événements indésirables majeurs augmente de façon significative, avec une augmentation de la mortalité cardiovasculaire (non significative) et une augmentation légère de la mortalité totale (non significative) lorsque la PAS est abaissée en dessous de 130 mmHg par rapport à son maintien en dessous de 140, voire 135 mmHg.

● Commentaires

Ce travail, obligatoirement imparfait du fait de la faiblesse des données disponibles permettant une réponse fiable à la question posée, ne peut que laisser perplexé : si diminuer la PAS en dessous de 130 mmHg chez les patients diabétiques permet de prévenir les AVC – ce qui est un bénéfice notable –, diminuer la PAS en dessous de 130 mmHg augmente nettement le risque d'effets indésirables majeurs, et peut-être à un niveau tel que cela annulerait le bénéfice cardiovasculaire procuré par la diminution des AVC. Retenons le message principal de ce travail : une cible tensionnelle inférieure à 130 mmHg chez le diabétique n'est pas un objectif reposant sur les données validées de la science, et cela bien qu'il soit proposé dans la majorité des recommandations pour la prise en charge de l'hypertension artérielle et du diabète.

3. Y a-t-il un bénéfice à diminuer la PA en prévention cardiovasculaire secondaire ?

La réponse est MOUAIS...

● Contexte

A la lecture des hypothèses ayant pré-ludé à la réalisation d'une méta-analyse

parue dans le JAMA en mars 2011, on retient le fait que dans une population 56 % des AVC et 46 % des infarctus du myocarde surviennent chez des patients n'ayant pas d'HTA. De ce fait, afin de savoir si la diminution de PA peut être bénéfique chez ces patients, il pourrait être utile d'analyser les études ayant évalué l'effet de traitements antihypertenseurs chez des normotendus. Une population cible idéale pour ce type d'études est représentée par les patients en prévention secondaire et/ou les diabétiques. Ce sont en effet des patients à risque cardiovasculaire élevé et de nombreuses études ont évalué l'effet de traitements ayant des propriétés antihypertensives dans ces populations.

● Méthodes

Les auteurs de la méta-analyse du JAMA ont donc recherché les études ayant évalué des antihypertenseurs chez des patients sans HTA, en prévention cardiovasculaire secondaire et/ou chez des diabétiques non hypertendus. Leur objectif était donc d'évaluer l'effet clinique des traitements antihypertenseurs chez des patients à risque cardiovasculaire élevé non hypertendus.

● Résultats

Les auteurs ont identifié 25 essais thérapeutiques répondant à leurs critères de sélection. Au terme de cette analyse, il a été conclu qu'utiliser des antihypertenseurs chez des patients à haut risque cardiovasculaire et/ou diabétiques, mais non hypertendus, est bénéfique sur les principaux critères évalués : réductions significatives des AVC (de 23 %), des IDM (de 20 %), des événements cardiovasculaires (de 29 %), de la mortalité cardiovasculaire (de 17 %) et de la mortalité totale (de 13 %). Pour renforcer leurs conclusions, les auteurs ont même rapporté la réduction absolue du risque obtenue dans leur travail (par exemple 14 décès évités pour 1 000 patients traités dans ce contexte).

La conclusion de ce travail est que les traitements antihypertenseurs sont bénéfiques chez les patients en prévention cardiovasculaire secondaire, non hypertendus, et que des essais complémentaires sont nécessaires pour vérifier si ce résultat peut être étendu aux patients en prévention cardiovasculaire primaire, non hypertendus. Si l'on extrapole les conclusions de cet essai, il n'y aurait donc pas de courbe en J chez les patients théoriquement les plus exposés à ce phénomène : les coronariens.

● Analyse

Peut-on retenir les conclusions de ce travail comme valides ?

Un premier élément utile pour l'analyse est de constater que les auteurs de cette méta-analyse ne concluent pas sur le fait que l'abaissement de la PA est bénéfique en prévention secondaire chez les sujets normotendus, mais que l'utilisation des traitements antihypertenseurs est bénéfique. La nuance est importante. Ce d'autant que les antihypertenseurs principalement évalués dans les études prises en compte ne sont pas que des antihypertenseurs et que la méta-analyse n'a pas établi de corrélation entre la baisse de PA observée dans les études et le pronostic cardiovasculaire. Ainsi, lorsqu'on analyse les études prises en compte dans cette méta-analyse, un nombre important évaluait l'effet d'un bêtabloquant (7 études) ou d'un IEC ou d'un ARA 2 (15 études) dans le post-infarctus ou l'insuffisance cardiaque. Seules 3 études évaluaient une autre classe thérapeutique : antagonistes calciques dans 2 cas, diurétiques dans 1 cas.

Or les études prises en compte ont de fait validé un effet spécifique de classes thérapeutiques comme celles des bêtabloquants et des IEC et/ou des ARA 2, qui si, entre autres, ont un effet antihypertenseur, ont surtout des propriétés spécifiques, notamment un effet anti-neuro-humoral, les rendant

LE DOSSIER

HTA : les avancées et les changements de 2011

bénéfiques dans le post-infarctus et/ou l'insuffisance cardiaque, situations où les systèmes neuro-humoraux sont particulièrement activés. Les bénéfices d'autres classes thérapeutiques antihypertensives en prévention secondaire, bien que moins évalués (à l'exception de ceux des antagonistes calciques), n'ont pas été équivalents à ceux des bêtabloquants et des IEC et/ou ARA 2. Ainsi, parmi le nombre important d'études ayant évalué des antagonistes calciques chez des coronariens dans les années 1980, aucune n'est prise en compte dans la méta-analyse publiée. Probablement parce que les détails de leurs publications ne permettaient pas une analyse adaptée à la méta-analyse effectuée.

De plus, les études prises en compte dans la méta-analyse n'étaient peut-être pas adaptées à l'analyse qui en a été faite. Ainsi, par exemple, quand l'effet des traitements sur les AVC est analysé, seules 7 études sur les 25 retenues sont prises en compte. La plus importante d'entre elles, PROFESS, n'a montré aucun bénéfice sur ce critère en ayant pourtant totalisé un nombre important d'AVC, soit 529, chez des normotendus (avec une augmentation non significative du risque de 4 %), alors que d'autres ont montré des bénéfices amples sur ce critère, comme l'étude PEACE avec une diminution du risque de 46 %, mais avec seulement 79 AVC totalisés. Or l'analyse de la publication de 2004 de l'étude PEACE nous apprend que le critère AVC a été analysé *a posteriori*, il ne faisait pas partie des critères principaux de l'étude.

Les auteurs de la méta-analyse du JAMA précisent par ailleurs, qu'en excluant les données des études SOLVD, ABCD, PEACE, PROGRESS et PATS (soit en excluant 5 études sur les 7 prises en compte, et pour lesquelles les données sont à l'évidence imparfaites), la réduction du risque d'AVC n'est plus constatée.

● En pratique

Le résultat constaté dans cette méta-analyse résulte d'une prise en compte nécessairement biaisée des données disponibles et ne peut être retenu comme affirmant le bénéfice de la diminution d'une PA normale en prévention secondaire. Il ne permet pas de réfuter l'existence d'une courbe en J.

L'effet des différentes classes est-il identique pour prévenir les différentes complications de l'HTA ?

1. Tous les antihypertenseurs préviennent-ils de façon égale l'insuffisance cardiaque ?

La réponse est NON.

● Contexte

Les différentes méta-analyses disponibles concernant l'effet de la diminution de la PA sur la prévention des événements cardiovasculaires ont montré que la diminution du risque d'AVC est proportionnelle à la réduction de la PA mais que les antagonistes calciques ont un effet supérieur aux autres classes thérapeutiques pour prévenir le risque d'AVC, et les bêtabloquants un effet inférieur aux autres classes pour prévenir ce risque.

Concernant la prévention du risque d'infarctus du myocarde, elle est proportionnelle à la diminution de la PA, tout au moins jusqu'à des valeurs de 135 mmHg, et toutes les classes antihypertensives ont un effet équivalent sur cet objectif, sans effet spécifique des bloqueurs du système rénine-angiotensine (IEC et ARA 2).

Les méta-analyses jusqu'ici disponibles ont cependant indiqué que la prévention de l'insuffisance cardiaque pourrait ne pas être proportionnelle à la réduction de PA et que les différentes classes d'antihypertenseurs pourraient exercer un effet différent sur ce critère.

● Méthode et résultats

Dans les *Archives of Internal Medicine* est parue, le 14 mars, une méta-analyse comparant spécifiquement l'effet de prévention de l'insuffisance cardiaque des différentes classes antihypertensives. Cette méta-analyse a pris en compte les données de 26 études ayant enrôlé 223 313 patients.

En prenant comme comparateur le placebo, ce travail a montré que les alphabloquants et les bêtabloquants ne préviennent pas significativement le risque d'insuffisance cardiaque dans le traitement de l'hypertension artérielle.

En comparaison au placebo, les diurétiques ont un effet de prévention significatif et ample, avec une réduction du risque de 41 % (risque relatif: 0,59; IC 95 % : 0,47-0,73), les IEC un effet significatif mais moins ample, avec une réduction relative du risque de 29 % (risque relatif: 0,71; IC 95 % : 0,59-0,85) et il en est de même pour les ARA 2 (risque relatif: 0,76; IC 95 % : 0,62-0,90). Les antagonistes calciques, quant à eux, ont un effet peu ample et juste significatif (risque relatif: 0,83; IC 95 % : 0,67-0,99).

La comparaison entre diurétiques et IEC et/ou ARA 2 a montré que les diurétiques sont significativement supérieurs à ces deux classes thérapeutiques pour réduire le risque d'insuffisance cardiaque dans le traitement de l'hypertension artérielle (avec une réduction supplémentaire du risque de l'ordre de 20 % en ampleur relative).

● Commentaires

Ainsi, tous les traitements de l'hypertension artérielle n'exercent pas un effet identique dans la prévention de l'insuffisance cardiaque. Ce résultat incite à rappeler quelques éléments importants.

Le premier est qu'un même traitement, agissant sur la PA, peut avoir un effet différent sur le pronostic d'un patient

en fonction de son stade clinique. Ainsi, les bêtabloquants ne diminuent pas le risque d'insuffisance cardiaque lorsqu'ils sont prescrits à des hypertendus sans insuffisance cardiaque mais, lorsque cette dernière est présente, ils constituent le traitement le plus efficace à diminuer la mortalité et le risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque. Inversement, les antagonistes calciques prescrits dans l'hypertension artérielle diminuent le risque d'apparition d'une insuffisance cardiaque, mais, prescrits dans l'insuffisance cardiaque, ils n'en modifient pas le pronostic, voire pour certaines molécules, l'aggravent.

Cette double constatation rend relative la notion de continuum cardiovasculaire et donc celle de la possibilité qu'un traitement exerce les mêmes effets avant et après le passage d'un stade clinique à un autre. Elle rend aussi relative la part relevant à la diminution de la PA dans le bénéfice de certaines classes thérapeutiques prescrites lorsqu'une maladie cardiaque est présente.

Efficacité, observance et effets indésirables : toutes les stratégies sont-elles équivalentes ?

1. Quelle est l'efficacité de faibles doses d'hydrochlorothiazide sur la PA des 24 heures ?

La réponse est TRES FAIBLE.

Encore un travail dérangeant publié en février 2011 dans le *Journal of American College of Cardiology*: celui qui démontre que l'hydrochlorothiazide, prescrit à une posologie inférieure à 50 mg/j n'a que peu, voire pas d'effet, sur la PA des 24 heures.

● Méthode et résultats

Pour arriver à cette conclusion, les auteurs ont conduit une méta-analyse

des études ayant évalué l'effet d'un traitement par hydrochlorothiazide, prescrit à 12,5 ou 25 mg/j sur la PA des 24 heures évaluée en MAPA. C'est parce qu'elles ont souvent servi aux dossiers d'évaluation/enregistrement de nombreux traitements antihypertenseurs pour lesquels était alors effectuées des études comparatives d'efficacité tensionnelle que 14 études de MAPA évaluant l'hydrochlorothiazide sont disponibles. Parmi ces études, 14 avaient évalué les doses de 12,5 à 25 mg/j et 5 la dose de 50 mg/j d'hydrochlorothiazide.

Cette méta-analyse a montré que l'hydrochlorothiazide, prescrit à 12,5 ou 25 mg/j, diminue la PAS des 24 heures de 6,5 mmHg en moyenne et la PAD de 4,5 mmHg en moyenne sur les 24 heures. Cette diminution de la PA a été inférieure à celle mise en évidence sous IEC (réduction moyenne de 12,9/7,7 mmHg de la PA des 24 heures), sous ARA 2 (réduction moyenne de 13,3/7,8 mmHg de la PA des 24 heures), sous bêtabloquants (réduction moyenne de 11,2/8,5 mmHg de la PA des 24 heures) et sous antagonistes calciques (réduction moyenne de 11,0/8,1 mmHg de la PA des 24 heures).

La diminution de PA tant systolique que diastolique des 24 heures n'a pas été différente entre la dose de 12,5 mg et celle de 25 mg par jour d'hydrochlorothiazide. En revanche, la dose de 50 mg/j a permis une réduction supérieure de PA (12,0/5,4 mmHg), comparable en ampleur à celle des autres classes thérapeutiques.

● Commentaires

Ainsi, une des stratégies régulièrement proposées comme traitement de première intention de l'HTA, l'hydrochlorothiazide à faible posologie, n'a qu'un effet modique et en tout cas inférieur à celui des autres classes antihypertensives sur la PA des 24 heures. La posologie efficace de l'hydrochlorothiazide semble donc être de 50 mg/j, mais, à cette

posologie, les effets indésirables sont plus fréquents.

Mais quelle importance a ce travail, pourrait-on objecter, puisque plusieurs études ont démontré que les diurétiques à faible posologie sont des traitements efficaces et aussi utiles que les autres classes thérapeutiques pour prévenir les événements cardiovasculaires dans la prise en charge de l'HTA ? Faut-il donc, sur la seule foi de cette méta-analyse, "condamner" les diurétiques à faible posologie ? **La réponse à cette question est non, mais il faut probablement distinguer les diurétiques.**

Ainsi, parmi les grandes études ayant démontré le bénéfice des diurétiques soit contre placebo, soit comparative-ment aux autres classes thérapeutiques, c'est la chlortalidone et non l'hydrochlorothiazide qui a été utilisée dans les études SHEP et ALLHAT et c'est l'indapamide et non l'hydrochlorothiazide qui a été utilisé dans l'étude HYVET. Or la durée d'action de l'hydrochlorothiazide est relativement courte, très inférieure à 24 heures, alors que celle de la chlortalidone est prolongée, de plus de 48 heures en moyenne, ce qui peut expliquer le bénéfice clinique observé lorsque cette dernière a été évaluée. Et il est possible que les résultats enregistrés avec la chlortalidone ne soient pas extrapolables à l'hydrochlorothiazide.

Un autre élément intéressant rapporté par la méta-analyse du JACC est que la différence de PA entre l'hydrochlorothiazide et les autres classes antihypertensives n'apparaît pas lorsque la PA est mesurée selon la méthode clinique. Cette dernière est en effet mesurée pendant la journée, or, la durée d'action de l'hydrochlorothiazide étant faible, c'est essentiellement sur les pressions artérielles nocturnes que sont constatées les différences avec les autres classes antihypertensives. Cet élément renforce l'utilité de la MAPA pour l'évaluation de l'efficacité des traitements antihyperten-

LE DOSSIER

HTA : les avancées et les changements de 2011

seurs et potentiellement aussi pour leur surveillance.

2. Quel est l'effet respectif de l'aliskiren et des ARA 2 sur la PA ?

La réponse est : LE MEME.

Parce qu'il agit très en amont dans la cascade métabolique du système rénine-angiotensine, l'aliskiren, inhibiteur direct de la rénine, pourrait avoir une efficacité tensionnelle supérieure aux molécules agissant plus en aval comme les ARA 2. C'est ce qui est parfois envisagé par certains médecins qui font de l'aliskiren une option thérapeutique en cas d'inefficacité tensionnelle relative des ARA 2. Cette hypothèse et ce choix sont-ils valides ? C'est à cette question qu'a voulu répondre une méta-analyse parue en mai 2011, dans l'*American Journal of Hypertension*.

Les auteurs de ce travail ont donc analysé les 10 études disponibles ayant inclus 3 732 patients et permettant de comparer l'efficacité tensionnelle de l'aliskiren et des ARA 2. Ce travail a montré qu'il n'y avait pas de différence d'effet significative entre l'aliskiren et les ARA 2 en termes de diminution tant de la PAS que de la PAD. De même, les taux de patients jugés répondeurs sous ARA 2 ont été équivalents à ceux jugés répondeurs sous aliskiren. De plus, les taux d'événements indésirables et d'arrêt de traitement pour effet indésirable n'ont pas été différents sous ARA 2 et sous aliskiren. L'aliskiren est donc aussi efficace sur les chiffres tensionnels et aussi bien toléré que les principaux ARA 2 disponibles.

3. Faut-il débiter d'emblée ou de façon différée une association d'antihypertenseurs ?

La réponse est : Parfois d'emblée.

C'est ce que démontre ou rappelle l'étude ACCELERATE parue dans le *Lancet* en janvier 2011.

● Contexte

L'étude ACCELERATE a été construite après analyse des résultats de l'étude VALUE. Cet essai thérapeutique avait montré qu'un traitement par de l'amlo-dipine permettait de diminuer plus précocement et amplement les chiffres tensionnels qu'un traitement par du valsartan chez des hypertendus à risque cardiovasculaire élevé. Cette différence initiale de PA avait eu deux avantages dans cet essai thérapeutique : diminuer le risque d'événements cardiovasculaires majeurs (infarctus du myocarde, AVC et mortalité totale) et permettre d'obtenir une PA plus basse dans le groupe amlo-dipine à long terme.

Les auteurs de l'étude ACCELERATE, postulant qu'il pouvait donc y avoir un bénéfice à une diminution rapide et ample de la PA, ont donc comparé deux grandes stratégies de traitements de l'HTA : utiliser d'emblée une association d'antihypertenseurs à dose usuelle, ou utiliser d'abord une monothérapie, puis secondairement une association d'antihypertenseurs, sachant qu'à échéance régulière, les doses des traitements étaient majorées.

● Méthodes

L'étude ACCELERATE a eu pour objectif d'évaluer l'efficacité tensionnelle et la tolérance à moyen terme de deux stratégies de prise en charge de l'HTA. La première était d'utiliser deux monothérapies (amlo-dipine ou aliskiren) à dose usuelle chacune, doublée à 8 semaines, puis l'association de ces deux molécules à 16 semaines, à dose ensuite doublée à 24 semaines. La seconde était d'utiliser d'emblée l'association de ces deux molécules à dose usuelle, doublée à 8 semaines et à laquelle de l'hydrochlorothiazide pouvait être associé à 24 semaines.

L'hypothèse évaluée était qu'un traitement initial avec deux molécules

d'action complémentaire devait permettre une diminution plus précoce, plus ample et plus prolongée de la PA par rapport à un traitement basé sur une stratégie séquentielle. Les 1 254 patients inclus devaient avoir une PAS comprise entre 150 et 180 mmHg et une PAD inférieure à 110 mmHg, 40 % de ces patients ne devaient pas avoir reçu antérieurement un traitement antihypertenseur, 60 % devaient recevoir un traitement antihypertenseur et celui-ci était alors interrompu. L'essai a été mené en double aveugle, double placebo avec une évaluation du critère principal (la supériorité de l'association thérapeutique sur les monothérapies) à 24 semaines.

● Résultats

L'étude a validé l'hypothèse testée : entre la 8^e et la 24^e semaine, la PAS a été moindre de 6,5 mmHg dans le groupe ayant reçu d'emblée l'association thérapeutique (réduction moyenne de 25,9 mmHg) que dans les groupes ayant reçu initialement la monothérapie ($p < 0,0001$ pour la différence).

Par ailleurs, les incidences des effets indésirables, notamment des œdèmes des membres inférieurs (24,1 % sous amlo-dipine, 21,4 % sous aliskiren + amlo-dipine et 16,8 % sous aliskiren), n'ont pas été significativement différentes entre les groupes comparés.

● Commentaires

Par rapport aux autres études du même type, les principaux atouts de cette étude sont d'avoir inclus plus de patients, dont un grand nombre n'avait pas de traitement antihypertenseur préalable, et d'avoir eu un suivi plus prolongé.

Les résultats de ce travail en acquièrent une plus grande force et doivent aussi permettre de rassurer sur la bonne tolérance d'une bithérapie d'emblée chez des patients préalablement non traités pour une hypertension.

4. Quelle classe thérapeutique est associée à la meilleure observance à long terme ? Et à la moins bonne observance ?

Réponse: Les ARA 2 pour la meilleure observance, les DIURETIQUES pour la moins bonne.

Dans un programme de recherche destiné à évaluer l'observance des traitements antihypertenseurs et des hypoglycémifiants oraux, des médecins américains ont effectué une méta-analyse afin d'évaluer si l'observance pouvait être influencée par la classe thérapeutique antihypertensive prescrite. Ils ont donc fait une recherche des études prospectives ayant évalué, de façon fiable, l'observance respective des différentes classes antihypertensives. Ils ont trouvé 17 études répondant aux critères prédéfinis et permettant de comparer l'observance respective des différents traitements de l'HTA. Du fait des modalités des études disponibles, des comparaisons entre toutes les classes n'ont pas pu être analysées.

Le résultat de ce travail a été de montrer que, quelle que soit la classe thérapeutique considérée en face, les ARA 2 sont la classe associée à la meilleure observance à moyen terme. Les analyses complémentaires ont indiqué que, dans l'ordre, les traitements associés à la meilleure observance sont les ARA 2 et les IEC, sans *a priori* de différence majeure entre ces deux classes, puis viennent les antagonistes calciques, puis les bêtabloquants et les diurétiques, sans *a priori* de différence majeure entre ces deux classes.

5. Associer un bloqueur du système rénine-angiotensine à un antagoniste calcique diminue-t-il les œdèmes des membres inférieurs induits par ce dernier ?

La réponse est: OUI.

Le travail paru en février 2011 dans l'*American Journal of Medicine* est

simple dans son principe : faire la synthèse des études ayant comparé, de façon fiable, l'incidence des œdèmes des membres inférieurs sous antagonistes calciques seuls et sous l'association d'un antagoniste calcique et d'un bloqueur du système rénine-angiotensine (IEC, ARA 2 ou aliskiren). 25 essais contrôlés ayant enrôlé 17 206 patients et répondant aux critères prédéfinis d'analyse ont été individualisés. Le suivi moyen a été de 9,2 semaines.

Le résultat du travail est aussi simple que son principe : lorsqu'un bloqueur du système rénine-angiotensine est associé à un antagoniste calcique, l'incidence des œdèmes des membres inférieurs induits par ces derniers est significativement diminuée de 38 % ($p < 0,00001$) et la probabilité de devoir interrompre le traitement par antagoniste calcique du fait d'œdèmes des membres inférieurs est significativement réduite de 62 %.

L'effet de l'aliskiren n'a pu être évalué que dans une étude de faible puissance (comme le fait envisager l'intervalle de confiance du résultat enregistré) et il n'a pas été mis en évidence d'effet significatif de réduction des œdèmes des membres inférieurs lors de l'association à un antagoniste calcique (risque relatif : 0,64 ; IC 95 % : 0,18-2,22).

● Commentaires

Les antagonistes calciques sont une classe majeure du traitement de l'hypertension artérielle car ils permettent de réduire de façon supérieure aux autres classes thérapeutiques le risque d'AVC. Ils doivent parfois être interrompus du fait de la survenue d'œdèmes des membres inférieurs. Les diurétiques n'ont pas d'effet de prévention ou de diminution des œdèmes des membres inférieurs sous antagonistes calciques. La méta-analyse de 2011 prouve l'utilité d'associer un bloqueur du système rénine-angiotensine pour réduire l'incidence des œdèmes

des membres inférieurs lorsque l'hypertension artérielle n'est pas contrôlée par un antagoniste calcique.

En pratique : un ensemble cohérent

Les recommandations du NICE en 2011 ont proposé des choix thérapeutiques originaux : soit bloqueurs du système rénine-angiotensine en première intention chez les Blancs de moins de 55 ans, soit antagonistes calciques en première intention chez tous les sujets de plus de 55 ans et chez les Noirs. Puis l'association d'emblée de ces deux classes en seconde intention.

Si les propositions faites par le NICE reposent principalement sur des données économiques, les travaux importants parus en 2011 semblent conforter ces choix en leur apportant un niveau de preuves supplémentaires, comme par exemple, l'absence d'effet préventif de l'insuffisance cardiaque des bêtabloquants et la moins bonne observance au traitement sous diurétiques et/ou bêtabloquants...

Ainsi, une grande partie des publications récentes paraît justifier les choix fait par les experts du NICE et de la Société britannique d'hypertension artérielle.

En France, de nouvelles recommandations pour la prise en charge de l'hypertension artérielle sont en cours d'élaboration et, aux Etats-Unis, un JNC 8 devrait être publié d'ici quelques semaines ou mois : quels seront les choix faits dans ces nouvelles recommandations par rapport aux choix anglais à l'issue de l'analyse de l'importante littérature récente ?

Quels que soient ces choix, ils seront probablement à l'origine de nombreuses discussions et réflexions dans les mois à venir.

LE DOSSIER

HTA : les avancées et les changements de 2011

Bloqueurs du système rénine-angiotensine.

Albuminurie, pronostic rénal et cardiovasculaire, sécurité d'emploi

RESUMÉ : Un effet spécifique, c'est-à-dire strictement indépendant de la diminution de pression artérielle, en termes de protection rénale des bloqueurs du système rénine-angiotensine, ne peut être strictement affirmé au terme des données les plus récemment disponibles.

L'indication d'une association d'un IEC et d'un ARA 2 ne peut pas être établie avec un rapport bénéfice/risque suffisant en 2011.

Bien que malmenée par plusieurs publications, la sécurité d'emploi des ARA 2 a été réaffirmée par plusieurs études et analyses en 2011.

→ F. DIEVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Contexte

1. Effets cardiovasculaires et rénaux des bloqueurs du système rénine-angiotensine

Plusieurs essais cliniques et leurs méta-analyses ont montré que les IEC et les ARA 2 sont supérieurs aux autres classes thérapeutiques pour prévenir l'apparition d'une micro-albuminurie, pour prévenir le passage de la micro-albuminurie à la macro-albuminurie, voire de la macro-albuminurie à l'insuffisance rénale chez les patients ayant un risque de maladie rénale. Toutefois, l'effet spécifique de prévention de l'insuffisance rénale de ces traitements reste discuté. Cela tient probablement au fait du manque de preuves solides et concordantes d'un tel effet, probablement du

fait de la faible puissance des études disponibles et/ou de la diversité des critères évalués dans les études (débit de filtration glomérulaire, albuminurie, élévation de la créatininémie, doublement de la créatininémie, passage à la dialyse, aiguë ou continue, passage à la transplantation rénale...) et/ou des différentes caractéristiques des patients inclus (niveau de protéinurie initiale, pression artérielle initiale et sous traitement...).

Deux méta-analyses font référence sur le sujet :

- Dans la première, parue en 2005 dans le *Lancet*, il a été montré que, comparativement aux autres traitements, les IEC ou les ARA 2 ne modifient pas significativement le débit de filtration glomérulaire, mais permettent de réduire significativement la survenue d'une insuffisance rénale terminale, préviennent significativement l'augmentation

de la créatininémie, mais ne diminuent pas significativement le risque de doublement de la créatininémie et diminuent significativement l'albuminurie. Constatation particulière de ce travail : la prévention de l'insuffisance rénale terminale et de l'augmentation de l'albuminurie semble essentiellement induite par la diminution de pression artérielle. Ainsi, par exemple, chez les diabétiques, quand la différence de pression artérielle était faible entre les groupes recevant un IEC ou un ARA 2 et ceux recevant le comparateur, il n'y avait pas d'effet significatif des IEC ou des ARA 2 sur le pronostic rénal.

- Dans la seconde, parue en 2008, les ARA 2 sont supérieurs au placebo et aux antagonistes calciques, mais ont un effet équivalent à celui des IEC pour réduire la protéinurie entre 1 et 12 mois de suivi, l'association d'un IEC et d'un ARA 2 est supérieure à un ARA 2 seul mais n'est pas supérieure à un IEC seul pour réduire la

protéinurie à 12 mois. L'effet sur le pronostic rénal de l'association IEC et ARA 2 n'a pu être déterminé du fait d'un manque de puissance des études disponibles.

Bien que la méta-analyse de 2008 n'ait pas permis de conclure sur ce point, plusieurs études ont cependant suggéré que l'association d'un IEC et d'un ARA 2 pourrait être supérieure à l'utilisation de chacune de ces classes utilisée séparément pour prévenir les événements rénaux chez les patients à risque d'événements cardiovasculaires et d'insuffisance rénale.

Les analyses complémentaires des études HOPE et PEACE avait par ailleurs montré que les IEC pouvaient diminuer le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients à risque cardiovasculaire élevé et ayant une insuffisance rénale modérée. De ce fait, un essai dénommé ONTARGET a évalué l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs (mais aussi rénaux) chez des patients recevant un IEC ou un ARA 2 ou l'association d'un IEC et d'un ARA 2. Cette étude n'a pas montré de différence significative dans l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs entre les trois groupes comparés : l'association d'un IEC et d'un ARA 2 n'est pas supérieure à l'utilisation d'une seule de ces classes thérapeutiques pour diminuer le risque cardiovasculaire. Les ARA 2 ne sont pas associés à un pronostic cardiovasculaire différent de celui des IEC.

Plus encore, à l'inverse de ce qui avait été envisagé, les premiers résultats de cette étude avaient montré une plus grande incidence d'insuffisance rénale et/ou de passage en dialyse chez les patients ayant reçu l'association d'un IEC et d'un ARA 2 par rapport aux patients ayant reçu l'IEC seul.

Il a alors été admis, compte tenu des caractéristiques des patients inclus dans l'étude ONTARGET, que l'association d'un IEC et d'un ARA 2 ne devait pas être proposée chez les patients à faible risque rénal, mais que cette association

pouvait être envisagée chez les patients ayant une protéinurie importante, car elle permet de diminuer de façon plus importante la protéinurie que l'utilisation d'un IEC seul ou d'un ARA 2 seul. Elle pourrait donc ralentir l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale.

Deux questions devaient donc être évaluées : chez les patients ayant une altération de la fonction rénale et/ou une protéinurie, l'association d'un IEC et d'un ARA 2 est-elle supérieure à un IEC pour diminuer l'incidence des événements cardiovasculaires ? Chez les patients ayant une altération de la fonction rénale et/ou une protéinurie, l'association d'un IEC et d'un ARA 2 est-elle supérieure à un IEC pour retarder l'aggravation de la fonction rénale ?

Les auteurs des études ONTARGET et TRANSCEND (étude complémentaire d'ONTARGET évaluant un ARA 2 contre placebo chez les patients intolérants aux IEC) ont donc effectué une analyse complémentaire de leurs essais en évaluant l'effet de ces traitements en fonction de la fonction rénale et de l'existence d'une protéinurie à l'inclusion.

Au premier semestre 2011, deux autres publications ont aussi eu trait à ce sujet : – une analyse complémentaire de deux études ayant évalué un ARA 2 contre placebo (ou contre un antagoniste calcique) les études RENAAL et IDNT, – et, enfin, les résultats de l'étude ROADMAP évaluant un ARA 2 qui ont abouti à un résultat paradoxal : les ARA 2 préviennent la micro-albuminurie chez les diabétiques, mais leur sécurité cardiovasculaire n'est pas affirmée. Ce qui a contribué à mettre en valeur les données publiées lors du premier semestre sur la sécurité d'emploi des ARA 2.

2. Sécurité d'emploi des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2

La sécurité d'emploi des ARA 2 est parfois remise en cause dans les suites de deux publications :

– la première, parue en 2004 dans le *British Medical Journal*, était un avis d'expert indiquant, au terme de l'analyse partielle (sinon partielle) de quelques études, que les ARA 2 pouvaient être associés à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde ou tout au moins à une moins bonne protection contre ce risque par rapport aux autres antihypertenseurs,

– la seconde, parue en 2010 dans le *Lancet Oncology*. Dans ce travail regroupant les données de 9 essais thérapeutiques contrôlés contre placebo ou traitements comparateurs, il avait été indiqué une possibilité d'augmentation du risque de cancer lors de l'utilisation d'un ARA 2 (risque relatif : 1,08 ; IC 95 % : 1,01-1,15) et notamment du risque de cancer du poumon (risque relatif : 1,25 ; IC 95 % : 1,05-1,49), sans toutefois d'augmentation du risque de décès par cancer.

Si la première mise en cause a depuis été réfutée par de nombreux travaux et méta-analyses, des données parues en 2011 l'ont rendue de nouveau d'actualité et en ont encore démontré la vacuité. La seconde remise en cause étant plus récente, les publications de 2011, notamment dans la même revue, l'ont aussi rendue inappropriée. La FDA au terme d'une analyse des données disponibles a ainsi conclu que les ARA 2 n'augmentent pas le risque de cancer.

Analyse complémentaire des études ONTARGET et TRANSCEND

1. Méthodes

Dans l'étude parue dans *Circulation*, les patients inclus dans les études ONTARGET et TRANSCEND ont été divisés en 6 groupes selon qu'ils avaient ou non une altération de la fonction rénale (débit de filtration glomérulaire, DFG, inférieur ou supérieur à 60 mL/min/1,73 m²), et pas de protéinurie ou une micro-albuminurie ou une macro-albuminurie.

LE DOSSIER

HTA : les avancées et les changements de 2011

Ainsi, dans ONTARGET, 5 623 (24,0 %) des patients avaient un DFG inférieur à 60 mL/min/1,73 m², 3 809 (16,3 %) avaient une micro-albuminurie et 1 287 (5,5 %) avaient une macro-albuminurie. Dans l'analyse de l'étude ONTARGET, ont été comparés le groupe ayant reçu l'association de l'IEC et de l'ARA 2 aux deux groupes ayant reçu pour l'un l'IEC, pour l'autre l'ARA 2, considéré comme un seul groupe qualifié de recevant une monothérapie.

Le critère cardiovasculaire évalué était les infarctus du myocarde, les AVC, les décès cardiovasculaires et l'apparition d'une insuffisance cardiaque, et le critère rénal principal évalué était le passage en dialyse chronique ou le doublement de la créatininémie.

2. Résultats

Dans l'étude ONTARGET, quel que soit le sous-groupe considéré, et notamment le sous-groupe avec altération de la fonction rénale et macro-albuminurie, l'association d'un IEC et d'un ARA 2 n'a pas été supérieure à un IEC seul pour réduire l'incidence des événements cardiovasculaires.

Chez les patients n'ayant pas de protéinurie, la mortalité totale a été significativement plus élevée sous association d'un IEC et d'un ARA 2 que sous monothérapie (10,29 % vs 9,21 % ; RR: 1,13 ; IC 95 % : 1,02-1,24 ; p = 0,018).

L'incidence des événements du critère rénal a été plus élevée sous l'association d'un IEC et d'un ARA 2 que sous monothérapie (augmentation relative du risque de 21 % ; IC 95 % : 0 à 46 %). Dans aucun sous-groupe il n'y a eu de bénéfice rénal de l'association d'un IEC et d'un ARA 2. De plus, il y a eu une augmentation de l'incidence des événements du critère rénal chez les patients ayant le taux de filtration glomérulaire le plus faible et une macro-albuminurie (augmentation relative du risque de 63 % ; IC 95 % : 5 à 151 %).

Il y a eu significativement plus de dialyse aiguë (0,08 vs 0,04 pour 100 patients par an, p = 0,02) et plus d'hyperkaliémie (1,29 vs 0,74 pour 100 patients par an, p < 0,001) sous association que sous monothérapie.

L'analyse de l'étude TRANSCEND a montré que lorsqu'un ARA 2 est comparé au placebo, il y a une tendance à un bénéfice rénal avec l'ARA 2 chez les patients ayant une micro-albuminurie ou une macro-albuminurie, mais une tendance à plus d'événements rénaux chez ceux n'ayant pas de protéinurie.

3. Commentaires

Associer un IEC et un ARA 2 permet en général une plus grande diminution de la pression artérielle et de la protéinurie que l'utilisation d'un IEC ou d'un ARA 2 seul. Malgré cela, dans l'étude ONTARGET, cette association n'a pas été supérieure à une monothérapie par IEC ou ARA 2 pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires ou rénaux. Plus encore, chez les patients ayant une altération de la fonction rénale et une macro-albuminurie, l'association d'un IEC et d'un ARA 2 a augmenté le risque de passage en dialyse chronique ou de doublement de la créatininémie par rapport à l'utilisation d'une monothérapie par IEC ou ARA 2.

Bien que cette étude complémentaire ait été effectuée *a posteriori* et sans recueil et analyse centralisée des prélèvements sanguins et urinaires, et ait été une analyse en sous-groupe, ce résultat pose plusieurs questions : la protéinurie est-elle un critère intermédiaire permettant de prédire l'effet d'un traitement sur le risque cardiovasculaire et rénal ? Pourquoi un traitement qui permet de réduire la protéinurie et la pression artérielle n'améliore-t-il pas le pronostic cardiovasculaire et rénal ?

Dans l'éditorial accompagnant la publication des résultats, deux médecins

font remarquer que, si à la fin de l'étude ONTARGET, la pression artérielle a été plus basse dans le groupe ayant reçu l'association de l'IEC et de l'ARA 2, cela n'a pas été le cas lors des deux premières années de suivi de l'étude : cette absence de différence de pression artérielle pourrait ainsi rendre compte du résultat enregistré. Si la remarque est judicieuse, elle renforce la notion que le bénéfice du traitement pas des bloqueurs du système rénine-angiotensine pourrait alors être plutôt pression-dépendant que groupe thérapeutique-dépendant.

Analyse complémentaire des études RENAAL et IDNT

En juin, est parue dans l'*European Heart Journal* une analyse complémentaire, elle aussi *a posteriori*, des études RENAAL et IDNT. Ces deux études avaient évalué l'effet d'un ARA 2 contre placebo (ou contre antagoniste calcique) chez 2 900 patients ayant un diabète et une néphropathie définie par une protéinurie. Dans l'analyse publiée, les auteurs ont évalué les relations entre modification de la pression artérielle et de la protéinurie à 6 mois et la survenue d'événements cardiovasculaires (IDM, AVC, hospitalisation pour insuffisance cardiaque et décès cardiovasculaires).

Une des premières constatations de ce travail a été de montrer une discordance de réponse au traitement en termes de diminution de la pression artérielle systolique (PAS) et réduction de la protéinurie. Ainsi, parmi les patients ayant reçu l'ARA 2, 17,3 % (211) ont eu une réduction significative de la PAS à 6 mois, mais pas de réduction de la protéinurie dans ce délai, et 17,2 % (210) ont eu une réduction de la protéinurie à 6 mois, mais pas de réduction de la PAS. Dans les groupes contrôles, de mêmes discordances ont aussi été constatées.

Le résultat principal de ce travail a cependant été de mettre en évidence

une relation linéaire entre la réduction des événements cardiovasculaire et la diminution de PAS obtenue à 6 mois, comme avec la réduction de la protéinurie obtenue à 6 mois. Le plus faible taux d'événements cardiovasculaires étant survenu chez les patients ayant et la PAS la plus basse et la protéinurie la plus basse à 6 mois.

L'étude ROADMAP

1. Principes et résultats

Ils étaient attendus depuis novembre 2009, date de leur présentation publique, ils sont enfin parus en mars 2011 dans le *New England Journal of Medicine*. Pour certains, cette durée aurait été mise à profit pour tenter de comprendre un effet paradoxal constaté dans cette étude.

L'essai a eu pour objectif de répondre à une question aussi simple que son principe: un traitement par ARA 2 (l'olmésartan à 40 mg/j) peut-il prévenir l'apparition d'une micro-albuminurie chez des diabétiques à risque de néphropathie? Le principe de l'étude a été celui d'un essai thérapeutique, contrôlé, randomisé, conduit en double aveugle contre placebo chez 4447 diabétiques normo-albuminuriques. Le suivi médian a été de 3,2 ans et tous les patients devaient avoir durant l'étude une pression artérielle diminuée en dessous de 130/80 mmHg (ce qui a été obtenu chez 80 % des patients sous ARA 2 et 71 % des patients sous placebo).

La différence de pression artérielle entre les groupes comparés a été de 3,1/1,9 mmHg, plus faible dans le groupe sous olmésartan.

Une micro-albuminurie est apparue chez 8,2 % (178) des patients sous olmésartan et chez 9,8 % (210) des patients sous placebo, soit une réduction significative de 23 % en ampleur relative (réduction relative: 0,77; IC 95 % : 0,63-0,94; $p = 0,01$).

Le résultat paradoxal de cette étude, positive concernant son critère primaire, est qu'il y a eu un événement cardiovasculaire fatal chez 15 patients (0,7 %) dans le groupe sous ARA 2 et chez 3 patients (0,1 %) dans le groupe placebo, et que cette différence a été évaluée comme significative ($p = 0,02$).

2. Conséquences

Le paradoxe constaté dans l'étude ROADMAP est apparu d'autant plus troublant qu'une étude de même nature menée avec la même molécule contre placebo chez 566 diabétiques au Japon et à Hong Kong (l'étude ORIENT) est arrivée à un résultat du même ordre: 10 décès cardiovasculaire sous ARA 2 contre 3 sous placebo.

Ces résultats ont conduit la FDA américaine à analyser le dossier de l'olmésartan et à rendre un avis le 14 avril 2011: au terme de cette analyse basée sur le dossier clinique de l'olmésartan et sur celui de l'ensemble des ARA 2, cet avis réaffirme le caractère suffisamment sûr de la prescription d'olmésartan, permettant de continuer à le prescrire dans l'hypertension artérielle sans modification des indications et des précautions d'emploi déjà établies.

Le paradoxe constaté dans ces études (diminution d'apparition de la micro-albuminurie et augmentation de la mortalité cardiovasculaire) n'est pas parfaitement expliqué et plusieurs hypothèses ont été émises:

- effet hasard dû au faible nombre d'événements, ce d'autant qu'il ne s'agissait pas d'un des critères principaux de l'étude et que les événements cardiovasculaires non fatals ont eu tendance à être moins élevés sous ARA 2;
- diminution trop importante de la pression artérielle sous traitement: la majorité des événements fatals sont en effet survenus chez des coronariens et chez les patients ayant les valeurs les plus basses de pression artérielle dans l'étude;

- effet molécule ou effet classe thérapeutique.

Concernant cette dernière hypothèse, les éléments parus en 2011 sont plutôt rassurants.

Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 et infarctus du myocarde

En mars 2011, est parue dans le *British Medical Journal* une méta-analyse de 37 essais thérapeutiques contrôlés ayant évalué des ARA 2 contre placebo ou contre un autre traitement antihypertenseur. Ce travail rassure parfaitement sur le bénéfice cardiovasculaire des ARA 2 et indique même qu'ils pourraient avoir un effet supérieur aux autres classes thérapeutiques en termes de prévention des AVC. Ainsi, comparativement aux autres classes thérapeutiques, il est mis en évidence sous ARA 2:

- une diminution significative des AVC (risque relatif: 0,94; IC 95 % : 0,84-0,98);
- une diminution significative des insuffisances cardiaques (risque relatif: 0,87; IC 95 % : 0,81-0,98),
- une diminution significative d'apparition d'un diabète (risque relatif: 0,85; IC 95 % : 0,78-0,93),
- pas de différence dans l'incidence des infarctus du myocarde (risque relatif: 0,99; IC 95 % : 0,92-1,07),
- pas de différence dans l'incidence de la mortalité toute cause (risque relatif: 1,00; IC 95 % : 0,97-1,02),
- pas de différence dans l'incidence de la mortalité cardiovasculaire (risque relatif: 1,01; IC 95 % : 0,94-1,10),
- pas de différence dans l'incidence de l'angor (risque relatif: 1,03; IC 95 % : 0,99-1,08).

Ces données sont donc éminemment rassurantes concernant cette classe thérapeutique.

Concernant la mortalité cardiovasculaire augmentée dans les études

LE DOSSIER

HTA : les avancées et les changements de 2011

ROADMAP et ORIENT, il est à remarquer qu'il y a eu dans ces deux études 31 décès cardiovasculaires, alors que la méta-analyse du BMJ totalise 5 373 décès cardiovasculaires dans les études ayant comparé un ARA 2 à un traitement actif et ne met en évidence aucun effet néfaste de cette classe thérapeutique sur ce critère. Cette donnée renforce les hypothèses autres que celles relatives à l'effet classe proposées comme explications des résultats des études ROADMAP et ORIENT et rend plus probable l'hypothèse d'un effet hasard.

De même, dès lors que, dans ce travail, la mortalité cardiovasculaire n'est pas différente sous ARA 2 et sous une autre classe thérapeutique et, dès lors qu'il en est de même pour la mortalité totale, il apparaît peu probable que les ARA 2 augmentent le risque de décès par cancer.

Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 et cancer

1. Une première méta-analyse

C'est en janvier et dans le *Lancet Oncology* qu'est parue une nouvelle méta-analyse évaluant le risque de cancer chez les patients recevant un ARA 2. Cette méta-analyse a inclus les données de 70 essais thérapeutiques contrôlés ayant inclus 324 168 patients.

Dans l'ensemble de ces essais, l'incidence des cancers chez les patients sous ARA 2 n'a pas été différente (2,04 %) par rapport à celle constatée sous placebo (2,02 % ; risque relatif : 1,01 ; IC 95 % : 0,93-1,09), sous IEC (2,03 % ; risque relatif : 1,00 ; IC 95 % : 0,92-1,09), bêta-bloquants (1,97 % ; risque relatif : 0,97 ; IC 95 % : 0,88-1,07), antagonistes calciques (2,11 % ; risque relatif : 1,05 ; IC 95 % : 0,96-1,13), diurétiques (2,02 % ; risque relatif : 1,00 ; IC 95 % : 0,90-1,11) ou autre traitement actif (1,95 % ; risque relatif : 0,97 ; IC 95 % : 0,74-1,24).

De même, il n'y a pas eu de différence significative entre les ARA 2 et les différentes classes antihypertensives concernant la mortalité par cancer.

Cependant, ce travail indique qu'il pourrait y avoir une augmentation du risque de cancer lors de l'association d'un IEC et d'un ARA 2 qui pourrait être de 10 % en valeur relative.

2. Une autre méta-analyse faite par la FDA

Peu après cette publication, la FDA rendait un avis concluant que les ARA 2 n'augmentent pas le risque de cancer. Après la publication du *Lancet Oncology* de 2010 suggérant un tel effet, la FDA a effectué une analyse des données disponibles et a conduit une méta-analyse de 31 essais thérapeutiques contrôlés ayant inclus 156 000 patients. Ce travail n'a pas montré d'augmentation du risque de cancer sous ARA 2 : l'incidence des cancers chez les patients ayant reçu un ARA 2 a été de 1,82 pour 100 patients-années et de 1,84 chez les patients n'ayant pas reçu d'ARA 2 (risque relatif : 0,99 ; IC 95 % : 0,92-1,06).

De même, sous ARA 2 comparativement aux autres traitements ou au placebo, il n'y a pas eu d'augmentation de l'incidence des décès par cancer (risque relatif : 1,04 ; IC 95 % : 0,96-1,13), des cancers du sein (risque relatif : 1,06 ; IC 95 % : 0,90-1,23), des cancers du poumon (risque relatif : 1,07 ; IC 95 % : 0,89-1,29) et des cancers prostatiques (risque relatif : 1,05 ; IC 95 % : 0,95-1,17).

3. Une troisième méta-analyse faite par des investigateurs d'essais

Enfin, en avril est parue dans le *Journal of Hypertension* une troisième méta-analyse faite par les investigateurs principaux de 15 essais thérapeutiques ayant eu un suivi compris entre 23 et 60 mois. Dans ce travail ont été analysées les données de 138 769 patients inclus dans les études ayant évalué le telmisartan

(51 878 patients), l'irbésartan (14 859 patients), le valsartan (44 264 patients), le candésartan (18 566 patients) et le losartan (9 193 patients).

Dans ce travail ayant totalisé 8 405 cancers, il n'a été mis en évidence aucune augmentation du risque de cancer sous ARA 2 par rapport aux autres traitements comparateurs (risque relatif : 1,00 ; IC 95 % : 0,95-1,04).

Il n'a pas non plus été mis en évidence d'augmentation du risque de cancer sous l'association d'un IEC et d'un ARA 2 par rapport à l'utilisation d'un IEC seul (risque relatif : 1,10 ; IC 95 % : 0,94-1,10) ou par rapport à l'utilisation d'un ARA 2 seul (risque relatif : 1,02 ; IC 95 % : 0,91-1,13), ou sous ARA 2 comparativement à un IEC (risque relatif : 1,06 ; IC 95 % : 0,97-1,16) et sous ARA 2 par rapport au placebo (risque relatif : 0,97 ; IC 95 % : 0,91-1,04).

Bibliographie

1. TOBE SW, CLASE CM, GAO P *et al.* on behalf of the ONTARGET and TRANSCEND Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes With Telmisartan, Ramipril, or Both in People at High Renal Risk Results From the ONTARGET and TRANSCEND Studies. *Circulation*, 2011 ; 123 : 1098-1107.
2. HOLTkamp FA, DE ZEEUW D, DE GRAEFF PA *et al.* Albuminuria and blood pressure, independent targets for cardioprotective therapy in patients with diabetes and nephropathy: a post hoc analysis of the combined RENAAL and IDNT trials. *Eur Heart J*, 2011 ; 32 : 1493-1499.
3. HALLER H, ITO S, IZZO JL *et al.* ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2011 ; 364 : 907-917.
4. BANGALORE S, KUMAR S, WETTERSLEV J *et al.* Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: meta-analyses and trial sequential analyses of 147 020 patients from randomised trials. *BMJ*, 2011 Apr 26 ; 342 : d2234. doi : 10.1136/bmj.d2234.
5. BANGALORE S, KUMAR S, KJELDSEN SE *et al.* Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324,168 participants from randomised trials. *Lancet Oncol*, 2011 ; 12 : 65-82.

Prise en charge des dyslipidémies : recommandations conjointes de la Société Européenne de Cardiologie et de la Société Européenne d'Athérosclérose

RÉSUMÉ : La Société Européenne de Cardiologie et la Société Européenne d'Athérosclérose ont émis une recommandation sur la prise en charge des dyslipidémies. Ce document est une revue exhaustive sur le diagnostic et la prise en charge des différentes dyslipidémies. L'évaluation du risque cardiovasculaire est centrale dans cette prise en charge.

De nouvelles situations à risque sont discutées. C'est le cas de l'insuffisance rénale chronique.

Des objectifs thérapeutiques stricts sont réaffirmés. En particulier, pour le LDL-cholestérol et dans le cas d'un risque cardiovasculaire élevé, l'objectif sera d'obtenir un LDL-cholestérol de moins de 0,7 g/L.

En conclusion, ce document sur la prise en charge des dyslipidémies permet de faire le point sur les avancées de ces dernières années dans le domaine.



→ J. FERRIERES
Service de cardiologie B,
CHU Rangueil, TOULOUSE.

Le champ d'investigation des dyslipidémies s'est considérablement accru ces dernières années. De nouveaux mécanismes physiopathologiques ont été élucidés et de nouvelles situations à risque ont été documentées. Les statines sont devenues une thérapeutique incontournable du risque cardiovasculaire. Progressivement, d'autres traitements ont émergé et de grandes avancées médicamenteuses sont à attendre. L'hypercholestérolémie familiale hétérozygote reste la pathologie emblématique dans le domaine des dyslipidémies.

La recommandation européenne insiste sur le fait que de nombreuses situations à risque cardiovasculaire peuvent bénéficier d'une prise en charge adaptée vis-à-vis des lipides.

Comment définir le risque cardiovasculaire ?

Sur le plan pratique, il y a deux situations bien différentes pour définir le haut risque cardiovasculaire. D'une part, il existe des situations spécifiques qui méritent une prise en charge agressive. D'autre part, l'équation européenne d'évaluation du risque cardiovasculaire, l'équation SCORE, servira à évaluer le risque cardiovasculaire chez la plupart des patients. L'évaluation biologique lipidique sera réalisée dans la plupart des situations en pathologie cardiovasculaire. Cette nouvelle recommandation insiste sur la nécessité de réaliser ce bilan biologique précis dans le cadre de l'insuffisance rénale chronique et dans les maladies inflammatoires chroniques.

REVUES GÉNÉRALES

Lipidologie

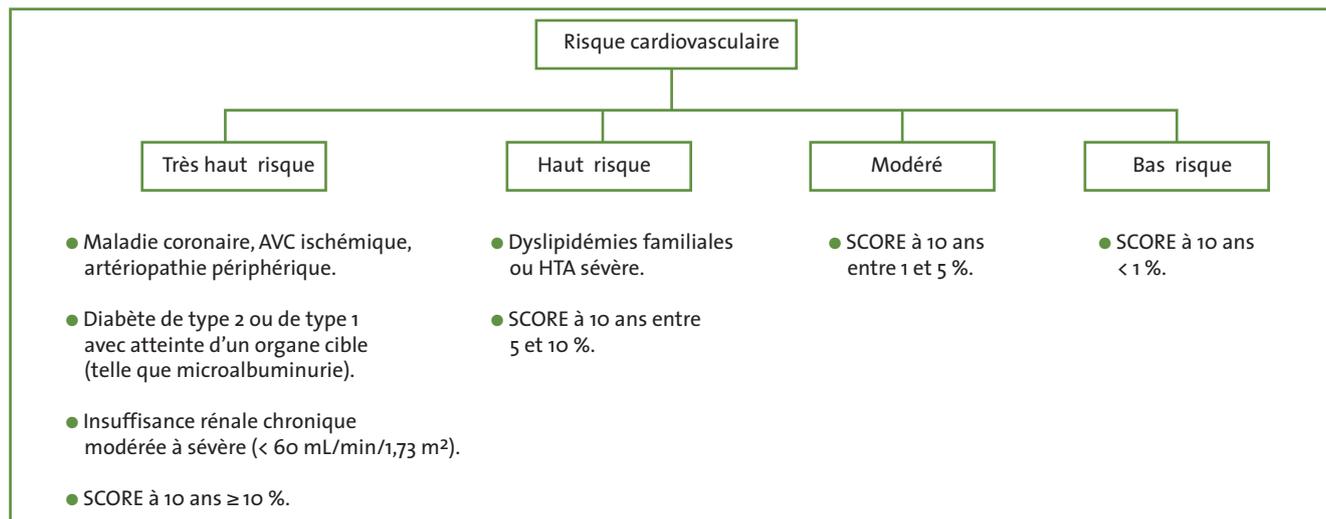


FIG. 1: Les 4 catégories de patients à risque cardiovasculaire.

Les auteurs de la recommandation classent le risque cardiovasculaire selon 4 grandes catégories (fig. 1):

>>> La catégorie des sujets à très haut risque comporte les sujets porteurs d'une maladie coronaire avérée, d'un accident vasculaire cérébral ischémique ou d'une artériopathie des membres inférieurs. Les diabétiques de type 2 et les diabétiques de type 1, avec une atteinte d'un organe cible font partie de cette catégorie. Les patients porteurs d'une insuffisance chronique de modérée à sévère (débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 mL/min/1,73 m²) sont inclus dans ce groupe. Enfin, les patients qui ont un risque cardiovasculaire de plus de 10 % à 10 ans avec l'équation SCORE font partie du très haut risque.

>>> Les sujets à haut risque sont les sujets porteurs d'un facteur de risque grave tel qu'une hypercholestérolémie familiale ou une hypertension artérielle sévère. Les sujets dont le résultat de l'équation SCORE est entre 5 et 10 % font partie des sujets à haut risque.

>>> Les sujets à risque cardiovasculaire modéré sont ceux dont la formule évalue le risque entre 1 et 5 % à

10 ans. Cependant, ce groupe peut être influencé par la présence d'autres facteurs de risque tels qu'une histoire familiale de maladie cardiovasculaire, une obésité abdominale ou des paramètres biologiques tels que la lipoprotéine(a).

>>> Enfin, les sujets à bas risque sont ceux dont l'équation SCORE donne un résultat inférieur à 1 % à 10 ans.

Les objectifs thérapeutiques pour le LDL-cholestérol

Dans le cas des patients porteurs d'un **très haut risque** cardiovasculaire, l'objectif pour le LDL-cholestérol est d'avoir des valeurs inférieures à 0,70 g/L ou

d'abaisser le LDL-cholestérol de plus de 50 %. Chez les patients à **haut risque** cardiovasculaire, l'objectif pour le LDL-cholestérol sera d'être à moins de 1 g/L. Enfin, chez les sujets à **risque modéré**, l'objectif du LDL-cholestérol sera d'être inférieur à 1,15 g/L (fig. 2). Chez les sujets avec un **risque cardiovasculaire de moins de 1 %**, ce sont les règles hygiéno-diététiques qui seront privilégiées, à moins que le LDL-cholestérol ne soit supérieur à 1,90 g/L malgré un régime bien conduit.

Hygiène de vie et nutrition

Les recommandations insistent à nouveau sur l'importance d'une longue liste

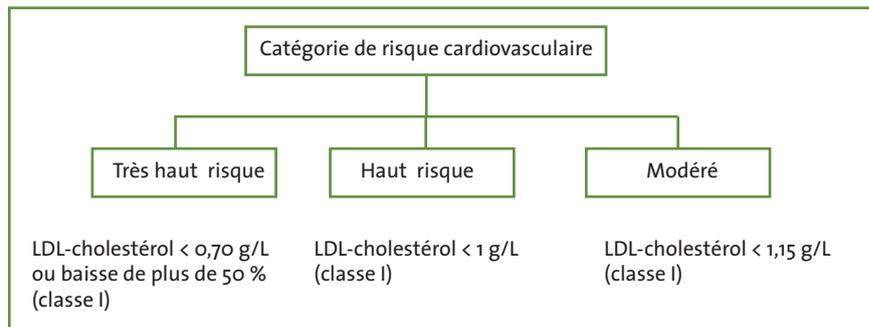


FIG. 2: Les objectifs thérapeutiques pour le LDL-cholestérol.

de mesures hygiéno-diététiques qui sont utiles pour améliorer le risque cardiovasculaire. La suppression du tabagisme, la réduction du poids et l'activité physique régulière font partie des règles hygiéno-diététiques de base. Sur le plan nutritionnel, la réduction des aliments riches en graisses saturées, en acides gras trans et l'augmentation de la consommation de fibres sont des éléments importants à prendre en compte.

La recommandation a également abordé le thème des **“aliments fonctionnels”**. C'est le cas des phytostérols qui sont très utilisés en Europe. La recommandation réaffirme l'intérêt de l'utilisation des phytostérols à la dose de 2 g/j pour abaisser le LDL-cholestérol de 7 à 10 %. Les acides gras oméga-3 à la dose de 2 à 3 g/j peuvent réduire les triglycérides de 25 à 30 %. A l'opposé, le policosanol n'a pas d'effet sur les paramètres métaboliques. La levure de riz rouge est un aliment traditionnel en Chine. Ce produit contient des monacolines qui inhibent l'HMG-CoA réductase. Ainsi, la levure de riz rouge diminue le LDL-cholestérol mais on ne connaît pas la sécurité à long terme de ce type de préparation.

Les traitements médicamenteux pour les dyslipidémies

Les traitements pour l'hypercholestérolémie sont les statines, l'ézétimibe, l'acide nicotinique et les résines. En cas d'échec d'un traitement par statines, on peut envisager une association des statines avec l'ézétimibe ou l'acide nicotinique ou les résines. En cas de résistance au traitement pour l'hypercholestérolémie, la LDL-aphérèse est un traitement de choix pour les sujets présentant une hypercholestérolémie familiale sévère.

Les thérapeutiques pour abaisser les triglycérides sont les statines, les fibrates, l'acide nicotinique et les acides gras oméga-3. Les associations statine-fibrate

sont fréquemment utilisées. Cependant, l'étude ACCORD récemment publiée a été négative. Néanmoins, dans l'étude ACCORD, les patients qui avaient une élévation des triglycérides de plus de 2,04 g/L et des valeurs de HDL-cholestérol inférieures à 0,34 g/L bénéficiaient de l'association thérapeutique statine-fibrate. Le bénéfice cardiovasculaire de l'association statine-fibrate a également été retrouvé dans les mêmes conditions dans l'étude Helsinki Heart Study, dans l'étude BIP et dans l'étude FIELD.

Les traitements qui modulent le HDL-cholestérol sont les statines, les fibrates, l'acide nicotinique et les inhibiteurs de la CETP. Le torcetrapib a été testé dans un grand essai clinique, l'étude ILLUMINATE. Le torcetrapib s'est avéré toxique en raison d'une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone. D'autres thérapeutiques sont testées vis-à-vis de l'élévation du HDL-cholestérol, c'est le cas de l'association statine-acide nicotinique dans le cadre de l'étude AIM-HIGH (étude arrêtée) et de l'étude HPS2-THRIVE. Les inhibiteurs de la CETP sont testés également dans de grandes études cliniques telles que l'étude dal-OUTCOMES avec le dalcetrapib et dans l'étude REVEAL avec l'anacetrapib.

Les situations cliniques particulières

Les auteurs de la recommandation ont évoqué la plupart des situations cliniques que l'on rencontre en pratique courante. C'est le cas de l'hypercholestérolémie familiale, de l'hypercholestérolémie familiale combinée et de la dysbétalipoprotéïnémie. En pratique, on retiendra surtout la situation particulière de l'enfant qui est issu d'une famille où les parents sont porteurs d'une hypercholestérolémie familiale. Les auteurs de la recommandation préconisent un dépistage précoce de ces enfants por-

teurs potentiels d'hypercholestérolémie sévère. Dans le cas d'une hypercholestérolémie avérée, le traitement médicamenteux par statines se discutera dès l'âge de 10 ans.

Les sujets âgés ont fait l'objet d'un développement particulier, surtout dans le contexte de la prévention primaire. Les patients aussi âgés que 82 ans en prévention primaire ont bénéficié d'un traitement par statines. Le problème essentiel est représenté par les personnes âgées et la présence de co-morbidités, ce qui augmente le risque d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables liés à la prise de statines.

Les sujets porteurs d'un diabète de type 2 ont fait l'objet de très nombreux développements dans cette nouvelle recommandation. L'objectif du LDL-cholestérol est particulièrement strict dans le cadre d'un diabète. Chez tous les patients porteurs d'un diabète de type 2, le LDL-cholestérol doit être inférieur à 1 g/L. Chez les diabétiques porteurs d'une maladie cardiovasculaire ou d'une insuffisance rénale chronique ainsi que chez ceux qui sont âgés de plus de 40 ans et porteurs d'un autre facteur de risque associé ou d'une atteinte d'un organe cible, le LDL-cholestérol doit être inférieur à 0,70 g/L (fig. 3).

Le traitement des dyslipidémies en cardiologie

Dans le cas du syndrome coronaire aigu, un traitement par statines à fortes doses doit être initié dans les tout premiers jours de l'hospitalisation, au plus tard avant le quatrième jour. L'objectif pour le LDL-cholestérol doit être strict, inférieur à 0,70 g/L.

Dans le cadre d'une angioplastie coronaire, une dose de charge de statines à fortes doses avant l'angioplastie peut être envisagée même dans le contexte d'un traitement chronique par statines.

REVUES GÉNÉRALES

Lipidologie

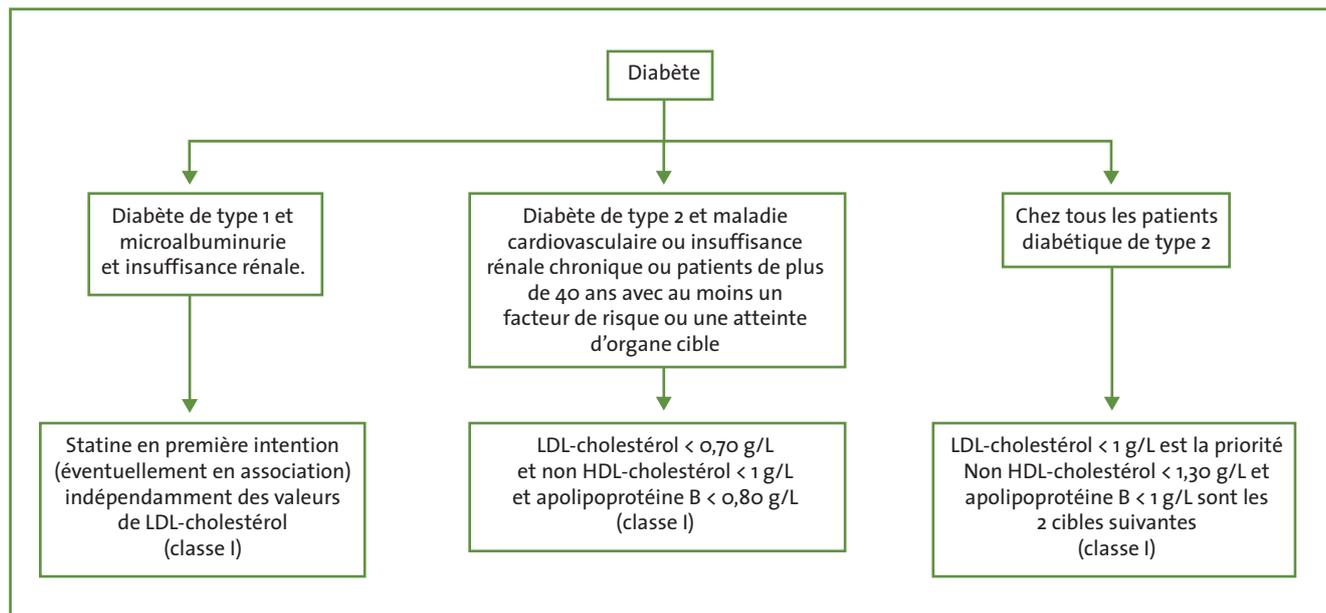


FIG. 3 : Le traitement de la dyslipidémie du diabète.

Dans le cadre de l'**insuffisance cardiaque**, un traitement par acides gras oméga-3 à la dose de 1 g/j peut être discuté chez les patients porteurs d'une insuffisance cardiaque de grade II à IV.

Les patients porteurs d'une insuffisance rénale

Les patients porteurs d'une insuffisance rénale se caractérisent généralement par une élévation des triglycérides, une baisse du HDL-cholestérol et une augmentation de la concentration des LDL petites et denses. Dans cette recommandation, l'insuffisance rénale chronique est considérée comme un équivalent de coronaropathie. Par conséquent, le **LDL-cholestérol doit être réduit de manière drastique**. De plus, les statines doivent être considérées comme des traitements protecteurs vis-à-vis de la fonction rénale et évitant le recours à la dialyse. Les statines ont également un bénéfice sur la protéinurie et sont donc à considérer chez les patients porteurs d'une insuffisance rénale chronique de stade 2 à 4. Chez les patients porteurs

d'une insuffisance chronique modérée à sévère, les statines en monothérapie ou en association doivent être considérées chez ces patients afin d'abaisser le LDL-cholestérol à moins de 0,7 g/L.

Toutefois, chez les patients dont la filtration glomérulaire est profondément altérée (débit de filtration glomérulaire inférieur à 15 ml/min/1,73 m²), l'utilisation des statines doit se faire à doses modérées. Enfin, on n'utilisera pas de fibrates si le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 50 ml/min/1,73 m².

Les patients transplantés

Les patients transplantés sont considérés comme des patients à haut risque cardiovasculaire. Les statines doivent donc être considérées comme un traitement de choix pour réduire les événements cardiovasculaires et la mortalité, en particulier chez les patients transplantés rénaux. En raison d'interactions fortes avec le cytochrome 3A4 et l'utilisation fréquente de la ciclosporine, on doit **privilégier les statines qui ont**

le moins d'interactions, c'est-à-dire la fluvastatine, la pravastatine, la pitavastatine ou la rosuvastatine.

Par ailleurs, les statines dans le cadre de la transplantation doivent être utilisées à faibles doses et l'augmentation des posologies se fera progressivement. Si le sujet est intolérant aux statines, l'ézétimibe sera à privilégier dans le cadre d'une élévation du LDL-cholestérol et les fibrates ou l'acide nicotinique seront à utiliser s'il y a des anomalies prépondérantes sur les triglycérides ou le HDL-cholestérol.

La surveillance des dyslipidémies

La surveillance des dyslipidémies est simple puisque **le diagnostic devra être fait au préalable par deux mesures espacées de huit semaines**. Chez les patients sous traitement hypolipidémiant, les enzymes hépatiques doivent être testées avant le traitement et huit semaines après. Si le taux des enzymes hépatiques dépasse de plus de trois fois les valeurs supérieures de la normale, le traitement doit être arrêté.

Les enzymes musculaires doivent être testées avant le traitement, mais le dosage en routine n'est pas nécessaire. Si le sujet se plaint de symptômes musculaires, **les traitements doivent être arrêtés lorsque les CPK dépassent de plus de cinq fois les valeurs supérieures de la normale.** A moins de cinq fois les valeurs supérieures de la normale, le traitement peut être poursuivi et on prendra soin de surveiller le patient.

Conclusions

Ces nouvelles recommandations sur les dyslipidémies apportent énormément d'informations sur l'ensemble des situations cliniques que les cardiologues rencontrent. Le traitement hypolipidémiant est dominé par les statines, mais les associations thérapeutiques font déjà partie des ressources utilisables en pratique. Les objectifs thérapeutiques sont stricts et sont fonction du niveau de risque cardiovasculaire. De nouvelles avancées thérapeutiques sont à attendre dans les toutes prochaines années.

Bibliographie

- CATAPANO AL, REINER Z, DE BACKER G, GRAHAM I, TASKINEN MR, WIKLUND O, AGEWALL S, ALEGRIA E, CHAPMAN MJ, DURRINGTON P, ERDINE S, HALCOX J, HOBBS R, KJESHUS J, PERRONE FILARDI P, RICCARDI G, STOREY RF, WOOD D; Authors/Task Force Members: ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees: BAX J. (CPG Chairperson 2010-2012) (The Netherlands); VAHANIAN A. (CPG Chairperson 2008-2010) (France); AURICCHIO A. (Switzerland); BAUMGARTNER H. (Germany); CECONI C. (Italy); DEAN V. (France); DEATON C. (UK); FAGARD R. (Belgium); FILIPPATOS G. (Greece); FUNCK-BRENTANO C. (France); HASDAI D. (Israel); HOBBS R. (UK); HOES A. (The Netherlands); KEARNEY P. (Ireland); KNUUTI J. (Finland); KOLH P. (Belgium); McDONAGH T. (UK); MOULIN C. (France); POLDERMANS D. (The Netherlands); POPESCU B. (Romania); REINER Z. (Croatia); SECHTEM U. (Germany); ANTON SIRNES P. (Norway); TENDERA M. (Poland); TORBICKI A. (Poland); VARDAS P. (Greece); WIDIMSKY P. (Czech Republic); WINDECKER S. (Switzerland). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*, 2011; 217 Suppl 1: 1-44.
- Developed with the special contribution of: European Association for Cardiovascular

Prevention & Rehabilitation; Authors/Task Force Members, REINER Z, CATAPANO AL, DE BACKER G, GRAHAM I, TASKINEN MR, WIKLUND O, AGEWALL S, ALEGRIA E, CHAPMAN MJ, DURRINGTON P, ERDINE S, HALCOX J, HOBBS R, KJESHUS J, FILARDI PP, RICCARDI G, STOREY RF, WOOD D; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees, BAX J, VAHANIAN A, AURICCHIO A, BAUMGARTNER H, CECONI C, DEAN V, DEATON C, FAGARD R, FILIPPATOS G, FUNCK-BRENTANO C, HASDAI D, HOBBS R, HOES A, KEARNEY P, KNUUTI J, KOLH P, McDONAGH T, MOULIN C, POLDERMANS D, POPESCU BA, REINER Z, SECHTEM U, SIRNES PA, TENDERA M, TORBICKI A, VARDAS P, WIDIMSKY P, WINDECKER S, REVIEWERS D, FUNCK-BRENTANO C, POLDERMANS D, BERKENBOOM G, DE GRAAF J, DESCAMPS O, GOTCHEVA N, GRIFFITH K, GUIDA GF, GULEC S, HENKIN Y, HUBER K, KESANIEMI YA, LEKAKIS J, MANOLIS AJ, MARQUES-VIDAL P, MASANA L, McMURRAY J, MENDES M, PAGAVA Z, PEDERSEN T, PRESCOTT E, RATO Q, ROSANO G, SANS S, STALENHOF A, TOKGOZOGLU L, VIGIMAA M, WITTEKOEK ME, ZAMORANO JL. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*, 2011; 32: 1769-818.

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

L'éplérénone est indiquée, **en complément des traitements standards** incluant les bêta-bloquants, pour réduire le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire chez des patients stables présentant une Dysfonction Ventriculaire Gauche (FEVG³ ≤ 40%) et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde (IDM) récent.

³Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche

Chaque vie sauvée compte

DENOMINATION : INSPRA® 25 mg ou 50 mg, comprimé pelliculé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** 25 ou 50 mg d'éplérénone pour un comprimé pelliculé. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé : boîte de 30, 50 ou 90 comprimés sous plaquette thermofilmée. **DONNEES CLINIQUES • Indications thérapeutiques :** L'éplérénone est indiquée, en complément des traitements standards incluant les bêta-bloquants, pour réduire le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire chez des patients stables présentant une dysfonction ventriculaire gauche (FEVG ≤ 40%) et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde récent. **• Posologie et mode d'administration :** Pour un ajustement individuel de la posologie, il est possible d'utiliser des dosages à 25 mg et 50 mg. Posologie d'entretien d'éplérénone recommandée : 50 mg en une prise par jour. Initiation du traitement à 25 mg une fois par jour, augmentation de posologie jusqu'à la dose cible quotidienne de 50 mg une fois par jour, de préférence en quatre semaines, en tenant compte des taux sériques de potassium (voir tableau). Initiation du traitement entre 3 et 14 jours après l'infarctus du myocarde sévère. Un traitement par éplérénone ne doit pas être débuté chez des patients présentant une kaliémie > 5,0 mmol/L. Mesure de la kaliémie avant initiation du traitement, pendant la première semaine, puis un mois après le début du traitement ou l'ajustement de posologie. Puis évaluation périodique comme nécessaire. Après le début du traitement, la posologie doit être ajustée en fonction de la kaliémie comme indiqué dans le tableau ci-après :

Kaliémie (mmol/L)	Action	Ajustement de posologie
< 5,0	Augmentation	25 mg tous les 2 jours à 25 mg une fois par jour 25 mg une fois par jour à 50 mg une fois par jour
5,0 - 5,4	Maintien	Pas d'ajustement de posologie
5,5 - 5,9	Diminution	50 mg une fois par jour à 25 mg une fois par jour 25 mg une fois par jour à 25 mg tous les deux jours 25 mg tous les deux jours à interruption du traitement
≥ 6,0	Interruption	Sans objet

Après une interruption du traitement par éplérénone en raison d'une kaliémie ≥ 6,0 mmol/L, le traitement pourra être repris à la posologie de 25 mg tous les deux jours dès que la kaliémie sera redescendue en dessous de 5,0 mmol/L. **Enfants et adolescents :** utilisation non indiquée. **Personnes âgées :** Aucun ajustement initial de posologie. En raison de la diminution de la fonction rénale liée à l'âge, risque d'hyperkaliémie augmenté dans cette population. Ce risque peut être également plus élevé quand il existe également une co-morbidité associée à une exposition systémique plus importante, en particulier dans l'insuffisance hépatique légère à modérée. Contrôle régulier de la kaliémie recommandé. **Insuffisance rénale :** insuffisance rénale légère : aucun ajustement initial de posologie. Contrôle régulier de la kaliémie recommandé. L'éplérénone n'est pas dialysable. **Insuffisance hépatique :** insuffisance hépatique légère à modérée : aucun ajustement initial de posologie. Cependant, en raison d'une exposition systémique plus importante à l'éplérénone chez ces patients, un contrôle fréquent et régulier de la kaliémie est recommandé, en particulier chez les sujets âgés. **Traitement concomitant :** En cas de traitement concomitant avec des inhibiteurs légers à modérés du CYP3A4, une posologie initiale

de 25 mg une fois par jour doit être utilisée. La posologie ne doit pas dépasser 25 mg une fois par jour. L'éplérénone peut être prise pendant ou en dehors des repas. **CTI :** 2,50 € (25 mg, 50 mg, boîte de 30 comprimés), 2,25 € (25 mg, 50 mg, boîte de 90 comprimés). **Contre-indications :** Hypersensibilité à l'éplérénone ou à l'un des excipients - Patients avec une kaliémie > 5,0 mmol/L lors de l'instauration du traitement - Patients avec une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine < 50 mL/min) - Patients avec une insuffisance hépatique sévère (Classe Child-Pugh C) - Patients recevant des diurétiques épargneurs de potassium, des suppléments potassiques ou des inhibiteurs puissants du CYP3A4. **• Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi :** **Hyperkaliémie :** Contrôle de la kaliémie à l'initiation du traitement et lors des modifications de posologie. Contrôle régulier en particulier pour les patients à risque d'hyperkaliémie, tels que patients âgés présentant une insuffisance rénale et patients diabétiques. Administration de suppléments potassiques avec éplérénone non recommandée. Une baisse de la kaliémie a été observée en cas de diminution de la posologie d'éplérénone. Une étude a montré que l'association d'hydrochlorothiazide à un traitement par l'éplérénone a contrebalancé l'augmentation de la kaliémie. **Insuffisance rénale :** Contrôle régulier de la kaliémie, notamment en cas de microalbuminurie diabétique. Le risque d'hyperkaliémie augmente avec la diminution de la fonction rénale. Bien que les données de patients souffrant de diabète de type II et de microalbuminurie soient limitées dans l'étude EPHEUS, une incidence accrue d'hyperkaliémie a été observée chez ces patients. Ils doivent donc être traités avec précaution. Éplérénone non éliminée par hémodialyse. **Insuffisance hépatique :** légère à modérée (Classes Child-Pugh A et B) : contrôle des concentrations d'électrolytes. Insuffisance hépatique sévère : utilisation contre-indiquée. **Inducteurs du CYP3A4 :** Co-administration non recommandée. Lithium, ciclosporine, tacrolimus : Co-administration non recommandée. Le comprimé contient du lactose. Par conséquent, il ne doit pas être administré chez les patients atteints de problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficience en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose. **• Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions. Associations contre-indiquées :** diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques, inhibiteurs puissants du CYP3A4. **Associations déconseillées :** lithium, ciclosporine, tacrolimus, inducteurs du CYP3A4. **Associations nécessitant des précautions d'emploi :** anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), triméthoprime, IEC, antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARA II), alpha-1-bloquants, digoxine, warfarine, inhibiteurs légers à modérés du CYP3A4. **Associations à prendre en compte :** anti-dépresseurs tricycliques, neuroleptiques, amitriptyline, badoflène, glucocorticoïdes, tétracosactide. **• Grossesse et allaitement :** Il est recommandé d'être prudent en cas de prescription d'éplérénone à des femmes enceintes. Les effets indésirables n'étant pas connus en cas d'allaitement, en fonction de l'importance du traitement pour la mère, il conviendra de décider d'interrompre soit l'allaitement soit le traitement. **• Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :** Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. L'éplérénone ne provoque pas de somnolence ou d'altération des fonctions cognitives. Cependant, tenir compte du risque potentiel d'éourdissements en cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines. **• Effets indésirables :** Fréquent (> 1/100, < 1/10) : hyperkaliémie, étourdissements, hypotension, diarrhées, nausées, éruption cutanée, anomalies de la fonction rénale. Peu fréquent (> 1/1000, < 1/100) : pyélonéphrite, éosinophilie, hyponatrémie, déshydratation, hypercholestérolémie, hypertiglycéridémie, insomnie, céphalées, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque gauche, fibrillation auriculaire, thrombose de l'artère fémorale, hypotension orthostatique, pharyngite, vomissements, flatulences, prurit, augmentation de la sudation, douleurs dorsales, crampes dans les jambes, gynécomastie, asthénie, malaise, élévation de l'urée, élévation de la créatinine.

Fréquence non déterminée : oedème de Quincke. Dans l'étude EPHEUS, un nombre plus important de cas d'accident vasculaire cérébral a été observé dans le groupe de sujets âgés (> 75 ans) sans différence statistiquement significative entre les groupes éplérénone (30) et placebo (22). **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES • Propriétés pharmacodynamiques :** Classe pharmacothérapeutique : Antagoniste de l'aldostérone. Code ATC : C03DA04. **PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE :** **Modèles ville :** Inspras® 25 mg, comprimé pelliculé, boîte de 30 comprimés sous plaquettes thermofilmées (PVC/Aluminium) : n° 34009 366 570 5 2 - prix : 74,87 €, boîte de 90 comprimés sous plaquettes thermofilmées (PVC/Aluminium) : n° 390 981 1 - prix : 202,27 €. **Inspras® 50 mg, comprimé pelliculé, boîte de 30 comprimés sous plaquettes thermofilmées (PVC/Aluminium) : n° 34009 366 574 0 3 - prix : 74,87 €, boîte de 90 comprimés sous plaquettes thermofilmées (PVC/Aluminium) : n° 390 994 6 - prix : 202,27 €. Modèles hôpital :** Inspras® 25 mg, comprimé pelliculé, boîte de 50 comprimés sous plaquettes thermofilmées (PVC/Aluminium) : n° 566 157-4. Inspras® 50 mg, comprimé pelliculé, boîte de 50 comprimés sous plaquettes thermofilmées (PVC/Aluminium) : n° 566 160-5. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE - Liste I - Remb. Sec. Soc. à 65% - Collect. EXPLOITANT :** Pfizer - 23-25, avenue du Dr Lannelongue - 75014 Paris - Tél. (standard) : 01 58 07 30 00. Tél. (information médicale) : 01 58 07 34 40. © : marque déposée. **Date de dernière révision d'AMM :** 02 février 2009. **Pour plus d'informations, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit, disponible sur le site Internet de l'AFSSAPS. Version n°002.11.10.**

Inspras®
éplérénone
Sauve des vies



Le diagnostic et l'évaluation des fuites tricuspides

RÉSUMÉ : Un critère seul n'est pas suffisant pour définir l'importance d'une fuite tricuspide.

Il est nécessaire d'intégrer les deux mesures bidimensionnelles (anneau et hauteur de coaptation), le retentissement ventriculaire droit et les cinq critères Doppler.



→ A. MAUDIERE
Clinique Saint-Gatien, TOURS.

Valeur pronostique d'une fuite tricuspide

L'échocardiographie Doppler est l'examen de référence pour l'analyse de la valve tricuspide compte tenu de sa bonne résolution temporelle et spatiale comparativement aux autres techniques d'imagerie de coupe. La sténose tricuspide (gradient moyen supérieur à 5 mmHg) est souvent rhumatismale et pose moins de problèmes d'évaluation que la fuite tricuspide (IT) qui sera développée dans cet article.

L'existence d'une fuite tricuspide a un impact sur la survie à long terme, quelle que soit la cardiopathie. Nath *et al.* [1] rapportent une série de 5 223 patients adressés dans leur laboratoire pour un examen "tout venant" et suivis de manière prospective durant 4 ans (suivi moyen de 498 jours). Les fuites

tricuspides ont été "quantifiées" sur les critères de Framingham selon l'extension du jet Doppler couleur d'IT dans l'oreillette droite en situation hémodynamique stable. Ce travail démontre que le degré de fuite tricuspide a un impact défavorable sur la survie à long terme (*fig. 1*) et ce qu'il y ait ou non une hypertension pulmonaire (*fig. 2*) et qu'il y ait ou non une dysfonction ventriculaire gauche (*fig. 3*).

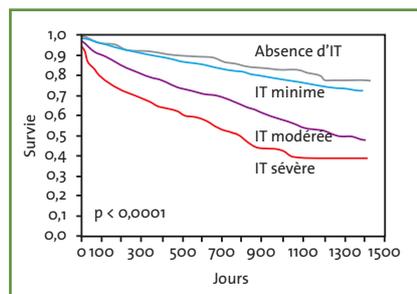


FIG. 1 : Courbes de survie. La fuite tricuspide a un impact défavorable sur la survie à long terme.

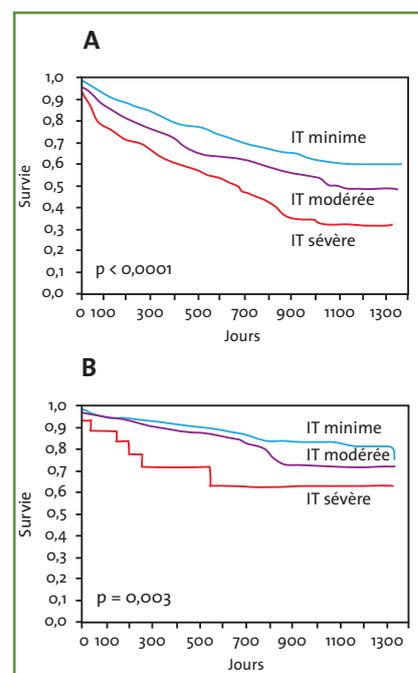


FIG. 2 : Courbes de survie. **A :** Patients ayant une HTAP ≥ 40 mmHg. **B :** Patients sans HTAP.

REVUES GÉNÉRALES

Valvulopathies

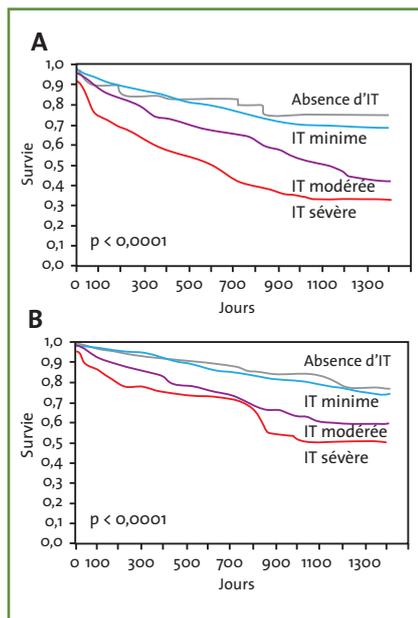


FIG. 3 : Courbes de survie. **A :** Patients ayant une dysfonction VG (< 50 %). **B :** Patients ayant une FEVG normale.

Dans quelles situations cliniques sommes-nous amenés à analyser une fuite tricuspidienne ?

Ce peut être dans le cadre d'une échographie effectuée pour un autre motif, auquel cas le degré de fuite a un impact pronostique à long terme, ou bien lors de l'analyse préopératoire d'une cardiopathie gauche et, dans ce cas, un geste associé sur la tricuspide pourra être discuté (*tableau I*) ou, plus rarement, pour une symptomatologie propre liée à la fuite

tricuspide comme une dyspnée, une fatigue ou une insuffisance hépatique. Ces situations plus rares correspondent en général à des situations plus avancées.

Analyse morphologique du complexe tricuspide

La cinétique de la valve tricuspide et le degré de fuite dépendent de la morphologie de l'anneau, de la géométrie ventriculaire droite et des piliers. L'ensemble de ces éléments constitue le **complexe tricuspide**. Ainsi, la description de l'anneau et l'évaluation de la fonction ventriculaire droite font partie intégrante de la description d'une fuite tricuspide. On peut également constater que l'analyse de la valve tricuspide est parfois complexe.

Sur la *figure 4*, on distingue à droite la valve septale, à gauche la valve anté-

rieure et en bas la postérieure. Le nombre des feuillets et leur modalité d'insertion sur les piliers peut être variable, la valve postérieure est parfois en continuité avec l'antérieure. On distingue trois groupes de piliers : les plus larges antérieure (lié à la bandelette modératrice) et septal, et le plus petit, postérieur. Au décours de l'analyse de la cinétique et de la texture valvulaire, on effectue deux mesures : le diamètre de l'anneau tricuspide et la hauteur de coaptation des feuillets valvulaires [2, 3].

1. Mouvements valvulaires

Ils peuvent être :

- normaux avec dilatation de l'anneau en télédiastole en coupe 4 cavités (normal si < 40 mm ou 21 mm/m²),
- majorés, par prolapsus,
- restrictifs. En coupe 4 cavités, une hauteur de coaptation des feuillets > 0,65 cm est un critère de sévérité.

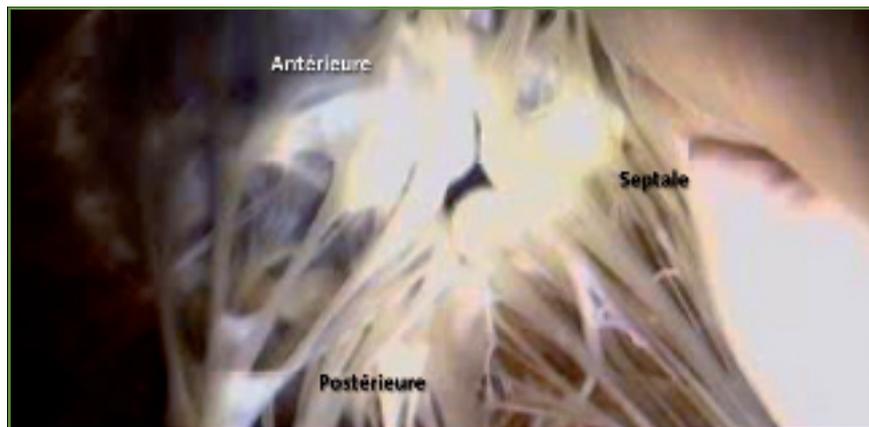


FIG. 4 : Vue anatomique à partir de l'apex ventriculaire droit.

Indications chirurgicales	Classe
IT sévère si chirurgie valvulaire gauche	IC
IT sévère primitive symptomatique sans dysfonction ventriculaire droite	IC
IT modérée organique si chirurgie valvulaire gauche	IIaC
IT modérée, anneau dilaté (40 mm) si chirurgie valvulaire gauche	IIaC
IT sévère symptomatique après correction valvulaire gauche (si ni HTAP ni dysfonction VD)	IIaC
IT sévère isolée modérément symptomatique mais avec dilatation et altération progressive de la fonction VD	IIbC

TABLEAU I : Indications chirurgicales pour la valve tricuspide. D'après [2].

2. Texture

25 % des IT sont dues à un remaniement valvulaire (RAA, endocardite (*fig. 5*), traumatique, cardiopathies congénitales, carcinoïde (*fig. 6*), post-greffe, amylose (*fig. 7*), fibrose endomyocardique hyperéosinophilie) [4]. Un important remaniement valvulaire est souvent corollaire d'une fuite significative et parfois associé à une sténose.

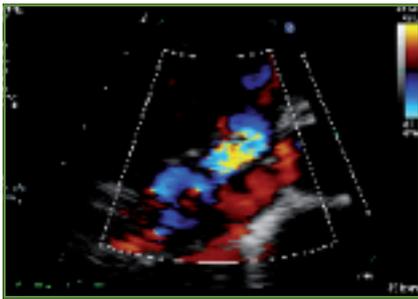


FIG. 5 : Endocardite avec perforation de la valve septale.

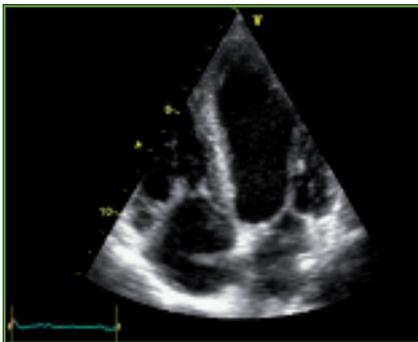


FIG. 6 : Carcinoïde. D'après [4].



FIG. 7 : Amylose.

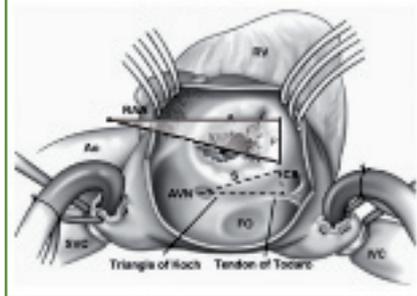


FIG. 8 : Coupe parasternale petit axe.

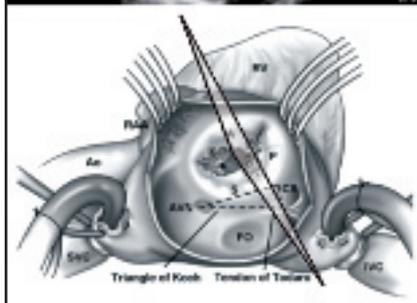
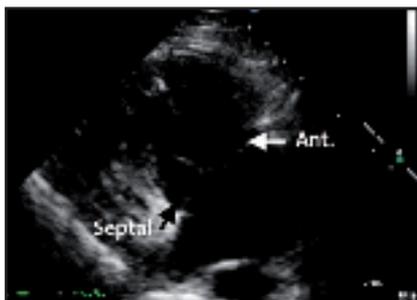


FIG. 9 : Coupe parasternale grand axe.

La coupe parasternale grand axe dirigée vers la chambre de remplissage ventriculaire droite permet de visualiser les valves antérieure et septales dans 100 % des cas (fig. 9) [5].

La coupe apicale quatre cavités permet de visualiser les valves septale et

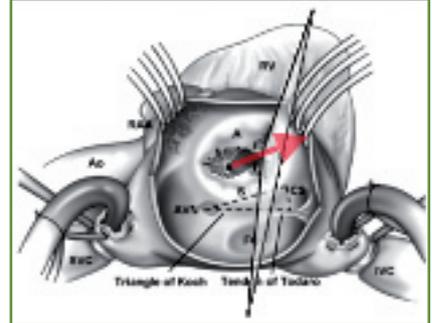


FIG. 10 : Coupe apicale.

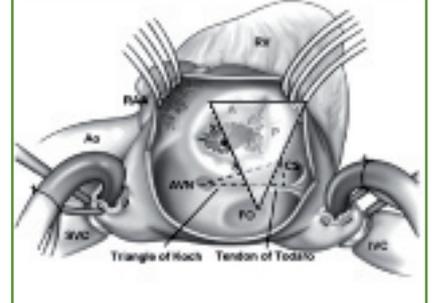


FIG. 11 : Coupe sous-xyphoïdienne.

antérieure dans 100 % des cas. C'est dans ce plan que sont mesurés l'anneau (A) et la hauteur de coaptation (H), ce qui peut faire sous-estimer la taille réelle de l'anneau qui se dilate aux dépens de la paroi libre du ventricule droit (flèche rouge) (fig. 10) [6]. Une hauteur de coaptation de plus

Comment repérer les feuillets valvulaires en échographie ?

La coupe parasternale petit axe aortique orientée vers les cavités droites permet de voir le feuillet septal dans 48 % des cas, l'antérieur dans 51 % des cas, le postérieur dans 92 % des cas (fig. 8) [5].

REVUES GÉNÉRALES

Valvulopathies

de 0,65 cm est prédictive du mauvais résultat d'une annuloplastie tricuspide "simple" [7], elle témoigne d'une restriction importante de la cinétique valvulaire et est associée à une dysfonction ventriculaire droite plus avancée. La **figure 11** correspond à la coupe sous-xyphoïdienne.

Evaluation du degré de régurgitation tricuspide

Le degré de fuite tricuspide dépend des conditions hémodynamiques intraventriculaires droites, notamment de la postcharge et de la réserve de précharge. En physiologie, le ventricule droit peut tolérer des variations de pressions et de volume jusqu'à cinq fois la norme. Du fait de cette variabilité, il est souvent pertinent et suffisant de n'évaluer la régurgitation que de manière semi-quantitative dans une situation hémodynamique stabilisée [8, 9]. L'évaluation quantitative est basée sur le calcul de la surface de régurgitation et du volume régurgitant à partir de la PISA. Cette méthode, pour laquelle il y a un risque de sous-évaluer l'importance de la fuite, a surtout été validée pour avérer les fuites sévères (SOR > 40 mm² et VR > 45 mL) où l'angle alpha (cf. infra) est proche de 180° [10]. Cinq critères Doppler sont à recueillir (**fig. 12 et 13**):

- extension du jet couleur dans l'oreillette droite,
- rayon de PISA,
- vena contracta,
- densité du jet en Doppler continu,
- flux veineux sus-hépatique.

>>> L'extension du **jet Doppler couleur** dans l'oreillette droite est définie selon les critères de Framingham comme minime (moins de 20 %), modérée (20 à 40 %) et sévère (plus de 40 %). La limite de Nyquist (vitesse d'aliasing) étant réglée entre 50 et 60 cm/sec.

>>> Le **rayon de PISA** définit une IT sévère (> 0,9 cm) ou minime (< 0,5 cm)

pour une limite de Nyquist de 28 cm/sec. L'utilisation de la PISA en valeur absolue permet de s'affranchir du calcul du flux régurgitant qui pour être applicable doit tenir compte de facteurs correctifs. En effet, le profil

d'isovélocité de l'IT est plat au lieu d'être concave (**fig. 14**), d'autre part les feuillets valvulaires se coaptent en formant un entonnoir inversé (**fig. 15**). En appliquant les facteurs de correction nécessaires, le flux régurgitant d'une IT

Aspect de la valve	Moins remaniée Défaut de coaptation mal visualisé	
Cavités droites	Peu dilatées	
Extension du jet	20 % < 40 % OD	
Rayon de PISA	0,6 cm < 0,9 cm	
Vena contracta	< 0,7 cm	
Densité DC	Modérée hétérogène	
Flux hépatique	Pas d'inversion systolique	

FIG. 12: Approche intégrée semi-quantitative. Critères morphologiques et Doppler d'une fuite modérée.

Aspect de la valve	Remaniée Défaut de coaptation	
Cavités droites	Dilatées	
Extension du jet	> 40 % OD	
Rayon de PISA	> 0,9 cm	
Vena contracta	> 0,7 cm	
Densité DC	Dense triangulaire	
Flux hépatique	Inversion systolique	
Quantification	SOR > 40 mm ² , VR > 45 mL	

FIG. 13: Approche intégrée semi-quantitative. Critères morphologiques et Doppler d'une fuite sévère.

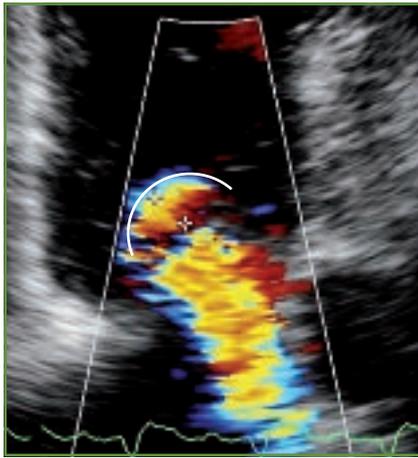


FIG. 14: Profil d'isovélocité.



FIG. 15: Coaptation des feuillets valvulaires.

serait de $(2PI \times R^2 \times Vr) \times (V/[V-Vr]) \times (a/180)$ ($V = V \text{ max IT}$, Vr vitesse d'*aliasing*, $a = \text{angle alpha}$, rayon de PISA) [11, 12]. Le calcul de flux prend donc plus de temps et est moins applicable en pratique courante.

>>> La *vena contracta* correspond à une IT sévère si mesurée > 0,7 cm (limite de Nyquist 50 cm/sec) par voie apicale [12] ou par voie parasternale grand axe pour être perpendiculaire au jet.

>>> Un flux d'IT en Doppler continu laminaire dense triangulaire avec pic

POINTS FORTS

Quantification des fuites tricuspides sévères :

- ➔ Anneau > 21 mm/m² ou > 40 mm.
- ➔ Hauteur de coaptation des feuillets > 0,65 cm.
- ➔ Extension du jet couleur dans l'oreillette droite > 40 %.
- ➔ Rayon de PISA > 0,9 cm.
- ➔ Vena contracta > 0,7 cm.
- ➔ Jet dense, triangulaire avec pic précoce.
- ➔ SOR > 40 mm², VR > 45 mL.

précoce et réversion systolique correspond à une fuite importante (fig. 16), un jet dense avec contours variables à une fuite modérée (fig. 17), un jet doux et parabolique à une fuite minimale (fig. 18).

>>> Une inversion systolique du flux Doppler pulsé dans les veines sus-hépatiques (fig. 19) signe une IT importante.

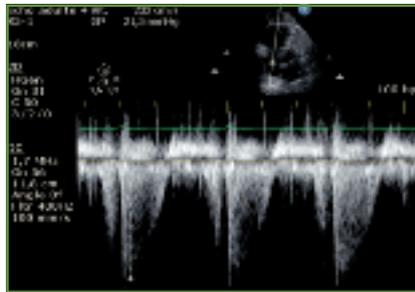


FIG. 16: Fuite importante au Doppler continu.

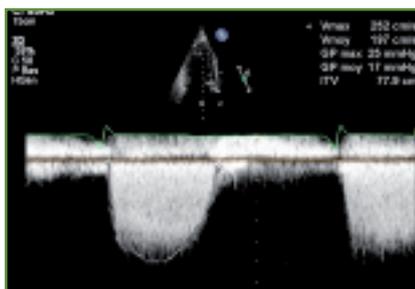


FIG. 17: Fuite modérée.

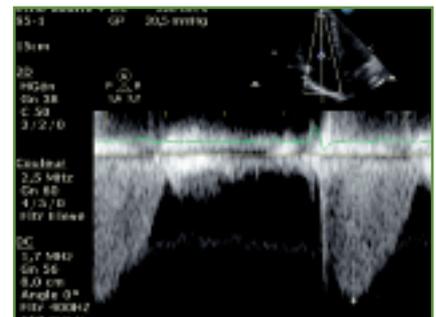


FIG. 18: Fuite minimale.

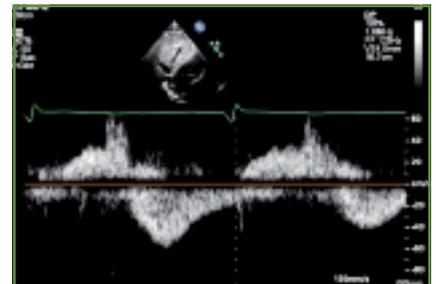


FIG. 19: Flux Doppler pulsé dans les veines sus-hépatiques.

REVUES GÉNÉRALES

Valvulopathies



FIG. 20 : Echo 3D.

Apport potentiel de l'échographie 3 D

Malgré une résolution temporelle encore insuffisante, l'échographie 3 D (fig. 20) permet une meilleure localisation des lésions, une mesure plus fiable du diamètre et du mouvement de l'anneau [13].

Conclusion

L'évaluation des fuites tricuspides est semi-quantitative. On tient compte de l'ensemble des paramètres bidimensionnels et Doppler car le degré de fuite est variable et dépendant de l'hémodynamique ventriculaire droite.

L'analyse du degré de la fuite et de son mécanisme revêt une importance particulière avant correction chirurgicale.

Bibliographie

1. NATH J, FOSTER E, HEIDENREICH P *et al.* Impact of tricuspid regurgitation on long term survival. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43: 405-409.
2. VAHANIAN A, BAUMGARTNER H, BAX J *et al.* Guidelines of the management of valvular heart disease ESC. *Eur Heart Journal*, 2007; 28: 230-268.
3. TOYONO M, FUKUDA S, GILINOV A *et al.* Different determinants of residual tricuspid regurgitation after tricuspid annuloplasty: comparison of atrial septal defect and mitral valve prolapsed. *J Am Soc Echocardiogr*, 2009; 22: 899-903.
4. EDHERY S, ENGEL F, COHEN A *et al.* Tricuspid and pulmonary involvement in carcinoid heart disease. *Arch Cardiovasc Dis*, 2009; 102: 591-592.
5. ANWAR AM, GELEIJNSE ML, SOLIMAN OI *et al.* Assessment of normal tricuspid valve anatomy in adults by real-time three-dimensional echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2007; 23: 717-724.
6. DREYFUS G, CORBI P, CHAN J *et al.* Secondary tricuspid regurgitation or dilatation: wich should be the criteria for surgical repair? *Ann Thorac Surg*, 2005; 79: 127-132.
7. ROGERS JH, BOLLING SF *et al.* The tricuspid valve Current Perspective and evolving management of tricuspid regurgitation. *Circulation*, 2009; 119: 2718-2725.
8. ABERGEL E, BERNARD Y, BROCHET E *et al.* Update of the French society of cardiology recommendations on indications for the Doppler echocardiography published in 1999. *Arch Cardiovasc Dis*, 2008; 101: 249-289.
9. ZOGHBI WA, ENRIQUEZ-SARANO M, FOSTER E *et al.* Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2003; 16: 777-802 et symposium ESC Barcelone 2009.
10. LANCELLOTTI P, MOURA L, PIERARD LA *et al.* on behalf of the European Association of Echocardiography: recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2 : mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr*, 2010; 11: 307-332.
11. RIVERA JM, MELE D, VANDERVOORT PM *et al.* Effective regurgitant orifice area in tricuspid regurgitation: clinical implementation and follow-up study. *Am Heart J*, 1994; 128: 927-933.
12. TRIBUILLOY C, ENRIQUEZ-SARANO M, BAILEY K *et al.* Quantification of tricuspid regurgitation by measuring the width of the vena contracta with doppler color flow imaging: a clinical study. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 36: 472-478.
13. BADANO LP, AGRICOLA E, PEREZ DE ISLA L *et al.* Evaluation of the tricuspid valve morphology and function by the trans-thoracic real-time three-dimensional echocardiography. *European Journal of Echocardiography*, 2009; 10: 477-484.

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

Extension d'AMM européenne pour Pradaxa

La Commission Européenne a approuvé, début août 2011, l'anticoagulant oral de Boehringer Ingelheim, Pradaxa (dabigatran etexilate), dans la prévention des AVC chez les patients présentant une FA non valvulaire associée à un ou plusieurs autres facteurs de risque : antécédents d'AVC, d'AIT ou d'embolie systémique; FEVG < 40 %; insuffisance cardiaque symptomatique \geq classe 2 de la NYHA; âge \geq 75 ans; âge \geq 65 ans en association à l'un des facteurs suivants : diabète, coronaropathie ou hypertension.

La posologie de 300 mg/j (150 mg deux fois/j) est recommandée, mais celle de 220 mg par jour (110 mg deux fois/j) est spécifiquement indiquée pour les patients âgés de 80 ans et plus, pour les patients exposés à un risque accru d'hémorragie et pour les patients simultanément traités par le dabigatran etexilate et un antagoniste calcique, le vérapamil.

J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires Boehringer Ingelheim.

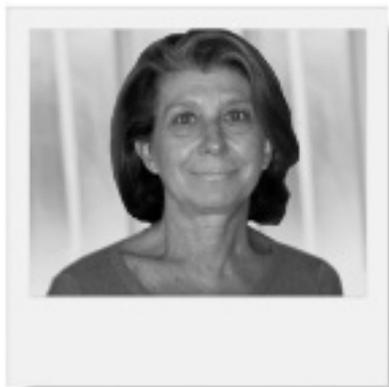
REVUES GÉNÉRALES

Réadaptation cardiaque

Quel programme de réadaptation pour quel patient ?

RÉSUMÉ : Les nouveaux textes réglementaires codifient les critères de qualité devant être présents dans les structures de réadaptation cardiovasculaire et facilitent l'admission des patients dans ces Unités. En effet, malgré les effets bénéfiques en termes de qualité de vie et de morbi-mortalité, cette prise en charge reste sous-utilisée.

Tout programme de réadaptation cardiovasculaire doit être personnalisé, adapté aux caractéristiques cliniques, socio-professionnelles et aux besoins du patient, selon des modalités comprises et adoptées d'un commun accord entre le patient et l'équipe soignante.



→ C. MONPERE
Centre de Réadaptation
Cardiovasculaire Bois-Gibert,
BALLAN-MIRE.

Le devenir des patients atteints de maladies chroniques s'améliore régulièrement grâce aux progrès pharmacologiques et technologiques, mais également par un accompagnement du patient permettant l'optimisation de son traitement. Les maladies cardiovasculaires n'échappent pas à cette règle, puisque l'on estime que le pronostic de ces maladies est lié pour 50 % aux progrès thérapeutiques et pour 50 % aux améliorations du mode de vie [1].

Cependant, dans les faits, on ne peut que déplorer le faible taux de patients adressés en réadaptation cardiovasculaire (RCV), notamment après syndrome coronaire aigu (SCA) : l'étude PREVENIR [2] ne retrouve en effet que 22 % de patients éligibles participant à un programme de prévention et de RCV, en particulier s'il s'agit de sujets âgés ou de femmes.

Les causes sont multiples : nombre insuffisant de lits de RCV, réservés en priorité aux suites de chirurgie, manque de places d'hôpital de jour, déni du patient... voire scepticisme du cardiologue ! Néanmoins, les preuves du bienfait de la réadaptation cardiaque abondent et ne pas prescrire de réadaptation chez

un patient coronarien ou insuffisant cardiaque peut être actuellement considéré comme une perte de chances : les programmes de réadaptation cardiaque incluant l'exercice physique entraînent une diminution de 31 % du risque de mortalité à court terme [3].

[Quelles indications ?

>>> **La maladie coronaire** représente la majorité des indications. Malheureusement, ces patients sont souvent adressés à une phase déjà évoluée de leur maladie, alors qu'il aurait été sans doute bénéfique qu'ils puissent accéder à un programme court de réadaptation cardiaque dès le début, voire dans le cadre d'une prévention primaire chez les sujets à haut risque vasculaire. L'angor stable représente une excellente indication de la réadaptation cardiaque, rivalisant avec les techniques de revascularisation endoluminale en termes d'événements cardiovasculaires et de progression de la maladie athéromateuse [4].

>>> **L'insuffisance cardiaque** représente une indication croissante de réadapta-

REVUES GÉNÉRALES

Réadaptation cardiaque

tion cardiaque, dont les résultats sur la morbi-mortalité, le bien-être et les capacités à l'effort sont très favorables chez les patients. Cette RCV concerne classiquement des patients stabilisés, en classes II et III de la NYHA, à adresser dès que le diagnostic de dysfonction systolique est porté, après une décompensation, après mise en place de dispositifs implantables : DAI ± resynchronisation, voire d'assistance ventriculaire ou quand se discute l'indication d'une greffe cardiaque.

>>> **Après greffe cardiaque**, si la symptomatologie est améliorée et la fonction ventriculaire gauche normalisée, la capacité d'effort reste le plus souvent inférieure à la normale. Une prise en charge globale associant reconditionnement à l'effort, contrôle des facteurs de risque, en particulier ceux induits par le traitement (surcharge pondérale, diabète, hypertension artérielle) permet une amélioration des capacités fonctionnelles, de la qualité de vie et optimise le geste chirurgical.

>>> Bien que représentant la deuxième des indications postopératoires, les publications concernant la RCV après **chirurgie valvulaire** restent rares. L'utilité d'une telle prise en charge est cependant évidente : outre la surveillance postopératoire précoce, la RCV permet l'éducation du patient sur la prévention de l'endocardite infectieuse et la gestion du traitement AVK le cas échéant ; de plus, le reconditionnement à l'effort permet la reprise d'une activité physique adaptée chez des patients très fréquemment sédentaires en préopératoire.

>>> Les patients porteurs d'**artériopathie oblitérante des membres inférieurs** sont encore trop peu représentés en réadaptation, alors qu'il s'agit du même processus athéromateux que pour les patients coronariens, requérant les mêmes compétences soignantes et les mêmes structures. L'impact du recon-

ditionnement, centré sur la marche et les exercices analytiques des membres inférieurs, est rapidement perceptible par le patient avec une augmentation du périmètre de marche de près de 100 à 150 % [5].

Quelles structures ?

Les nouveaux décrets et circulaires de 2008 [6] codifient l'activité des établissements de Soins de Suite et Réadaptation (SSR), et notamment ceux spécialisés dans la prise en charge des affections cardiovasculaires.

Ces textes portent sur le programme de RCV, les équipements, les besoins en locaux, matériels et personnels, la continuité des soins et les modalités d'hospitalisation. Ils sont à la base du cahier des charges dont les nouvelles ARS se serviront pour valider les autorisations d'activité de RCV des différents Centres en France, permettant ainsi l'uniformisation de critères de qualité pour ces établissements.

La prise en charge se fait au sein d'une équipe pluridisciplinaire, comportant obligatoirement un cardiologue présent sur site durant les phases de réadaptation, assisté en fonction des possibilités d'autres spécialistes.

Les compétences paramédicales obligatoires comprennent les professions d'IDE, d'assistante de Service social, de masseur-kinésithérapeute et de diététicien. Bien que non obligatoire, la présence d'un psychologue est indispensable. De plus, parallèlement au programme de RCV, la continuité des soins et la gestion des urgences doivent être assurées et formalisées.

Quel programme ?

Ce programme doit permettre une prise en charge globale du patient lui permet-

tant de conserver ou reprendre sa place dans sa vie familiale et socio-professionnelle dans les meilleures conditions, et d'assurer, par une éducation très structurée, la mise en œuvre des mesures de prévention secondaire [7]. Il associe, sous surveillance cardiologique :

- l'évaluation fonctionnelle du patient et la stratification de son risque évolutif (**tableau I**) permettant de valider les modalités d'hospitalisation (ambulatoire ou complète) et de surveillance.
- un programme de reconditionnement à l'effort,
- des mesures d'éducation thérapeutique,
- une prise en charge psychologique le cas échéant,
- une aide à la reprise du travail si le patient est en activité.

1. Le programme de reconditionnement à l'effort

Le reconditionnement à l'effort reste un élément clé du programme de RCV, non seulement par l'amélioration des capacités d'effort qu'il génère, mais également par son action ubiquitaire participant aux mesures de prévention secondaire, tels que ses effets sur la dysfonction endothélo-dépendante, le système nerveux autonome, la coagulation ou encore l'angiogénèse.

Cet entraînement comporte des séances d'endurance et de renforcement musculaire. Sa prescription dérive d'un test d'effort limité par les symptômes associée, lorsque cela est possible, à une mesure des gaz expirés.

● L'entraînement en endurance

Utilise la voie énergétique aérobie et se caractérise par un effort sous-maximal prolongé d'environ 30 minutes, utilisant de grandes masses musculaires (par exemple : vélo, marche rapide ou trottinement, natation...) 3 à 5 fois par semaine ; l'intensité en est classiquement calculée à partir d'une fréquence

Etape 1 : Evaluation initiale					
Données cliniques, délai/phase aiguë ; données socio-professionnelles, contexte psychologique ; évaluation des capacités d'effort ; stratification du risque évolutif					
Etape 2 : Modalités de réadaptation					
Risque faible ou moyen Habitation proche	➔	Ambulatoire	Risque élevé Habitation éloignée	➔	Hospitalisation complète en phase initiale
Etape 3 : Le programme					
Reconditionnement à l'effort 15 à 20 séances – 3 à 5 jours/semaine		Education thérapeutique		Prise en charge psychologique	Consultation aptitude socio-professionnelle
Capacités d'effort > 60 watts ➔ Endurance, Renforcement musculaire	Capacités effort < 60 watts perte autonomie ➔ Kinésithérapie individuelle (reprise marche), Gymnastique segmentaire Electromyostimulation Gymnastique respiratoire	Tronc commun (connaissance de la maladie, du traitement, signes d'alerte, vie quotidienne, activité physique, alimentation équilibrée) Ateliers spécifiques Patient coronarien, AOMI Patient valvulaire, Insuffisant cardiaque Facteurs de risque modifiables Diabète, HTA tabac...		A la demande du patient ou si scores élevés d'anxiété, dépression	Evaluation caractéristiques du poste : dépense énergétique, contraintes psychologiques, latitude décisionnelle, "vécu" du patient
Etape 4 : Evaluation de fin de séjour					
Mise en place d'actions de suite et de suivi en lien avec les praticiens du patient, les associations, les organismes sociaux...					

TABLEAU I : Elaboration du programme de réadaptation cardiaque.

cardiaque d'entraînement (FCE) correspondant au niveau du premier seuil d'adaptation ventilatoire si celui-ci a été mesuré ou calculé à partir de la réserve chronotrope :

$$\text{FCE} = \text{FC repos} + (-60 \text{ à } 70 \%) (\text{FC max} - \text{FC repos})$$

Chez les patients sous bêtabloquants, il convient de majorer à 80 % le coefficient [8]. Chez certains patients (porteurs DAI, seuil ischémique bas), une fréquence cardiaque de sécurité dite "limite" est déterminée à moins de 10 battements au-dessous de la fréquence cardiaque de survenue des effets indésirables. Cet entraînement peut également être réalisé en utilisant la méthode "d'interval training", associant l'alternance de phases courtes (quelques dizaines de secondes à 1 à 2 minutes) à 80-95 % des capacités maximales, et des phases de récupération active (20 à 30 % des capacités maximales) de 1 à 4 minutes : il est sou-

vent perçu comme moins fatigant et plus ludique avec des bénéfices supérieurs à ceux de l'entraînement en continu chez l'insuffisant cardiaque [9].

● Le renforcement musculaire

Parallèlement à l'entraînement en endurance, un travail de renforcement musculaire de type gymnique incluant le tronc et les membres supérieurs permet d'améliorer la coordination, la souplesse et la force musculo-ligamentaire.

Plus récemment, des exercices en résistance douce effectués par segments de membres ont été développés, associant des mouvements de faible intensité répétés de 10 à 15 fois pour chaque type d'exercice : cet entraînement segmentaire en résistance est particulièrement approprié chez les insuffisants cardiaques et les patients les plus déconditionnés.

Ils peuvent être réalisés en position assise, en utilisant des bancs de musculation adaptés, ou plus simplement avec de petits haltères, des bracelets lestés, des bandes élastiques [10].

D'autres techniques de renforcement musculaire peuvent être utilisées, notamment l'électromyostimulation chez les patients en perte d'autonomie, qui peut constituer un préalable à un entraînement plus classique [11]. La gymnastique en milieu aquatique, en réduisant les effets de la gravité, est particulièrement adaptée en cas d'obésité ou de pathologie locomotrice.

Néanmoins, la pression hydrostatique induite par l'immersion entraîne une augmentation du volume sanguin intrathoracique potentiellement délétère, notamment en cas de dysfonction ventriculaire gauche : la pratique de ces exercices en position debout et à vitesse

REVUES GÉNÉRALES

Réadaptation cardiaque

POINTS FORTS

- ➔ Les programmes de réadaptation cardiaque permettent une réduction de 30 % du risque de mortalité, mais restent sous-utilisés en pratique et souvent à un stade déjà très évolué de la maladie.
- ➔ Les indications de RCV recouvrent un spectre très large en termes de populations, de diagnostics et de stade évolutif, justifiant la nécessité d'un programme personnalisé.
- ➔ Les nouveaux textes réglementant l'activité de SSR en cardiologie permettront d'assurer une égale qualité dans la prise en charge des patients.

modérée, à une température de thermo-neutralité, et à une hauteur d'eau à mi-thorax, permet l'amélioration des capacités d'effort avec une excellente tolérance clinique, l'amélioration de la fraction d'éjection et de la production de NO [12].

2. Programme d'éducation thérapeutique

La période de RCV est particulièrement adaptée à l'éducation thérapeutique (ET) : la durée moyenne de séjour de 3 à 4 semaines permettant une connaissance plus approfondie du patient et de son environnement, la survenue d'un événement aigu souvent déclencheur de motivation sont autant d'éléments favorables à son initiation ou son approfondissement. *Les principes de cette ET répondent aux normes édictées par l'HAS, comportant 4 étapes* [13] :

- élaboration du diagnostic éducatif,
- proposition d'un programme personnalisé et hiérarchisé de façon contractuelle avec le patient,
- mise en œuvre de séances collectives et/ou individuelles,
- évaluation du programme et mesures d'adaptation.

Les thèmes abordés ont un socle commun comprenant :

- connaissances de base sur le fonctionnement de l'appareil cardiovasculaire,

- connaissance de son traitement,
- connaissance et gestion des signes anormaux,
- suivi médical,
- bases d'une alimentation équilibrée,
- vie quotidienne et activité physique.

Des ateliers plus spécifiques sont proposés aux patients concernés par l'insuffisance cardiaque, l'artériopathie des membres inférieurs, ou valvulaires, ou par des facteurs de risque modifiables tels que diabète, hypertension artérielle ou tabagisme.

3. Prise en charge psychologique

Le dépistage et la gestion des facteurs psychologiques et/ou de types comportementaux à risque sont particulièrement importants en RCV pour améliorer non seulement la qualité de vie des patients, mais également leur pronostic.

Les syndromes dépressifs ont en effet un impact négatif sur le pronostic dans les suites d'un infarctus du myocarde, avec une majoration de décès CV dont les causes sont multiples (hyperactivité sympathique, moindre observance thérapeutique...) [14].

De même, les patients présentant certains types comportementaux tel le profil de personnalité de type D, associant

affectivité négative et inhibition sociale, auraient un risque accru de décès en post infarctus.

Le plus souvent, la simple participation à un programme de RCV va améliorer la symptomatologie dépressive par la réassurance induite par l'activité physique, le rééquilibre du mode de vie et l'écoute de l'équipe multidisciplinaire.

4. L'aide à la reprise du travail

Les profonds bouleversements du monde du travail de ces dernières décennies (accroissement du secteur tertiaire aux dépens des professions manuelles, précarité de l'emploi, productivité croissante) ont modifié les critères d'évaluation de l'aptitude à la reprise du travail longtemps focalisés sur les capacités d'effort.

Ces faits expliquent la faible valeur prédictive des variables cliniques comparées aux variables socio-démographiques ou psychologiques [15].

Afin d'optimiser ses conditions de travail, le patient doit être incité à demander une visite de préreprise auprès de son médecin du travail, notamment en cas de nécessité d'adaptation du poste (horaires aménagés, changement de poste, temps partiel thérapeutique...).

Bibliographie

1. FORD ES, AJANI UA, CROFT JB *et al.* Explaining the decrease in US deaths from coronary disease 1980-2000. *N Engl J Med*, 2007; 356: 2388-2398.
2. COTTIN Y, CAMBON JP, CASILLAS JM *et al.* Specific profile and referral bias of rehabilitated patients after an acute coronary syndrome. *J Cardiopulm Rehab*, 2004; 24: 38-44.
3. JOLIFFE JA, REES K, TAYLOR RS *et al.* Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease (Cochrane review). The Cochrane Library, Issue 3, 2003, Oxford.
4. BODEN WE, O'ROURKE RA, TEO KK *et al.* Impact of optimal therapy with O₂ without percutaneous coronary intervention on long term cardiovascular end-

- points in patients with stable coronary artery disease (from the Courage Trial). *Am J Cardiol*, 2009; 104: 1-4.
5. STEWART HS, HIATT WR, REGENSTEINER JG *et al.* Exercise training for claudication. *N Engl J Med*, 2002; 347: 1941-1951.
 6. Décret DHOS n° 2008-376 relatif aux conditions techniques de fonctionnement de l'activité de SSR. Circulation DHOS/01/2008/305 du 3 octobre 2008.
 7. MONPERE C, SELLIER PH, MEURIN PH *et al.* Recommandations de la Société Française de Cardiologie concernant la pratique de la réadaptation cardiovasculaire chez l'adulte. *Arch Mal Cœur*, 2002; 96: 963-997.
 8. TABET JL, MEURIN PH, BEN DRISS A *et al.* Determination of exercise training heart rate in patients on betablockers after myocardial infarction. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2006; 13: 538-543.
 9. WISLOFF U, STOYLE NA, LOENNECHEN JP *et al.* Superior cardiovascular effects of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation*, 2007; 115: 308-314.
 10. WILLIAMS M, HASKELL W, ADES P *et al.* Résistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update. *Circulation*, 2007; 116: 572-584.
 11. DELEY G, KERVIO B, VERGES B *et al.* Comparison of low frequency electrical myostimulation and conventional aerobic exercise training in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2005; 12: 226-233.
 12. MOUROT L, TEFFAHA D, BOUHADI M *et al.* Training induced increase in nitric oxide metabolites in chronic heart failure and coronary artery disease: an extra benefit of water-based exercises? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2009; 16: 215-221.
 13. Recommandations HAS. Education thérapeutique du patient. Définition, finalités et organisation. www.has-sante.fr
 14. FRASURE-SMITH N, LESPERANCE F, TALAJIC M. Depression and 18 month prognosis after myocardial infarction. *Circulation*, 1995; 91: 999-1005.
 15. MARK DB, LAM LC, LEE KL *et al.* Identification of patients with coronary disease at high risk for loss of employment. *Circulation*, 1992; 86: 1485-94.

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

Résultats de l'étude EXPERT

Les résultats de l'étude EXPERT ont été récemment publiés dans *Blood Pressure Monitoring* (2011; 16: 80-86). Cette étude internationale, multicentrique, avait pour objectif de comparer les effets d'une administration matinale et vespérale d'Exforge (amlodipine/valsartan) sur la PA des 24 heures en MAPA chez des patients non contrôlés par l'amlodipine (5 mg). 95 % des patients présentaient un risque cardiovasculaire global moyen à élevé.

L'administration matinale ou vespérale d'Exforge a entraîné des effets équivalents sur la baisse de la PAS moyenne sur 24 heures ainsi que sur la PAS moyenne diurne, nocturne, entre 24 et 30 heures et celle de la PAD moyenne sur 24 heures, diurne et entre 24 et 30 heures. L'administration vespérale a entraîné une diminution légèrement supérieure de la PAD nocturne par rapport à l'administration matinale, bien que la différence absolue ait été relativement faible. Les taux de contrôle de la PA basés sur les valeurs de la PA ambulatoire sur 24 heures ont été similaires entre l'administration matinale et vespérale.

Ces résultats indiquent que quelle que soit l'heure de la prise du traitement, Exforge assure une couverture antihypertensive sur 24 heures, efficace avec un profil de tolérance identique.

J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires Novartis.

REPÈRES PRATIQUES

Echographie

Quand penser à une péricardite constrictive ?



→ R. ROUDAUT
Hôpital Cardiologique,
CHU, BORDEAUX.

Diagnostic positif

1. Contexte clinique

Le diagnostic de péricardite constrictive (PC) doit être évoqué devant un **tableau d'insuffisance cardiaque**, le plus souvent à **prédominance droite**, qui ne fait pas sa preuve. Il s'agit en règle d'un **diagnostic d'élimination** auquel il faut penser d'autant plus facilement que la radiographie thoracique montre un cœur plutôt petit. La présence de calcifications péricardiques facilite le diagnostic. L'anamnèse recherche des antécédents de tuberculose, de radiothérapie médiastinale ou de chirurgie cardiaque, circonstances favorisant à ne pas négliger.

2. L'échographie-Doppler

>>> **A l'échocardiographie**, en première approche, les modifications se portent sur le massif auriculaire modérément dilaté, qui contraste avec des ventricules de taille normale ou diminuée. Le péricarde peut d'emblée apparaître épaissi, hyperéchogène, stratifié, mais cela est subjectif et inconstant. Les veines pulmonaires et la veine cave inférieure (VCI) sont dilatées. L'absence de collapsus de la VCI signe l'élévation des pressions de l'oreillette droite (OD). Il est classique de noter des anomalies de cinétique des parois du cœur en TM: septum paradoxal ou mouve-

ment brutal biphasique protodiastolique, brusque recul de la paroi postérieure en protodiastole. L'écrasement inspiratoire du VG est évocateur d'une PC sévère. Il est par ailleurs possible de mettre en évidence une pseudo-onde A mitrale en FA, une ouverture prématurée de la valve pulmonaire (témoignant de l'élévation de la PtdVD).

L'amplitude du mouvement systolique des anneaux mitral et tricuspide est classiquement normal, mais il faut savoir qu'il existe des formes de PC à type d'anneau constrictif au niveau du sillon auriculo-ventriculaire, calcifications qui peuvent perturber la dynamique de cette zone. La vitesse de propagation du flux Doppler couleur en TM est normale à la différence des cardiomyopathies restrictives.

>>> **L'exploration Doppler** recherche des arguments en faveur d'une PC :

- Flux transmitral de type restrictif (type III de la classification d'Appleton) E/A > 2, temps de décélération court < 150 ms. Une insuffisance mitrale télédiastolique peut être observée dans les formes sévères, ce qui permet d'affirmer l'adiastolie en l'absence de PR long. Lorsque la constriction est modérée, le flux transmitral peut être de type II (E/A entre 1 et 2) faussement rassurant.
- Flux veineux pulmonaire : onde D > onde S, onde A augmentée en taille et en durée.
- Flux tricuspide classiquement de type restrictif E/A > 2.
- Flux d'insuffisance pulmonaire suggérant une élévation de la pression diastolique du VD : aspect de pic-plateau. C'est un signe capital, facile à mettre en évidence, le tout est d'y penser et de le rechercher. Il faut cependant savoir qu'il existe quelques causes d'erreurs, en particulier en cas de fuite pulmonaire massive, de PR long ou chez les sujets jeunes en raison d'une onde dicrote importante.
- Flux de la veine cave inférieure (veine sus-hépatique VSH) plus ou moins fortement perturbé : abolition, voire inversion téléstolique de l'onde S, pic protodiastolique et inversion du flux mésodiastolique, onde A augmentée.

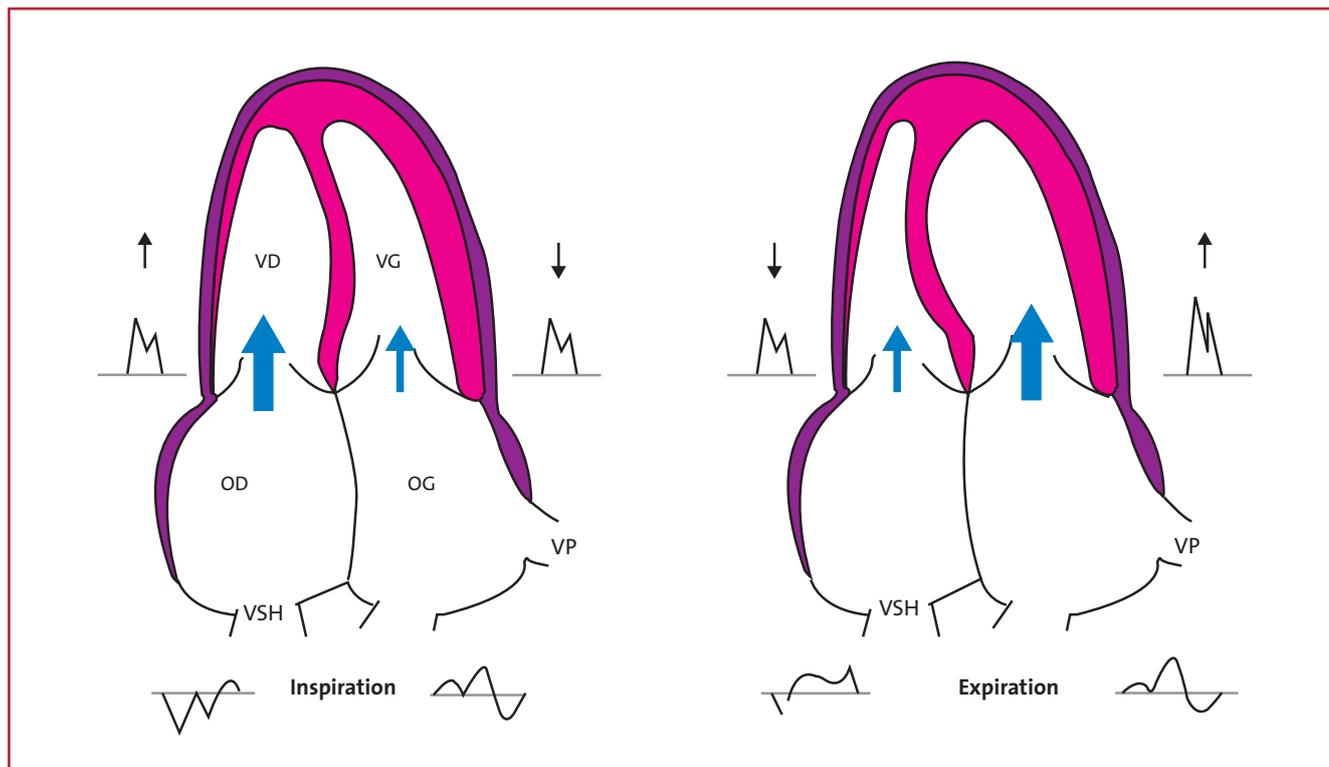


FIG. 1 : Représentation schématique des modifications de flux des cœurs droit et gauche à l'inspiration et à l'expiration dans la péricardite constrictive (VSH: veine sus-hépatique).

● Mais surtout les variations respiratoires des flux sont caractéristiques (**fig. 1**) et seront à rechercher avec attention sur les enregistrements prolongés+++ : à l'inspiration, le flux tricuspide augmente, alors que le flux mitral diminue (d'au moins 25-30 %). En effet, à l'inspiration, l'accroissement du remplissage du ventricule droit entraîne une inversion de la courbure septale vers le ventricule gauche du fait de l'interdépendance ventriculaire dans un sac péricardique rigide. De plus, la dépression intrathoracique liée à l'inspiration est atténuée au niveau des cavités cardiaques lorsque cet organe est entouré d'une coque fibro-calcaire. Au niveau de l'OG également, à l'inspiration, la pression veineuse pulmonaire diminue alors que la pression de l'OG change peu. La diminution du gradient PVP-OG diminue le remplissage du l'OG puis du VG.

● Les pressions pulmonaires sont normales ou légèrement élevées selon le degré de constriction du ventricule gauche.

>>> **Le Doppler tissulaire** apporte des arguments supplémentaires importants. L'analyse DTI des vitesses des anneaux mitral et tricuspide montre des vitesses sub-normales ($E' > 8$ cm/s, $E'/E' < 15$, onde S normale) à la dif-

férence de ce qui est observé dans les cardiomyopathies restrictives (CMR).

>>> **L'analyse des déformations par speckle tracking** (2D strain) montre que les déformations longitudinales ne sont pas perturbées, à la différence de ce qui est observé dans les CMR. Par contre, la déformation circonférentielle est diminuée.

3. Les autres explorations

>>> **Sur le plan biologique**, le BNP est classiquement peu modifié, témoignant de l'absence de pathologie myocardique.

>>> **Une exploration hémodynamique** devra être réalisée au moindre doute, à la recherche d'un aspect de dip-plateau. Cette exploration devra être réalisée de préférence après arrêt de tout traitement diurétique. Un test de surcharge sodée peut être utile pour démasquer les anomalies de remplissage.

>>> **L'imagerie de coupe** (scanner ou IRM) confirme en règle le diagnostic. Le scanner thoracique est en définitive

REPÈRES PRATIQUES

Echographie

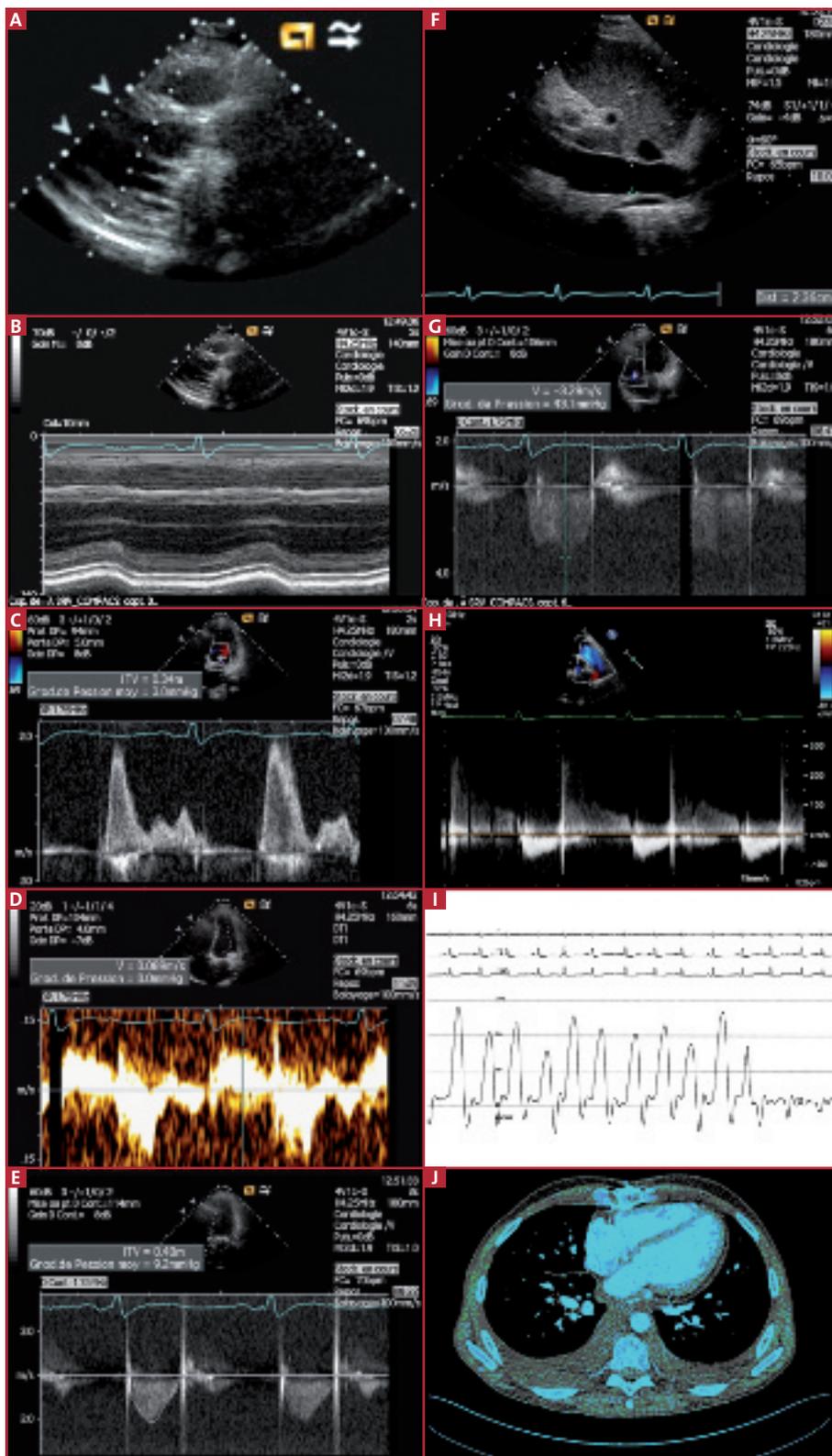


FIG. 2 : Patient de 46 ans, hospitalisé pour insuffisance cardiaque globale réfractaire à un traitement médical optimal. Antécédent de maladie de Hodgkin traitée par radiothérapie médiastinale à l'âge de 20 ans. Patient opéré en 2001 d'une maladie aortique et d'une coronaropathie (prothèse mécanique aortique et pontages aorto-coronariens).

L'échocardiographie transthoracique met en évidence un épaississement du péricarde postérieur. Le flux transmitral montre une onde E acuminée avec un rapport E/A > 2, temps de décélération court. Le rapport E/E'est de 13, ce qui évoque une élévation des pressions de remplissage. Le gradient au niveau de la prothèse valvulaire aortique est satisfaisant: 9 mmHg. La veine cave inférieure est dilatée et ne respire pas, les pressions pulmonaires sont estimées aux alentours de 45 + 20 mmHg. Le flux d'insuffisance pulmonaire est en faveur d'un pic plateau, témoignant d'une élévation de la pression diastolique du ventricule droit.

Le cathétérisme montre un dip-plateau au niveau des cavités droites avec élévation des pressions de l'oreillette droite aux alentours de 25 mmHg. Il existe également une hypertension artérielle pulmonaire postcapillaire (pression capillaire à 32 mmHg). La fraction d'éjection du ventricule gauche est de 50 %. On note une thrombose du tronc de la coronaire gauche, une thrombose de la coronaire droite au niveau du 1^{er} segment, une thrombose d'un pontage saphène, alors que le pontage mammaire interne sur l'IVA est perméable.

Le scanner thoracique met en évidence un épaississement du péricarde en faveur d'une péricardite constrictive.

A : Incidence para-sternale grand axe, imagerie 2D en faveur d'un épaississement du péricarde postérieur.

B : Echo TM en faveur d'un épaississement du péricarde postérieur.

C : Flux transmitral = 200 cm/s. TD = 120 ms.

D : DTI au niveau de l'anneau mitral. E/E' = 200/15 = 13 mmHg. Onde S = 9 cm/s.

E : Flux transprothétique A.

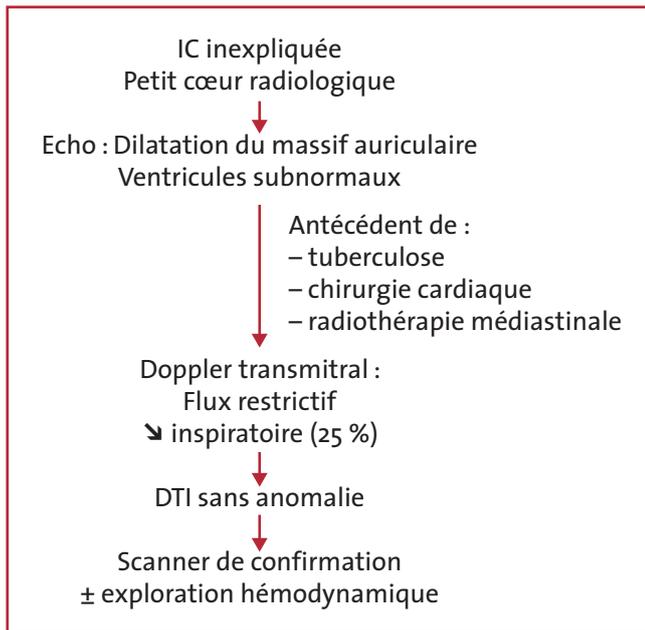
F : VCI dilatée, non.

G : PAPS = 45 + 20 = 65 mmHg.

H : Flux d'insuffisance pulmonaire.

I : Courbe pressions.

J : Scanner thoracique.



Arbre décisionnel : suspicion de PC.

un examen essentiel pour confirmer l'atteinte, la localisation et la diffusion de la péricardite constrictive. A noter cependant que 20 % des patients ayant une PC clinique chirurgicalement prouvée présentent un péricarde d'épaisseur normale. A l'inverse, certains patients peuvent avoir un péricarde épaissi en l'absence de constriction, en particulier après radiothérapie ou chirurgie cardiaque.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel essentiel à évoquer est celui de la **cardiomyopathie restrictive (CMR)** (cf. mise au point "Quand penser à une myocardiopathie restrictive?"). Soulignons le fait que dans la CMR, on note classiquement une atteinte du muscle cardiaque détectée à l'échographie ou par des techniques plus sophistiquées que sont le DTI et l'analyse des déformations. Il faut également savoir que les signes hémodynamiques au cathétérisme d'une insuffisance tricuspidiennne sévère sont identiques à ceux d'une PC, dans ce cas l'analyse précise du péricarde et des variations respiratoires est capitale.

Diagnostic étiologique

Il est parfois évident lorsqu'il existe une notion de radiothérapie médiastinale ou de chirurgie cardiaque préalable. **Mais très souvent, la cause est plus difficile à affirmer, on**

recherche la notion de tuberculose ancienne, de péricardites aiguës bénignes récidivantes..., dans bon nombre de cas, la PC reste idiopathique.

Le traitement est avant tout chirurgical

Malheureusement, le geste opératoire n'est pas toujours complet du fait des adhérences intimes avec le myocarde et de la présence de spicules calcaires qui pénètrent dans le myocarde. Un examen échocardiographique en postopératoire est indispensable pour faire un état des lieux qui servira d'examen de référence pour le suivi. Classiquement, le geste de décortication améliore considérablement l'hémodynamique intracardiaque.

Conclusion

La PC est une pathologie rare, mais il faut savoir évoquer ce diagnostic devant un tableau d'IC droite inexplicée.

Le diagnostic de PC est loin d'être toujours facile car à côté des formes typiques avec calcification péricardique visible sur la radiographie thoracique, il existe des formes débütantes, partielles, à péricarde fin, de diagnostic difficile.

La probabilité diagnostique augmente avec le nombre de signes retrouvés. Il faut savoir qu'une échocardiographie normale n'élimine pas le diagnostic.

Bibliographie

- SCHWEFER M, ASCHENBACH R, HEIDEMANN J *et al.* Constrictive pericarditis, still a diagnostic challenge: comprehensive review of clinical management. *Eur J Cardiothor Surg*, 2009; 36: 502-510.
- DAL-BIANCO JP, SENGUPTA PP, MOOKADAM F *et al.* Role of echocardiography in the diagnosis of constrictive pericarditis. *J Am Soc Echocardiogr*, 2009; 22: 24-33.
- TALREJA DT, NISHIMURA RA, HOLMES DR. Constrictive pericarditis in the modern era. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51: 315-319.
- SENGUPTA PP, KRISHNAMOORTHY VK, ABHAARATNA WP *et al.* Disparate patterns of left ventricular mechanics differentiate constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 1: 29-38.
- MC CALL R, STODLEY PW, RICHARDS DAB *et al.* Restrictive cardiomyopathy versus constrictive pericarditis: making the distinction using tissue Doppler imaging. *Eur J Echocardiogr*, 2008; 9: 591-594.

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

Une avancée dans l'inhibition plaquettaire



⁽¹⁾ Lors de la phase d'entretien du traitement.

 **Efient**
prasugrel 10_{mg}
comprimé pelliculé



VOTRE DÉCISION, LEUR AVENIR

EFIENT® 10 mg, comprimés pelliculés (prasugrel). FORME ET PRESENTATION(*): EFIENT® 10 mg, comprimés pelliculés. **COMPOSITION(*)**: Chaque comprimé contient 10 mg de prasugrel (sous forme de chlorhydrate). Excipient à effet notoire: lactose. **INDICATION**: Efient, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athérotrombotiques chez les patients avec un syndrome coronaire aigu (c'est-à-dire angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [AI/NSTEMI] ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI]) traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) primaire ou retardée. Pour plus d'informations, voir rubrique Pharmacodynamie. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION(*)**: Voie orale. Initiation par une dose de charge de 60 mg puis dose d'entretien de 10 mg par jour en association à de l'acide acétylsalicylique (75 à 325 mg par jour). L'arrêt prématuré de tout antiagrégant plaquettaire, y compris Efient, pourrait entraîner un risque accru de thrombose, d'infarctus du myocarde ou de décès dû à la maladie sous-jacente. Un traitement allant jusqu'à 12 mois est recommandé, à moins qu'un arrêt d'Efient soit cliniquement indiqué. Patients ≥ 75 ans: utilisation en général déconseillée car sensibilité accrue de survenue d'un saignement. Si après évaluation attentive du rapport bénéfice/risque individuel par le médecin prescripteur, le traitement est jugé nécessaire, alors une dose d'entretien réduite de 5 mg doit être prescrite après une dose de charge de 60 mg. Données sur la dose à 5 mg reposent seulement sur de la pharmacodynamie / pharmacocinétique, pas de données de tolérance disponibles. Patients < 60 kg: dose de charge de 60 mg suivie de 5 mg par jour. Dose d'entretien de 10 mg non recommandée car risque accru de saignement chez ces patients. Efficacité et sécurité de la dose à 5 mg non évaluées de manière prospective. Insuffisance rénale et insuffisance hépatique légère à modérée: pas

d'ajustement posologique nécessaire mais expérience thérapeutique limitée. **Enfants et adolescents**: non recommandé en l'absence de données. CTJ: 1,87 €. **CONTRE-INDICATIONS**: Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Saignement pathologique avéré. Antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire (AIT). Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI(*)**: Risque de saignement: • l'utilisation chez les patients à risque accru de saignement (en particulier, les patients: ≥ 75 ans, ayant tendance à saigner facilement, < 60 kg, recevant de manière concomitante des médicaments susceptibles d'augmenter le risque de saignement tels que anticoagulants, clopidogrel, AINS, fibrinolytiques) ne doit être envisagée que si les bénéfices en termes de prévention des événements ischémiques sont jugés supérieurs au risque de saignements graves. • Utilisation avec précaution chez les patients insuffisants rénaux et insuffisants hépatiques modérés. • Informer les patients que tout saignement inhabituel doit être rapporté à leur médecin. Chirurgie: Efient doit être arrêté 7 jours avant l'intervention si un effet anti-agrégant plaquettaire n'est pas souhaité. Réactions d'hypersensibilité incluant angioedème rapportées chez les patients recevant Efient y compris des patients avec des antécédents de réaction d'hypersensibilité au clopidogrel; surveillance recommandée sur ce risque chez les patients avec une allergie connue aux thiényopyridines. Purpura thrombocytopénique thrombotique: des cas ont été rapportés avec Efient. **INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES(*)**: anticoagulants, clopidogrel, AINS, fibrinolytiques. **FECONDITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT(*)**: Efient ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus. Non recommandé pendant l'allaitement. **EFFETS INDESIRABLES(*)**: Fréquents: anémie, hématome, épistaxis, hémorragie gastro-intestinale,

éruption cutanée, ecchymose, hématurie, hématome au site de ponction vasculaire, hémorragie au site de ponction, contusion. Peu fréquents: hypersensibilité incluant angioedème, hémorragie oculaire, hémoptysie, hémorragie rétro-péritonéale, hémorragie rectale, hématochézie, gingivorragie, hémorragie post-procédurale. Rares: thrombocytopénie, hématome sous-cutané. Fréquence inconnue: Purpura thrombocytopénique thrombotique. **PHARMACODYNAMIE(*)**: inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire à l'exclusion de l'héparine, code ATC: B01AC22. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE(*)**: LISTE I. **INFORMATIONS ADMINISTRATIVES/PRISE EN CHARGE(*)**: EU/1/08/503/016: EFIENT 10 mg, comprimés pelliculés - Plaquettes thermoformées (alu) - Boîte de 30 comprimés pelliculés - Voie orale - CIP 34009 398 796 9 7 - Prix: 56,04 € - Remb. Séc. Soc. 65% et agréé Collect. EU/1/08/503/013: EFIENT 10 mg, comprimés pelliculés - Plaquettes thermoformées (alu) - Boîte de 90 x 1 comprimé pelliculé - Voie orale - CIP 34009 574 530 2 2 - Agréé Collect. • **Date de dernière révision**: 20 avril 2011. • Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché: Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Pays-Bas. • LILLY FRANCE SAS, 13 rue Pagès, 92158 Suresnes Cedex. Tél.: 01.55.49.34.34. **Information médicale et Pharmacovigilance** (Centre d'expertise européen): Tél. 01.55.69.82.16 ou (n° vert): 0 800 100 320. DAIICHI SANKYO FRANCE S.A.S., 1 rue Eugène et Armand Peugeot, 92508 Rueil-Malmaison Cedex. Tél.: 01.55.62.14.60 (*) Pour une information complète, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur le site internet de l'Afsaps. Lilly France - S.A.S au capital de 358 511 701 € - R.C.S. Nanterre 609 849 153. DAIICHI SANKYO France - S.A.S. au capital de 7 182 320 € - R.C.S. Nanterre 382 677 144. EFIENT® 10mg_MLA_version1-mai2011

⁽¹⁾ Lors de la phase d'entretien du traitement.

⁽²⁾ Initiation par une dose de charge de 60 mg puis dose d'entretien de 10 mg par jour en association à de l'acide acétylsalicylique (75 à 325 mg par jour).

⁽³⁾ A moins qu'un arrêt d'Efient® soit cliniquement indiqué.

