

**Billet du mois : AHA, la fin du triple A ?**

**Les erreurs de mesure du caractère serré d'un RAO**

**Automesure ou MAPA : que proposer à nos hypertendus ?**

**Aspirine en prévention cardiovasculaire primaire**

**Eplérénone et candésartan dans l'IC NYHA II**

**IDM avec sus-décalage du ST : peut-on encore diminuer la mortalité ?**

**Valeur pronostique de l'épreuve d'effort**

**Faut-il faire un MSC chez tout patient de plus de 40 ans ayant fait une syncope ?**



**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.

# AHA : la fin du triple A ?



→ F. DIEVART  
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Le congrès de l'*American Heart Association* (AHA) qui vient de se tenir à Orlando a été marqué par quatre éléments principaux :

>>> Une participation cardiologique relativement faible, et notamment une présence réduite des cardiologues français.

>>> Un certain "étonnement" d'avoir pu disposer, quelques heures avant les sessions spécifiques dédiées aux essais cliniques, des résultats de certaines études, soit par l'intégralité de leur publication dans le *New England Journal of Medicine*, le *JAMA* ou *Circulation* "on line", soit par la mise à disposition sur des sites Internet dédiés de leurs comptes rendus, voire parfois de l'intégralité des diapositives des présentations (en PDF ou parfois même en format Power-Point).

>>> Le fait qu'une des rares études susceptibles de modifier la pratique – l'étude ATLAS ACS 2 TIMI 51 – parce que positive et témoignant d'une avancée réelle, soulève plusieurs interrogations. Ces questions feront que les résultats pourraient ne pas être admis comme valides ou applicables par tous en pratique.

>>> Et enfin, le fait, que la plus grande partie des études présentées ont eu un résultat neutre, sinon négatif, comme ce fut le cas de l'évaluation de la dronedarone, dans l'étude PALLAS, chez des patients en fibrillation atriale permanente et ayant, dans la majorité des cas, une cardiopathie sous-jacente.

## Une participation cardiologique relativement faible

Depuis quelques années, il est difficile de connaître la réelle participation cardiologique aux congrès de l'ACC et de l'AHA. Auparavant, les quotidiens distribués lors de ces congrès fournissaient des chiffres de participation mais, aujourd'hui, ceux-ci ne sont plus communiqués. Bien que la participation soit donc difficile à évaluer, tout indique qu'elle est diminuée depuis 10 ans. Surtout, il est perceptible que la participation des cardiologues français est devenue faible. Il y aurait eu, pour cette édition 2011, environ 200 cardiologues français. Il y a 10 ans, il y en avait 3 à 4 fois plus. Entre temps, sont passés le 11 septembre augmentant la durée des formalités douanières et la crise économique qui amplifie les difficultés de l'industrie pharmaceutique.

## Des résultats disponibles avant l'heure

Surprise, la première session d'essais cliniques importants a eu lieu le dimanche après-midi, mais, dès le dimanche midi, les résultats des études présentées étaient disponibles sur plusieurs sites Internet avec, pour certaines, l'intégralité des diapositives qui allaient être présentées en avant-première quelques heures plus tard.

Si disposer des détails de ces études a un intérêt permettant de nourrir la réflexion et l'analyse, on peut y voir deux inconvénients : d'une part, cela rompt le charme de la découverte en commun de résultats parfois très attendus, et d'autre part cela n'incite pas vraiment à faire une dizaine d'heures de transport pour découvrir des résultats disponibles au bout d'un clic d'ordinateur.

A ce jeu-là, l'AHA va-t-il perdre son triple A ? Ou l'envie de discuter à chaud et en commun de résultats l'emportera-t-elle sur la possibilité d'analyse des études depuis son bureau ou son domicile ?

## La principale étude et ses paradoxes

Il ne fait aucun doute que l'étude ATLAS ACS 2 TIMI 51 a été l'étude importante présentée lors de ce congrès. Pourquoi ? Parce qu'elle a montré qu'il est possible de réduire la mortalité totale de patients ayant eu un syndrome coronaire aigu. Comment ? En prescrivant assez précocement (en moyenne au 5<sup>e</sup> jour après l'admission hospitalière) et pendant 2 ans, un nouvel anticoagulant, le rivaroxaban EN PLUS d'un traitement comprenant de l'aspirine et du clopidogrel.

Incontestablement, il s'agit d'une avancée, mais... cette étude suscite de nombreuses questions résultant des paradoxes qu'elle met en évidence :

– **premier paradoxe** : deux doses de rivaroxaban ont été évaluées contre placebo : une très faible dose : 2,5 mg deux fois par jour ; et une faible dose : 5 mg, deux fois par jour. Or, c'est avec la plus faible dose qu'il a été observé une réduction de la mortalité totale et cardiovasculaire, et non avec la dose plus élevée,

## BILLET DU MOIS

– **deuxième paradoxe** : avec la plus faible dose, si la réduction de la mortalité cardiovasculaire est significative, il n'y a pas de réduction significative des infarctus du myocarde, alors qu'avec la dose plus élevée, il y a une réduction significative des infarctus du myocarde mais pas de la mortalité cardiovasculaire.

– **dernier paradoxe** : en juillet 2011, était publiée dans le *New England Journal of Medicine*, l'étude APPRAISE 2 qui, elle aussi, évaluait dans le syndrome coronaire aigu un nouvel anticoagulant, l'apixaban. Or, cette étude n'a mis en évidence aucun bénéfice du traitement, alors que les patients de cette étude avaient un taux d'événements cardiovasculaires majeurs plus élevé que ceux de l'étude ATLAS ACS 2.

Questions annexes : quel aurait été le rapport bénéfice/risque du rivaroxaban si l'antiagrégant plaquettaire évalué avait été le ticagrelor ou le prasugrel, des traitements plus efficaces que le clopidogrel ? Chez quel type de patients sera-t-il possible d'envisager d'ajouter pendant 2 ans, un anticoagulant à deux antiagrégants plaquettaires ? Enfin, cette stratégie pourrait-elle être celle la plus utile chez les patients devant avoir un stent coronaire et ayant une fibrillation atriale ou la dose de l'anticoagulant est-elle insuffisante pour assurer une diminution du risque embolique propre à la fibrillation atriale ?

### Et encore un grand nombre d'études sans résultat positif

En dehors de l'étude ATLAS ACS 2 qui constitue l'actualité de ce congrès, de nombreuses études n'ont pas permis d'enregistrer d'avancées sensibles pour la prise en charge des maladies cardiovasculaires.

>>> Ainsi, dans l'étude AIMHIGH, chez des patients en prévention secondaire traités par statine et ayant une HDL-cholestérol en moyenne à 0,34 g/L, un traitement par de l'acide nicotinique augmentant le HDL et diminuant les triglycérides ne modifie pas le pronostic. En 2011, il n'y a donc toujours pas de preuve que l'augmentation du HDL par un traitement pharmacologique diminue le risque cardiovasculaire.

>>> Ainsi, dans l'étude ADOPT, chez des patients à risque de phlébite et d'embolie pulmonaire lors d'une hospitalisation et au décours, un traitement anticoagulant prolongé pendant un mois n'est pas supérieur à un traitement prescrit pendant 6 jours pour diminuer le risque de phlébite et d'embolie pulmonaire.

>>> Ainsi, dans l'étude TRACER, un nouvel antiagrégant plaquettaire, antagoniste des récepteurs à la thrombine, ne modifie pas le pronostic de patients pris en charge pour un syndrome coronaire aigu et augmente le risque d'événements hémorragiques. Toutefois, ce traitement prescrit en plus de l'aspirine et du clopidogrel démontre qu'il peut diminuer l'incidence de certains événements ischémiques. Cette étude prouve donc un concept : un nouvel antiagrégant pourrait donc être bénéfique. Le laboratoire qui développe cette molécule devra donc décider s'il envisage une nouvelle étude comparant ce traitement à un antiagrégant de référence dans les syndromes coronaires aigus, plutôt que de l'évaluer en sus des antiagrégants.

>>> Ainsi, dans l'étude COPPS, un traitement par de la colchicine réduit le risque de péricardite et de fibrillation atriale après une chirurgie cardiaque, mais en étant prescrit à partir du 3<sup>e</sup> jour postopératoire, alors que 50 % des fibrillations atriales enregistrées chez les

patients de l'étude l'auront été lors des 48 premières heures suivant la chirurgie.

>>> Ainsi, dans l'étude ELEVATE TIMI 56 conduite chez des sujets imparfaitement répondeurs au clopidogrel, c'est le triplement et non le doublement de la dose qui a permis d'obtenir une réponse antiagrégante équivalente à celle obtenue chez les bons répondeurs. Mais l'étude n'indique pas le rapport bénéfice-risque clinique d'une telle attitude.

>>> Enfin, dans l'étude PALLAS, la dronédarone multiplie pratiquement par deux le risque de tous les événements cardiovasculaires majeurs, dont les AVC, et par trois le risque de mort subite chez des patients ayant une fibrillation atriale permanente et une cardiopathie. On se croirait revenu en 1989 lorsqu'avaient été présentés les résultats de l'étude CAST. Cette étude pose une question majeure : est-ce le fait d'être en fibrillation atriale permanente ou celui d'avoir une cardiopathie qui augmente le risque d'événements cardiovasculaires lors de l'emploi de la dronédarone ? Dans la deuxième hypothèse, jusqu'à quel stade de cardiopathie serait-il permis de prescrire ce traitement ? Et donc, quel bilan complémentaire préalable à la prescription faut-il envisager ?

### Un congrès toujours utile

Un des intérêts importants d'un congrès comme l'AHA (mais aussi comme l'ACC et de l'ESC) est de pouvoir confronter des points de vue et des analyses à chaud sur des éléments qui constituent l'actualité de la cardiologie. En cela, même avec une participation réduite, même en connaissant quelques heures avant les résultats des grandes études, ces congrès garderont dans le cœur des cardiologues leur triple A.

### COMITÉ D'HONNEUR

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

### COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

### COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

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

### PUBLICITÉ

Dominique Chargy

### MAQUETTE, PAO

Marc Perazzi, Dominique Pluquet, Elodie Lelong

### IMPRIMERIE

Impression : bialec – Nancy  
95, boulevard d'Austrasie  
BP 10423 – 54001 Nancy cedex  
Commission Paritaire : 0112 T 81117  
ISSN : 1145-1955  
Dépôt légal : 4<sup>e</sup> trimestre 2011



Novembre 2011 #281

## ↳ BILLET DU MOIS

**3** **AHA : la fin du triple A ?**  
F. Diévert

## ↳ REVUES GÉNÉRALES

**6** **Les erreurs de mesure du caractère serré d'un rétrécissement aortique**  
B. Gallet

**14** **Infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST : peut-on encore diminuer la mortalité en 2011 ?**  
G. Ducrocq

**18** **Automesure ou MAPA : que proposer à nos hypertendus ?**  
T. Denolle

**24** **Y a-t-il encore une place pour les prothèses mécaniques ? ou la différence entre la réalité et la perception de la réalité !**  
D. Loisanche

**27** **L'aspirine en prévention cardiovasculaire primaire**  
F. Diévert

## ↳ REPÈRES PRATIQUES

**34** **Places respectives de l'éplérénone et du candésartan dans l'insuffisance cardiaque systolique paucisymptomatique ou NYHA II**  
E. Berthelot-Garcias, D. Logeart

**37** **Valeur pronostique de l'épreuve d'effort**  
H. Douard

**40** **Faut-il faire un massage sino-carotidien chez tout patient de plus de 40 ans ayant fait une syncope ?**  
J.-J. Blanc

## ↳ SYMPOSIUM

**42** **Réduction du risque cardiovasculaire : nouvelles avancées**  
S. Zuily

Un bulletin d'abonnement est en page 17.  
Image de couverture : © rphotos – Fotolia.com

# Les erreurs de mesure du caractère serré d'un rétrécissement aortique

**RÉSUMÉ :** Une discordance entre les valeurs du gradient moyen et de la surface valvulaire aortique est observée chez 25 % à 30 % des patients ayant une sténose valvulaire aortique. Cette situation doit conduire à rechercher avant tout une erreur de mesure dont les plus fréquentes sont :

- une sous-estimation du diamètre de l'anneau aortique qui peut être évitée en recherchant la valeur la plus grande en incidence parasternale longitudinale et en la comparant avec la valeur théorique pour la surface corporelle du patient,
- une sous-estimation de la vitesse aortique qui doit être évitée en utilisant toutes les incidences possibles et particulièrement la voie parasternale droite,
- une erreur sur la vitesse sous-aortique qui peut être sous-estimée (défaut d'alignement sur le flux, volume de mesure trop éloigné de la valve aortique), ou surestimée.

En cas de discordance, il est également souhaitable de comparer le volume d'éjection systolique calculé en Doppler avec celui obtenu par la méthode des volumes.



→ **B. GALLET**  
Service de Cardiologie,  
Centre hospitalier Victor Dupouy,  
ARGENTEUIL.

**U**n rétrécissement aortique (RA) serré est défini par une vitesse maximale de jet  $> 4$  m/s, un gradient moyen  $> 40$  mmHg (selon les recommandations américaines) ou  $> 50$  mmHg (selon les recommandations européennes), une surface valvulaire  $< 1$  cm<sup>2</sup>, une surface valvulaire indexée  $< 0,6$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>, et un index de perméabilité  $< 25$  % selon les recommandations EAE/ASE [1].

Ces recommandations appellent d'emblée plusieurs remarques :

>>> La première est l'absence de hiérarchie des paramètres. Or la vitesse maximale du jet ou le calcul du gradient moyen, qui reposent sur une seule mesure, sont des paramètres plus robustes que le calcul de la surface qui nécessite de mesurer 3 paramètres.

>>> La seconde remarque est que la valeur seuil de la surface correspondant

à un RA serré a récemment été remise en cause à la suite d'une étude ayant montré que la surface correspondant à un gradient moyen de 40 mmHg n'était pas de 1 cm<sup>2</sup> mais de 0,8 cm<sup>2</sup> [2]. Un éditorial de Zoghbi en 2011 suggérait une révision des recommandations pour prendre en compte cette valeur de 0,8 cm<sup>2</sup> [3], mais actuellement toutes les recommandations conservent la valeur seuil de 1 cm<sup>2</sup>.

>>> La troisième remarque est qu'il existe souvent une discordance entre les différents paramètres, notamment entre un gradient moyen  $< 40$  mmHg suggérant un RA non serré, et une surface  $< 1$  cm<sup>2</sup> suggérant au contraire un RA serré. Cette discordance est attendue en cas de dysfonction systolique du ventricule gauche, qui peut expliquer une valeur basse du gradient moyen. Elle est plus inattendue lorsque la fonction systolique est normale, mais est pourtant constatée dans cette situation chez 25 % à 30 % des patients examinés par écho-

graphie [2] ou explorés par cathétérisme [4]. Trois explications peuvent alors être envisagées :

– un choix inadapté des valeurs seuils [2, 3].

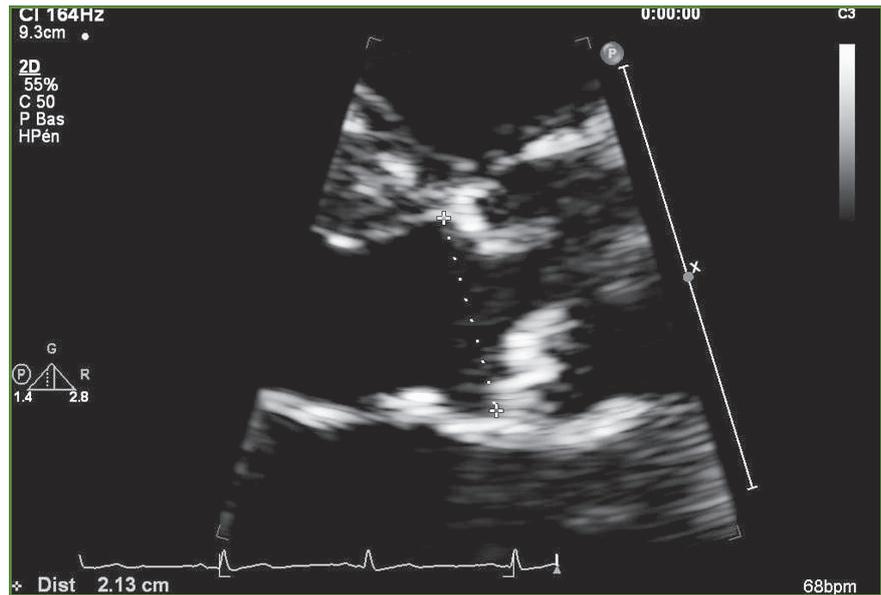
– un RA serré avec bas débit paradoxal, mais qui ne peut expliquer toutes les situations, puisque près de la moitié des patients ayant une discordance entre gradient et surface ont un volume d'éjection systolique normal, lorsque la mesure en est faite par cathétérisme [4],

– et surtout une erreur de mesure qui est toujours la première cause à évoquer. Les erreurs peuvent porter sur les 3 termes de l'équation de continuité : diamètre de la chambre de chasse du ventricule gauche (D), intégrale temps vitesse aortique (ITV aortique), intégrale temps vitesse sous-aortique (ITV sous-aortique). La surface valvulaire (S) est calculée en appliquant l'équation de continuité :  $S = [\pi D^2/4 \times \text{ITV sous-aortique}] / \text{ITV aortique}$ .

### Mesure du diamètre de la chambre de chasse du ventricule gauche

Elle est réalisée en incidence parasternale longitudinale en utilisant le zoom, entre l'insertion des sigmoïdes antéro-droite et postérieure, de bord interne à bord interne, perpendiculairement aux parois aortiques, en proto-mésosystole, et en faisant la moyenne de 3 à 5 mesures (**fig. 1**).

C'est donc en pratique le diamètre de l'anneau aortique que l'on mesure, plutôt que celui de la chambre de chasse ventriculaire gauche. Les recommandations EAE/ASE proposent une méthode différente dans laquelle c'est le diamètre de la chambre de chasse qui est mesuré 5 à 10 mm sous la valve aortique. La raison invoquée pour effectuer la mesure à ce niveau est que la vitesse sous-aortique est mesurée 5 à 10 mm sous la valve aortique par voie apicale, et qu'il serait logique de mesurer le diamètre au



**FIG. 1 :** Mesure du diamètre de l'anneau aortique.

même niveau. Ces recommandations sont contestables, essentiellement parce que les études de validation ont mesuré le diamètre à l'anneau aortique [5], mais aussi parce que la vitesse sous-aortique est en réalité mesurée pratiquement au niveau de l'anneau.

**La cause d'erreur principale dans la mesure du diamètre est une sous-estimation qui est liée au fait que l'on mesure une corde de l'anneau aortique, considéré comme circulaire, au lieu de mesurer son diamètre.** Pour éviter cette sous-estimation, il faut, en incidence parasternale longitudinale, effectuer des petits mouvements de balayage du capteur vers l'intérieur puis vers l'extérieur, pour obtenir la plus grande valeur du diamètre, et être ainsi certain que l'on enregistre la plus grande dimension de l'anneau aortique. On rappelle qu'une erreur sur le diamètre est portée au carré dans le calcul de la surface, et qu'une erreur de 1 mm sur le diamètre entraîne une variation d'environ 0,1 cm<sup>2</sup> de la surface.

Un moyen d'éviter une sous-estimation importante du diamètre est de comparer la valeur mesurée à la valeur théorique

attendue en fonction de la surface corporelle. L'équipe de Bichat a proposé une formule permettant de calculer le diamètre théorique de la chambre de chasse (D) en fonction de la surface corporelle (SC) :

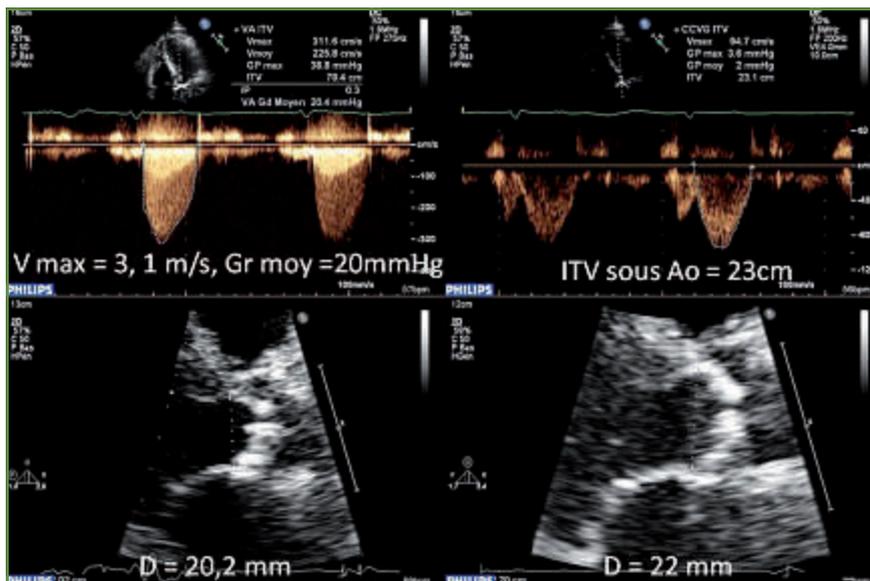
$$D \text{ (en mm)} = [5,7 \times \text{SC (en m}^2\text{)}] + 12,1 \text{ [6].}$$

Il ne s'agit pas de remplacer la mesure du diamètre par son calcul à partir de cette équation, mais d'utiliser cette formule comme un "garde-fou". Si la valeur mesurée est largement inférieure à la valeur théorique, une sous-estimation doit être évoquée et conduire à une reprise de la mesure qui permettra souvent de retrouver un diamètre plus grand (**fig. 2**).

Une autre cause d'erreur théorique est que la chambre de chasse du ventricule gauche est elliptique plutôt que circulaire, comme l'ont montré différents travaux utilisant l'échographie 3D ou le scanner [7]. Le diamètre mesuré en échographie correspond au petit axe de l'ellipse, et la surface de la chambre de chasse calculée à partir ce diamètre est sous-estimée en comparaison de la surface mesurée directement par plani-

# REVUES GÉNÉRALES

## Echocardiographie



**FIG. 2 :** En haut à gauche: valeurs de vitesse maximum (3,1 m/s) et de gradient moyen (20 mmHg) en faveur d'un RA moyennement serré. En haut à droite: ITV sous-aortique mesurée à 23 cm. En bas à gauche: diamètre de l'anneau aortique mesuré à 20,2 mm permettant de calculer une surface aortique à 0,95 cm<sup>2</sup> en faveur d'un RA serré. Ce patient avait une surface corporelle de 2 m<sup>2</sup>, permettant de calculer un diamètre théorique à 23,5 mm, et faisant évoquer une sous-estimation de la mesure de l'anneau. En bas à droite: la reprise de la mesure de l'anneau retrouve une valeur à 22 mm, permettant de calculer une surface à 1,1 cm<sup>2</sup> et confirmant le caractère moyennement serré du RA.

métrie. Cette sous-estimation entraîne mathématiquement une sous-estimation de la surface valvulaire calculée par l'équation de continuité. Cette cause d'erreur a probablement peu d'incidence pratique lorsque le diamètre est mesuré au niveau de l'anneau aortique, dont la forme elliptique serait moins marquée que celle de la chambre de chasse.

La difficulté principale rencontrée dans la mesure du diamètre de l'anneau concerne les patients chez lesquels elle est impossible en raison d'une mauvaise échogénicité par voie parasternale. Il ne faut jamais mesurer ce diamètre en incidence apicale, car le faisceau ultrasonore est alors parallèle à l'anneau aortique, ce qui entraîne un défaut de résolution latérale qui est une source d'erreur de mesure importante.

Plusieurs alternatives peuvent être proposées dans cette situation :

- **Mesure du diamètre par échocardiographie transœsophagienne (ETO) :**

elle n'est recommandée que si l'information requise est nécessaire à la décision clinique [1].

- **Planimétrie de la surface valvulaire aortique :** elle est impossible par voie transthoracique si l'échogénicité est insuffisante par voie parasternale, et nécessite donc une ETO. Même en ETO, la planimétrie peut se révéler impossible en cas de calcifications massives. D'une manière générale, le recours à l'ETO n'est justifié que pour les patients chez lesquels on évoque la possibilité d'un RA serré.

- **Calcul de l'index de perméabilité :** il correspond au rapport entre les ITV sous-aortique et aortique, et permet de s'affranchir de la mesure du diamètre. Une valeur ≤ 25 % est en faveur d'un RA serré avec une sensibilité élevée, mais une spécificité plus faible [1].

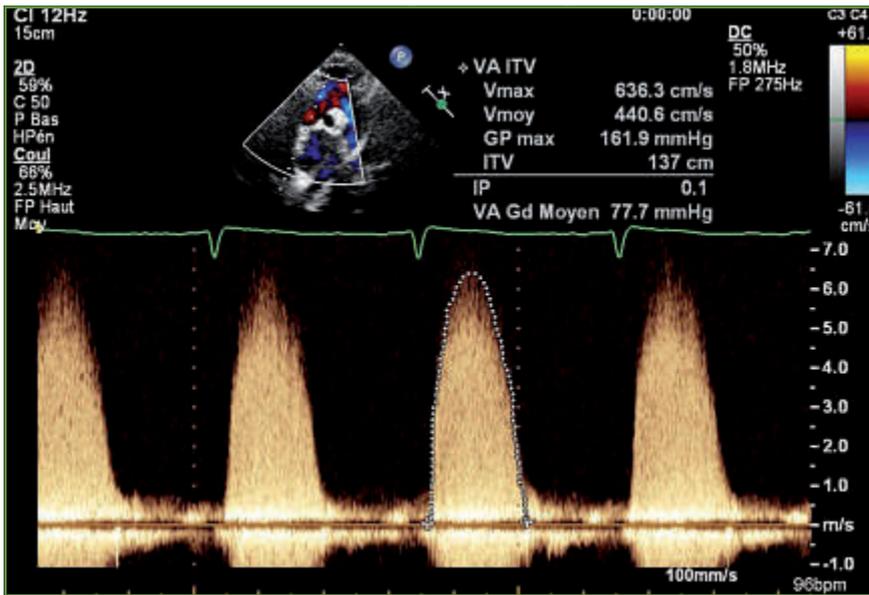
- **Utilisation de l'équation de continuité modifiée :** dans l'équation de continuité

standard, le numérateur correspond au volume d'éjection systolique (VES), calculé à partir du diamètre D et de l'ITV sous-aortique. Dans l'équation de continuité modifiée, le VES est calculé à partir des volumes ventriculaires obtenus par la méthode de Simpson biplan [8] ou en 3D [9]. Le VES est égal à la différence entre le volume télédiastolique (VTD) et le volume téléstolique (VTS). La surface valvulaire (S) est alors calculée par la formule :  $S = (VTD - VTS) / ITV$  aortique. Il existe une bonne corrélation entre les surfaces valvulaires calculées par l'équation de continuité standard et par l'équation de continuité modifiée [8, 9]. Le calcul du VES à partir des volumes ventriculaires a un autre intérêt, qui concerne le RA avec bas débit paradoxal. Une sous-estimation du diamètre D et/ou de l'ITV sous-aortique entraîne une sous-estimation à la fois du VES et de la surface aortique, et peut créer artificiellement une fausse situation de RA serré avec bas débit paradoxal, en faisant conclure à une surface < 1 cm<sup>2</sup> et à un VES < 35 mL/m<sup>2</sup>, chez un patient ayant par ailleurs un gradient moyen < 40 mmHg et une fraction d'éjection normale. Le calcul du VES par la méthode des volumes ventriculaires peut redresser le diagnostic, en montrant que le VES est en réalité > 35 mL/m<sup>2</sup>, et que la surface valvulaire est > 1 cm<sup>2</sup>.

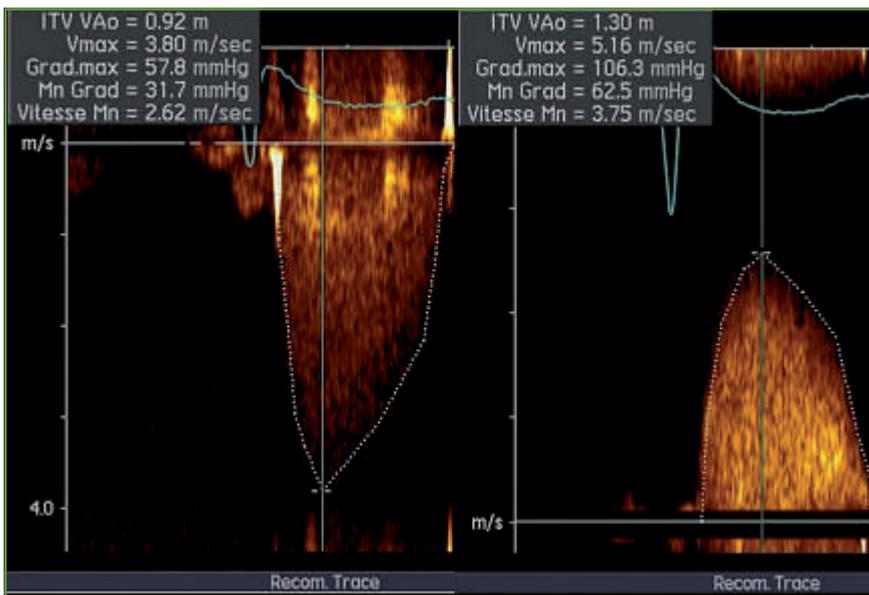
- **Utilisation de méthodes non échographiques :** calcul du score calcique (d'autant plus évocateur de RA serré qu'il est > 1650) [10], planimétrie de la surface valvulaire en scanner ou en IRM, cathétérisme éventuel (réservé aux situations où persistent des discordances en raison de son risque embolique potentiel).

### [ Mesure de la vitesse aortique

Le risque d'erreur principal est de la sous-estimer, en raison d'un mauvais alignement entre le faisceau ultrasonore et le jet de RA, ce qui entraîne une sous-estimation du gradient moyen et une suresti-



**FIG. 3 :** Enregistrement du flux aortique par voie suprasternale : RA serré (vitesse maximale = 6,3 m/s, gradient moyen = 77 mmHg).



**FIG. 4 :** Flux de RA enregistré par voie apicale (à gauche) et par voie parasternale droite (à droite). Le RA est moyennement serré par voie apicale (vitesse maximale = 3,8 m/s; gradient moyen = 32 mmHg), alors qu'il est serré par voie parasternale droite (vitesse maximale = 5,1 m/s, gradient moyen = 62 mmHg).

**mation de la surface valvulaire.** Pour être certain d'enregistrer la vitesse maximale du jet, il faut la rechercher dans toutes les incidences possibles (apicale, parasternale droite, suprasternale, sous-costale éventuellement), et utiliser la sonde

crayon Pedof (**fig. 3**). Le fait d'obtenir une "belle enveloppe" dans une incidence ne signifie pas que la vitesse maximale du jet a été enregistrée, et ne dispense pas de l'analyse des autres incidences. Seule la vitesse la plus élevée doit figurer dans le

compte rendu, en précisant dans quelle incidence elle a été obtenue pour faciliter les examens ultérieurs.

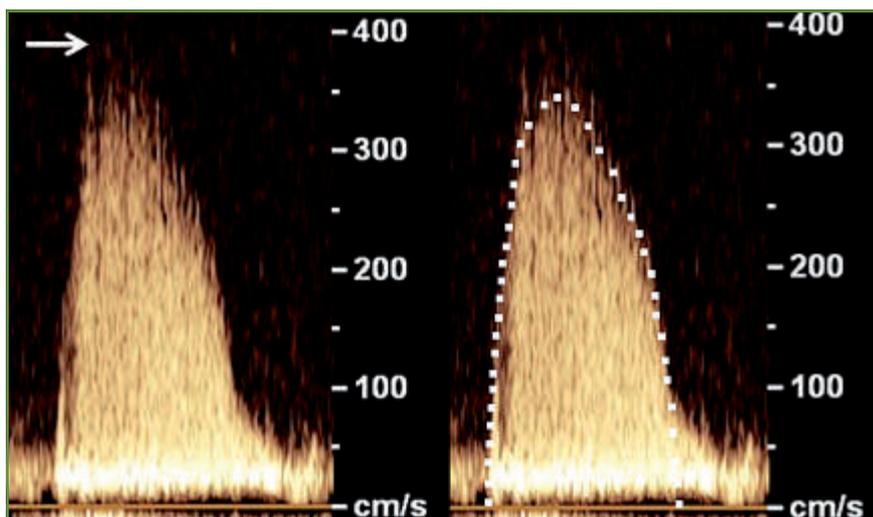
La voie parasternale droite avec sonde Pedof est particulièrement importante, comme l'a montré un travail de l'équipe de Bichat [11]. La faisabilité de la méthode était de 85 %. En comparaison de la voie apicale, la voie parasternale droite retrouvait une vitesse maximale plus élevée, un gradient moyen plus grand et une surface valvulaire plus basse en moyenne de 0,15 cm<sup>2</sup> (**fig. 4**). En classant les patients en 3 groupes (RA serré, RA moyennement serré, RA non serré), environ 20 % des patients étaient mal classés en limitant l'examen à la voie apicale.

Une surestimation de la vitesse aortique est plus rare, et peut relever d'erreurs techniques : confusion entre un flux de RA et un autre flux (notamment flux d'insuffisance mitrale), analyse d'un cycle post-extrasystolique, absence de moyenne des mesures sur 5 à 10 cycles consécutifs en cas d'arythmie complète, tracé inadéquat de l'enveloppe spectrale incorporant des artefacts linéaires verticaux situés à son sommet (parfois qualifiés de "cheveux") (**fig. 5**).

Une autre source d'erreur est le phénomène de restitution de pression, qui fait que la pression dans l'aorte ascendante peut être plus élevée qu'au niveau de la *vena contracta*. Cela explique que le gradient calculé en Doppler (au niveau de la *vena contracta* à partir de la vitesse maximale du jet), soit parfois plus élevé que le gradient mesuré au cathétérisme (entre la zone présténotique et l'aorte ascendante). Les conséquences potentielles de la restitution de pression sont une surestimation des gradients et une sous-estimation de la surface par le Doppler en comparaison du cathétérisme. En pratique, ce phénomène ne peut avoir de conséquences que si l'aorte ascendante est de petite taille, avec un diamètre de la jonction sinotubulaire < 30 mm, ce qui n'est pas une

# REVUES GÉNÉRALES

## Echocardiographie



**FIG. 5 :** Flux de RA enregistré par voie parasternale droite. A gauche : présence de “cheveux” au sommet du spectre Doppler (artefacts verticaux fins et linéaires) (flèche). A droite : le contour de l’enveloppe spectrale est tracé en excluant ces artefacts.

éventualité très fréquente dans le RA de l’adulte. Si l’on est dans cette situation, on peut utiliser la formule de correction proposée par Garcia à partir de la surface valvulaire aortique calculée en Doppler (SAo), et de la surface de l’aorte ascendante (SAA) calculée à partir du diamètre de la jonction sino-tubulaire (D) par la formule  $SAA = \pi D^2/4$ . La surface aortique corrigée est donnée par la formule  $(SAA \times SAo)/(SAA - SAo)$  [12].

### Mesure de la vitesse sous-aortique

Elle est enregistrée en incidence apicale 5 cavités ou 3 cavités, en déplaçant le capteur vers l’aisselle pour optimiser l’alignement sur la chambre de chasse du ventricule gauche.

La vitesse sous-aortique doit être enregistrée selon une technique “pas à pas”, dans laquelle le volume de mesure est avancé progressivement vers la valve aortique. Au niveau de la valve aortique apparaît un élargissement spectral avec augmentation des vitesses et *aliasing*. Le volume de mesure est alors reculé juste en amont de cette zone d’accélération, dans une zone

où l’enveloppe spectrale est étroite et aux contours bien définis (fig. 6).

### Les causes d’erreur concernant la vitesse sous-aortique peuvent être :

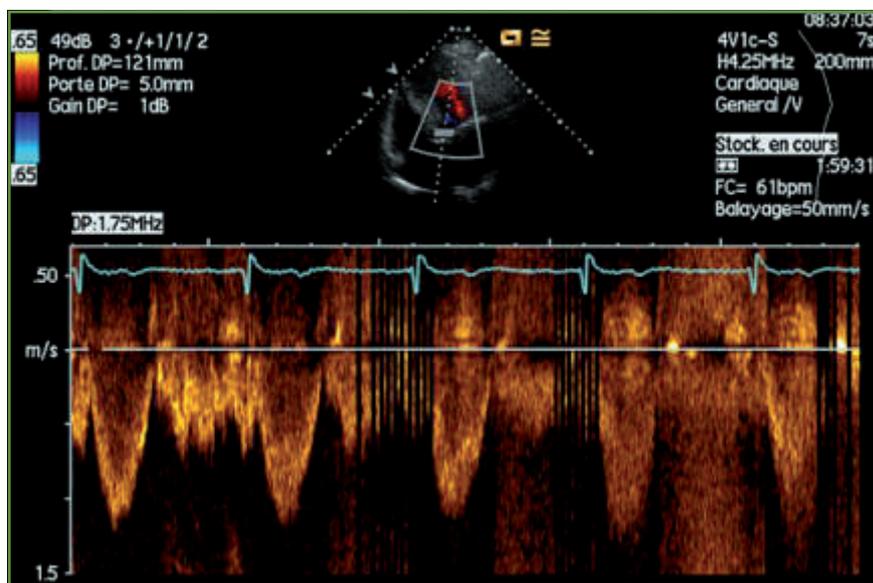
- Une sous-estimation secondaire à un alignement incorrect sur le flux, ou

encore un positionnement trop éloigné du volume de mesure par rapport à la valve aortique.

- Une surestimation si le volume de mesure est au contraire trop engagé dans la valve aortique.

- Une obstruction dynamique qui invalide l’utilisation de l’équation de continuité ainsi que le calcul des gradients.

- Une vitesse sous-aortique élevée dépassant 1,5 m/s qui invalide l’équation simplifiée de Bernoulli, car elle ne peut plus être négligée en regard de la vitesse aortique. Il faut alors utiliser l’équation modifiée de Bernoulli : gradient = 4 (V2<sup>2</sup> - V1<sup>2</sup>) où V2 est la vitesse aortique et V1 est la vitesse sous-aortique [13]. Cette équation modifiée permet le calcul du gradient maximum mais pas celui du gradient moyen. Les patients concernés par ce problème sont ceux ayant une insuffisance aortique associée au RA. L’utilisation de l’équation simplifiée de Bernoulli dans cette situation entraînerait une surestimation des gradients.



**FIG. 6 :** Enregistrement de la vitesse sous-aortique par la technique “pas à pas”. A gauche : position correcte du volume de mesure. A droite : position incorrecte du volume de mesure placé trop loin dans la valve aortique avec élargissement spectral et aliasing.

## POINTS FORTS

- ⇒ Mesurer soigneusement et à plusieurs reprises le diamètre de l'anneau aortique, en effectuant des mouvements de balayage pour obtenir la valeur la plus grande, puis comparer la valeur mesurée à la valeur théorique pour la surface corporelle, et reprendre la mesure en cas de discordance importante.
- ⇒ Utiliser des incidences multiples et la sonde Pedof pour obtenir la vitesse maximale du jet de RA, en gardant à l'esprit qu'une "belle enveloppe" ne signifie pas que la vitesse maximale du jet a nécessairement été enregistrée.
- ⇒ Enregistrer la vitesse sous-aortique en déplaçant le capteur vers l'aisselle pour obtenir un alignement optimal sur le flux, et en utilisant la technique "pas à pas".
- ⇒ Faire figurer les chiffres de pression artérielle dans le compte rendu échocardiographique : une hypertension artérielle peut entraîner une sous-évaluation de la surface valvulaire aortique.
- ⇒ Indexer la surface valvulaire aortique à la surface corporelle chez les adultes de petit gabarit mais pas chez les obèses.
- ⇒ Mesurer le diamètre de la jonction sino-tubulaire, évoquer la possibilité d'une restitution de pression significative en cas de valeur inférieure à 30 mm, et utiliser alors une formule de correction.

## Autres causes d'erreur

## 1. Indexation de la surface valvulaire aortique à la surface corporelle

Les recommandations soulignent que cette indexation est importante chez les enfants, les adolescents et les adultes de petite taille, c'est-à-dire ayant une surface corporelle inférieure à 1,5 m<sup>2</sup>. En revanche, l'indexation n'est pas recommandée chez les obèses, dans la mesure où la surface valvulaire n'augmente pas avec l'excès pondéral [1].

## 2. Association à une hypertension artérielle

La mesure de la pression artérielle lors de l'examen doit figurer dans le compte-rendu échocardiographique. Une élévation de la pression artérielle systolique peut entraîner une sous-estimation de la surface valvulaire aortique, et peut aussi faire porter à tort le diagnostic de progression rapide d'un RA [14]. Il en résulte que

l'évaluation d'un RA doit idéalement être réalisée après le contrôle optimal des chiffres tensionnels, et que l'échocardiogramme devrait être repoussé ou contrôlé secondairement en cas d'hypertension artérielle [15]. Cette mesure est par ailleurs nécessaire au calcul de l'impédance valvulo-artérielle [15].

## Bibliographie

1. BAUMGARTNER H, HUNG J, BERMEJO J *et al.* Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr*, 2009; 22: 1-23.
2. MINNERS J, ALLGEIER M, GOHLKE-BAERWOLF C *et al.* Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis. *Eur Heart J*, 2008; 29: 1043-1048.
3. ZOGHBI WA. Low-gradient "severe" aortic stenosis with normal systolic function. Time to refine the guidelines? *Circulation*, 2011; 123: 838-840.
4. MINNERS J, ALLGEIER M, GOHLKE-BAERWOLF C *et al.* Inconsistent grading of aortic valve stenosis by current guidelines: haemodynamic studies in patients with apparently normal left ventricular function. *Heart*, 2010; 96: 1463-1468.

5. SKJAEERPE T, HEGRENAES L, HATLE L. Noninvasive estimation of valve area in patients with aortic stenosis by Doppler ultrasound and two-dimensional echocardiography. *Circulation*, 1985; 72: 810-818.
6. LEYE M, BROCHET E, LEPAGE L *et al.* Size-adjusted left ventricular outflow tract diameter reference values: a safeguard for the evaluation of the severity of aortic stenosis. *J Am Soc Echocardiogr*, 2009; 22: 445-451.
7. HALPERN EJ, MALLYA R, SEWELL M *et al.* Differences in aortic valve area measured with CT planimetry and echocardiography (continuity equation) are related to divergent estimates of left ventricular outflow tract area. *AJR*, 2009; 192: 1668-1673.
8. DUMONT Y, ARSENAULT M. An alternative to standard continuity equation for the calculation of aortic valve area by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2003; 16: 1309-1315.
9. GUTIERREZ-CHICO JL, ZAMORANO JL, PRIETO-MORICHE E *et al.* Real-time three-dimensional echocardiography in aortic stenosis: a novel, simple, and reliable method to improve accuracy in area calculation. *Eur Heart J*, 2008; 29: 1296-1306.
10. CUEFF C, SERFATY JM, CIMADEVILLE *et al.* Measurement of aortic valve calcification using multislice computer tomography: correlation with haemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction. *Heart*, 2011; 97: 721-726.
11. CUEFF DE MONCHY C, LEPAGE L, BOUTRON I *et al.* Usefulness of the right parasternal view and non-imaging continuous-wave Doppler transducer for the evaluation of the severity of aortic stenosis in the modern era. *Eur J Echocardiogr*, 2009; 10: 420-424.
12. GARCIA D, DUMESNIL JG, DURAND LG *et al.* Discrepancies between catheter and Doppler estimates of valve effective orifice area can be predicted from the pressure recovery phenomenon. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41: 435-442.
13. BEDNARZ JE, KRAUSS D, LANG RM. An echocardiographic approach to the assessment of aortic stenosis. *J Am Soc Echocardiogr*, 1996; 9: 286-294.
14. LITTLE SH, CHAN KL, BURWASH IG. Impact of blood pressure on the Doppler echocardiographic assessment of severity of aortic stenosis. *Heart*, 2007; 93: 848-855.
15. DUMESNIL JG, PIBAROT P, CARABELLO B. Paradoxical low flow and/or low gradient severe aortic stenosis despite preserved left ventricular function: implications for diagnosis and treatment. *Eur Heart J*, 2010; 31: 281-289.

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



08/05/2012



# 2012

*l'année du changement*

À partir du **8 Mai 2012\***, retrouvez Tahor®  
et notre propre générique : **Atorvastatine Pfizer**



Disponible à partir  
du 08 mai 2012

Excipient à effet notoire : lactose



# TAHOR®

atorvastatine

*le changement dans la continuité*

Indication pédiatrique : non remboursable à la date du 18/10/2010. Atorvastatine Pfizer : non disponible, non remboursable à la date du 09/09/2011.

\* Le principe actif de Tahor est protégé par CCP jusqu'au 7 Mai 2012.

**DÉNOMINATION :** TAHOR® 10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg comprimés pelliculés. ATORVASTATINE PFIZER® 10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION :** Comprimé pelliculé dosé à 10, 20, 40 mg ou 80 mg d'atorvastatine (sous forme calcique trihydratée). **DONNÉES CLINIQUES :** • **Indications thérapeutiques :** **Hypercholestérolémie :** TAHOR/ATORVASTATINE PFIZER est indiqué en complément d'un régime pour réduire les taux élevés de cholestérol total (Chol-T), de LDL-cholestérol (LDL-C), d'apolipoprotéine B et de triglycérides chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus présentant une hypercholestérolémie primaire incluant l'hypercholestérolémie familiale (hétérozygote) ou les hyperlipidémies mixtes (correspondant aux types IIa et IIb de la classification de Fredrickson), lorsque la réponse à un régime ou à d'autres traitements non pharmacologiques n'est pas suffisante. TAHOR/ATORVASTATINE PFIZER est aussi indiqué pour réduire les taux de Chol-T et de LDL-C chez les adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en complément d'autres traitements hypolipidémisants (notamment l'aphérese des LDL) ou si de tels traitements sont indisponibles. **Prévention des maladies cardiovasculaires :** Prévention des événements cardiovasculaires chez les patients adultes ayant un risque élevé de présenter un premier événement cardiovasculaire, en complément de la correction des autres facteurs de risques. • **Posologie et mode d'administration :** Posologie : le patient doit suivre un régime alimentaire hypocholestérolémiant standard avant et pendant le traitement. Posologie à adapter en fonction des taux initiaux de LDL-C, de l'objectif thérapeutique et de la réponse au traitement du patient. Posologie initiale usuelle de 10 mg une fois par jour et adaptation posologique en respectant un intervalle minimum de 4 semaines. Posologie maximale de 80 mg une fois par jour. **Hypercholestérolémie primaire et hyperlipidémie combinée (mixte) :** 10 mg d'atorvastatine en une seule prise sont suffisants chez la majorité des patients. Effet thérapeutique observé après deux semaines de traitement, effet maximum atteint après 4 semaines de traitement. **Hypercholestérolémie familiale hétérozygote :** Posologie initiale de 10 mg par jour. Dose adaptée individuellement toutes les quatre semaines jusqu'à 40 mg par jour. Puis la posologie peut être augmentée jusqu'à 80 mg par jour maximum. **Hypercholestérolémie familiale homozygote :** La posologie d'atorvastatine varie de 10 à 80 mg par jour. Chez ces patients, l'atorvastatine doit être administrée en complément aux autres traitements hypolipémiants ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles. **Prévention des maladies cardiovasculaires :** Dans les études de prévention primaire, la posologie utilisée était de 10 mg/jour. Une posologie plus élevée peut être nécessaire pour atteindre les objectifs cibles du LDL-C(LDL) fixés par les recommandations



en vigueur. **Insuffisance rénale** : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. **Insuffisance hépatique** : Utiliser avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive. **Utilisation chez le sujet âgé** : Efficacité et la sécurité d'emploi similaires à celles observées dans la population générale. **Population pédiatrique** : Hypercholestérolémie : L'utilisation pédiatrique doit être mise en œuvre seulement par des médecins expérimentés dans le traitement de l'hyperlipidémie pédiatrique et les patients doivent être suivis régulièrement pour évaluer les progrès. L'atorvastatine n'est pas indiquée dans le traitement de patients âgés de moins de 10 ans. **Mode d'administration** : Voie orale. 1 prise quotidienne unique. **CTJ** : TAHOR : 0,67 € (cp 10 mg, bte de 28), 0,59 € (cp 10 mg, bte de 90) ; 1,23 € (cp 20 mg, bte de 28), 1,05 € (cp 20 mg, bte de 90) ; 1,40 € (cp 40 mg, cp 80 mg, bte de 28), 1,21 € (cp 40 mg, cp 80 mg, bte de 90). • **Contre-indications** : TAHOR/ATORVASTATINE PFIZER est contre-indiqué chez les patients : présentant une hypersensibilité à la substance active ou à un des excipients de ce médicament ; atteints d'une affection hépatique évolutive ou ayant des élévations persistantes et inexplicables des transaminases sériques supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale (LSN) ; chez les femmes enceintes, allaitantes ou en âge de procréer et n'utilisant pas de méthode contraceptive fiable. • **Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi** : **Effets hépatiques** : Des épreuves fonctionnelles hépatiques doivent être réalisées avant et pendant le traitement ainsi que chez les patients développant des signes ou symptômes évoquant une altération hépatique. Les patients présentant une augmentation du taux sérique des transaminases doivent être surveillés jusqu'à normalisation. En cas d'augmentation persistante des transaminases au-delà de trois fois la LSN, diminuer la posologie ou arrêter le traitement. Utiliser avec prudence chez les patients consommant des quantités importantes d'alcool et/ou ayant des antécédents d'affection hépatique. **Prévention des AVC par diminution agressive des taux de cholestérol (Etude SPARCL)** : Dans une analyse a posteriori réalisée dans des sous-groupes de patients ayant fait un AVC ou un accident ischémique transitoire (AIT) récent mais ne présentant pas d'insuffisance coronarienne, une fréquence plus élevée d'AVC hémorragique a été observée chez les patients traités par 80 mg d'atorvastatine par rapport aux patients sous placebo. Ce risque élevé est particulièrement observé chez des patients ayant déjà fait un AVC hémorragique ou un infarctus lacunaire à l'inclusion de l'étude. Chez les patients ayant un antécédent d'AVC hémorragique ou d'infarctus lacunaire, la balance bénéfice/risque de l'atorvastatine 80 mg est incertaine. Le risque d'AVC hémorragique devra être soigneusement évalué avant toute initiation de traitement. **Effets sur les muscles squelettiques** : L'atorvastatine, comme les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, peut, dans de rares cas, affecter les muscles squelettiques et entraîner des myalgies, des myosites et des myopathies qui peuvent évoluer vers une rhabdomyolyse potentiellement fatale caractérisée par des taux élevés de créatine phosphokinase (CPK) (> 10 fois la LSN), une myoglobinémie et une myoglobinurie pouvant entraîner une insuffisance rénale. **Avant l'initiation du traitement** : Prescrire avec précaution chez les patients présentant des facteurs prédisposant à une rhabdomyolyse. Avant le traitement, mesurer le taux de CPK dans les situations suivantes : insuffisance rénale ; hypothyroïdie ; antécédents personnels ou familiaux de maladies musculaires héréditaires ; antécédents de toxicité musculaire lors d'un traitement par une statine ou un fibraté ; antécédents d'affection hépatique et/ou de consommation excessive d'alcool ; chez les patients âgés (> 70 ans) la nécessité de ces mesures doit être évaluée en fonction de la présence d'autres facteurs prédisposant à une rhabdomyolyse ; situations où une augmentation des concentrations plasmatiques peut se produire. Dans ces situations, une réévaluation régulière du bénéfice/risque du traitement, ainsi qu'une surveillance clinique régulière, sont recommandées. Si le taux basal de CPK est significativement élevé (> 5 fois la LSN) le traitement ne doit pas débuter. **Mesure de la créatine phosphokinase** : En cas d'élévation significative des CPK (> 5 LSN) avant traitement, un contrôle sera effectué 5 à 7 jours plus tard pour confirmer les résultats. **Pendant le traitement** : Demander aux patients de signaler rapidement toute douleur musculaire inexplicable, crampes ou faiblesse musculaire, en particulier si elles s'accompagnent de malaise ou de fièvre. Si ces symptômes apparaissent sous traitement, un dosage des CPK doit être effectué. Si le taux de CPK est significativement élevé (> 5 LSN), interrompre le traitement. Si ces symptômes sont sévères et entraînent une gêne quotidienne, l'arrêt du traitement doit être envisagé. Interrompre le traitement en cas d'augmentation cliniquement significative du taux de CPK (> 10 fois la LSN) ou si une rhabdomyolyse est diagnostiquée ou suspectée. **Association avec d'autres médicaments** : Risque de rhabdomyolyse majoré en association avec certains médicaments tels que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou les transporteurs protéiques. Risque de myopathie également augmenté en association avec le gemfibrozil et les autres fibrates, l'érythromycine, la niacine et l'ézétimibe. Des alternatives thérapeutiques ne présentant pas ces interactions devront être envisagées. Si l'association est nécessaire, le bénéfice / risque des traitements concomitants doit être soigneusement évalué. Dose maximale plus faible recommandée chez les patients recevant des médicaments pouvant augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine. En cas d'association avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4, une dose initiale plus faible d'atorvastatine doit être utilisée et une surveillance clinique étroite est recommandée. L'utilisation concomitante d'atorvastatine et d'acide fusidique est déconseillée, envisager une suspension du traitement par atorvastatine en cas d'association. **Utilisation pédiatrique** : La sécurité relative à la croissance n'est pas établie dans la population pédiatrique. **Pneumopathie interstitielle** : Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle ont été rapportés lors de la prise de certaines statines, en particulier en cas de traitement à long terme. Les symptômes se caractérisent par une dyspnée, une toux non productive et une altération de l'état de santé général (fatigue, perte de poids et fièvre). En cas de suspicion d'une pneumopathie interstitielle chez un patient, le traitement par statine doit être interrompu. **Excipients** : Contient du lactose. Les patients présentant les troubles héréditaires rares que sont l'intolérance au galactose, le déficit en lactase de Lapp et le syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament. • **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** : Effet de certains médicaments sur la concentration plasmatique de l'atorvastatine ; L'administration concomitante de médicaments inhibiteurs du CYP3A4 ou de transporteurs protéiques peut augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et majorer le risque de myopathie. Le risque peut aussi être augmenté lors de l'administration concomitante d'atorvastatine avec d'autres médicaments tels que les fibrates et l'ézétimibe. **Inhibiteurs du CYP3A4** : L'association d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée dans la mesure du possible. Les inhibiteurs modérés du CYP3A4 peuvent augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine. Une majoration du risque de myopathie a été observée lors de l'administration concomitante d'érythromycine et de statines. L'association d'amiodarone et de vérapamil avec l'atorvastatine peut entraîner une augmentation de l'exposition à l'atorvastatine. Une dose initiale plus faible d'atorvastatine doit être prescrite et une surveillance clinique adéquate du patient doit être mise en place. Une surveillance clinique appropriée est recommandée après l'initiation du traitement ou après une adaptation posologique de l'inhibiteur du CYP 3A4. **Inducteurs du CYP3A4** : L'administration concomitante d'atorvastatine avec un inducteur du cytochrome P450 3A peut entraîner des diminutions de la concentration plasmatique d'atorvastatine. L'administration simultanée d'atorvastatine et de rifampicine est conseillée, car une administration séparée dans le temps a été associée à une diminution significative des concentrations plasmatiques d'atorvastatine. **Inhibiteurs des transporteurs** : Les inhibiteurs des transporteurs (tels que la ciclosporine) peuvent augmenter l'exposition systémique à l'atorvastatine. Si l'association s'avère nécessaire, la dose doit être diminuée et l'efficacité du traitement doit être surveillée. **Gemfibrozil / fibrates** : Risque de rhabdomyolyse augmenté en cas d'utilisation concomitante avec l'atorvastatine. Une dose d'atorvastatine plus faible pour atteindre l'objectif thérapeutique doit être utilisée et le patient doit faire l'objet d'un suivi approprié. **Ezétimibe** : Risque de rhabdomyolyse augmenté en cas d'utilisation concomitante avec l'atorvastatine. Une surveillance clinique adéquate de ces patients est recommandée. **Colestipol** : L'association avec du colestipol entraîne une diminution d'environ 25% des concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs. **Acide fusidique** : Une surveillance étroite des patients doit être mise en place et le traitement par atorvastatine devrait être temporairement suspendu. **Effet de l'atorvastatine sur les médicaments administrés en association** : **Digoxine** : À l'état d'équilibre les concentrations plasmatiques de digoxine sont légèrement augmentées lors de l'administration concomitante de doses répétées de digoxine et de 10 mg d'atorvastatine. Les patients traités par digoxine doivent être surveillés de façon adéquate. **Contraceptifs oraux** : L'administration concomitante d'un contraceptif oral a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de la noréthindrone et de l'éthinylestradiol. **Warfarine** : Le temps de prothrombine doit être déterminé avant de débuter le traitement par atorvastatine chez les patients recevant des anticoagulants dérivés de la coumarine, puis au début du traitement à une fréquence suffisante pour s'assurer qu'aucune modification significative du temps de prothrombine n'apparaît. Dès que la stabilité du temps de prothrombine est atteinte, le temps de prothrombine pourra être suivi à la fréquence habituellement pratiquée. Si la dose d'atorvastatine est modifiée ou le traitement interrompu, répéter la procédure. **Population pédiatrique** : Les interactions mentionnées ci-dessus chez l'adulte et les précautions d'emploi doivent être prises en compte pour la population pédiatrique. • **Grossesse et allaitement** : Femmes en âge d'avoir des enfants : Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent utiliser des mesures contraceptives fiables pendant le traitement. **Grossesse** : TAHOR/ATORVASTATINE PFIZER est contre-indiqué pendant la grossesse. **Allaitement** : L'atorvastatine est contre-indiquée pendant l'allaitement. **Fécondité** : Aucun effet de l'atorvastatine sur la fertilité n'a été mis en évidence chez l'animal. • **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : TAHOR/ATORVASTATINE PFIZER n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. • **Effets indésirables** : Dans les études cliniques contrôlées ayant comparé l'effet de l'atorvastatine à un placebo chez 16066 patients (8755 patients traités par Tahor : 7311 patients recevant un placebo) traités pendant une durée moyenne de 53 semaines, 5,2 % des patients traités par atorvastatine ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables, contre 4,0 % des patients recevant un placebo. Les effets indésirables présentés ci-après observés avec l'atorvastatine sont issus d'études cliniques et de l'importante expérience acquise depuis la commercialisation du produit. Les fréquences estimées des effets indésirables sont classées selon la convention suivante : fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10000, < 1/1000) ; très rare (≤ 1/10000). **Infections et infestations** : Fréquent : rhinopharyngite. **Affections hématologiques et du système lymphatique** : Rare : thrombocytopenie. **Affections du système immunitaire** : Fréquent : réactions allergiques ; Très rare : anaphylaxie. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : Fréquent : hyperglycémie ; Peu fréquent : hypoglycémie, prise de poids, anorexie. **Affections psychiatriques** : Peu fréquent : cauchemars, insomnie. **Affections du système nerveux** : Fréquent : céphalées ; Peu fréquent : vertiges, paresthésies, hypoesthésie, dysgueusie, amnésie ; Rare : neuropathie périphérique. **Affections oculaires** : Peu fréquent : vision floue ; Rare : troubles visuels. **Affections de l'oreille et du labyrinthe** : Peu fréquent : acouphènes ; Très rare : perte d'audition. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : Fréquent : douleur pharyngolaryngée, épistaxis. **Affections gastro-intestinales** : Fréquent : constipation, flatulences, dyspepsie, nausées, diarrhée ; Peu fréquent : vomissements, douleurs abdominales hautes et basses, éructation, pancréatite. **Affections hépatobiliaires** : Peu fréquent : hépatite ; Rare : cholestase ; Très rare : insuffisance hépatique. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Peu fréquent : urticaire, éruption cutanée, prurit, alopecie ; Rare : œdème angioneurotique, dermatose bulleuse dont érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell. **Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif** : Fréquent : myalgies, arthralgies, douleur des extrémités, spasmes musculaires, gonflement des articulations, douleur dorsale ; Peu fréquent : douleur cervicale, fatigue musculaire ; Rare : myopathie, myosite, rhabdomyolyse, tendinopathie, parfois compliquée d'une rupture. **Affections des organes de reproduction et du sein** : Très rare : gynécomastie. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Peu fréquent : malaise, asthénie, douleur thoracique, œdème périphérique, fatigue, pyrexie. **Investigations** : Fréquent : anomalies des tests de la fonction hépatique, augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase ; Peu fréquent : leucocyturie ; Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, des augmentations du taux sérique des transaminases ont été rapportées chez des patients recevant TAHOR/ATORVASTATINE PFIZER. Ces modifications ont été habituellement légères et transitoires et n'ont pas nécessité d'interruption du traitement. Des augmentations cliniquement significatives (> 3 fois la LSN) du taux des transaminases sériques ont été observées chez 0,8 % des patients traités par TAHOR/ATORVASTATINE PFIZER. Ces augmentations étaient dose-dépendantes et réversibles chez tous les patients. Une augmentation du taux sérique de la créatine phosphokinase (CPK) de plus de trois fois la LSN a été observée chez 2,5 % des patients sous TAHOR/ATORVASTATINE PFIZER, proportion similaire à celle observée avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase au cours d'études cliniques. Des taux sériques supérieurs à dix fois la LSN ont été constatés chez 0,4 % des patients traités par TAHOR/ATORVASTATINE PFIZER. Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines : Troubles sexuels, dépression, cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, particulièrement au cours d'un traitement à long terme. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES** : • **Propriétés pharmacodynamiques** : Classe pharmacothérapeutique : HYPOLIPIDEMIANI INHIBITEUR DE L'HMG-CoA REDUCTASE. Code ATC : C10 AA05. **PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE** : **Modèle ville** : TAHOR® 10 mg, comprimé pelliculé, boîte de 28 comprimés : AMM n° 34009 343 067 5 4 ; boîte de 90 comprimés : AMM n° 34009 371 992 1 6. TAHOR® 20 mg, comprimé pelliculé, boîte de 28 comprimés : AMM n° 34009 343068 1 5 ; boîte de 90 comprimés : AMM n° 34009 371993 8 4. TAHOR® 40 mg, comprimé pelliculé, boîte de 28 comprimés : AMM n° 34009 343069 8 3 ; boîte de 90 comprimés : AMM n° 34009 371 994 4 5. TAHOR® 80 mg, comprimé pelliculé, boîte de 28 comprimés : AMM n° 34009 355 575 0 6 ; boîte de 90 comprimés : AMM n° 34009 371995 0 6. **ATORVASTATINE PFIZER®** 10 mg, comprimé pelliculé, boîte de 28 comprimés : AMM n° 34009 498 829 6 0 ; boîte de 90 comprimés : AMM n° 34009 498 831 0 3. **ATORVASTATINE PFIZER®** 20 mg, comprimé pelliculé, boîte de 28 comprimés : AMM n° 34009 498 877 0 5 ; boîte de 90 comprimés : AMM n° 34009 498 879 3 4. **ATORVASTATINE PFIZER®** 40 mg, comprimé pelliculé, boîte de 28 comprimés : AMM n° 34009 498 881 8 4 ; boîte de 90 comprimés : AMM n° 34009 498 883 0 6. **ATORVASTATINE PFIZER®** 80 mg, comprimé pelliculé, boîte de 28 comprimés : AMM n° 34009 498 885 3 5 ; boîte de 90 comprimés : AMM n° 34009 498 888 2 5. **Modèle hôpital** : TAHOR® 10 mg, comprimé pelliculé, boîte de 50 comprimés : AMM n° 34009 560 302 2 4. TAHOR® 20 mg, comprimé pelliculé, boîte de 50 comprimés : AMM n° 34009 560 304 5 3. TAHOR® 40 mg, comprimé pelliculé, boîte de 50 comprimés : AMM n° 34009 560 306 8 2. TAHOR® 80 mg, comprimé pelliculé, boîte de 50 comprimés : AMM n° 34009 355 576 7 4. **PRIX** : TAHOR® 10 mg : 18,82 € (28 cpr) ; 52,83 € (90 cpr). TAHOR® 20 mg : 34,48 € (28 cpr) ; 94,54 € (90 cpr). TAHOR® 40 mg : 39,29 € (28 cpr) ; 109,24 € (90cpr). TAHOR® 80 mg : 39,29 € (28 cpr) ; 109,24 € (90 cpr). **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : Liste I. TAHOR : Remb. Sec. Soc. à 65% - Collect. Seul Tahor 10 mg est remboursé dans l'indication prévention des maladies cardiovasculaires basée sur les études cliniques d'intervention ASCOT et CARDS reprises dans la rubrique propriétés pharmacodynamiques. Indication pédiatrique : non remboursable à la date du 18/10/2010. **ATORVASTATINE PFIZER** : non remboursable à la date du 09/09/2011. **EXPLOITANT** : PFIZER – 23-25, avenue du Dr Lannelongue – 75014 Paris – Tél. (information médicale) : 01 58 07 34 40. ® : marque déposée. Date de révision d'AMM : TAHOR : 13/10/2011. **ATORVASTATINE PFIZER** : 09/09/2011. Pour plus d'informations, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur le site internet de l'Afssaps ou à défaut sur demande auprès du laboratoire. Version n°001-10/11

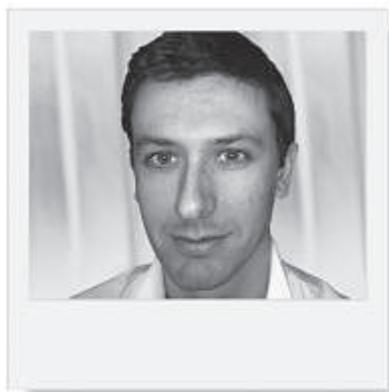
## REVUES GÉNÉRALES

### Syndromes coronaires aigus

# Infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST : peut-on encore diminuer la mortalité en 2011 ?

**RÉSUMÉ :** La mortalité liée à l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST a considérablement diminué durant les 20 dernières années. Cela a été rendu possible grâce à la généralisation des techniques de reperfusion, et en particulier de l'angioplastie primaire. L'optimisation des thérapeutiques pharmacologiques antithrombotiques adjuvantes à l'angioplastie primaire a également joué un rôle considérable en diminuant les événements ischémiques.

Malgré un arsenal thérapeutique déjà important, de nouvelles molécules antithrombotiques ont récemment montré un bénéfice en termes de mortalité, cette fois en diminuant les complications hémorragiques ou en diminuant les événements thrombotiques sans surrisque hémorragique par rapport au traitement de référence.



→ G. DUCROCQ  
Service de Cardiologie,  
Hôpital Cochin, PARIS.

La prise en charge du syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST (STEMI) a bénéficié durant les 20 dernières années de nombreuses innovations qui ont permis d'améliorer de façon spectaculaire le pronostic de cette pathologie. Ainsi, par exemple, dans le registre GRACE [1], la mortalité hospitalière du syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST est passée de 8,4 % à 4,6 % de 2000 à 2005.

### Comment la mortalité du STEMI a-t-elle régressé ?

Les facteurs ayant permis cette importante réduction de mortalité sont multiples. Parmi ceux-ci, la généralisation des stratégies de reperfusion (thrombolyse ou angioplastie primaire) a joué un rôle important. Ainsi, il existe un haut niveau de recommandation (IA)

pour mettre en œuvre une stratégie de reperfusion chez les patients dont les symptômes évoluent depuis moins de 12 heures [2].

Les bénéfices comparés de la thrombolyse et de l'angioplastie primaire ont fait l'objet de longs débats. Néanmoins, et malgré des études parfois discordantes, la somme des preuves scientifiques est en faveur de l'angioplastie primaire. Ainsi, la méta-analyse de Keeley a démontré en 2003 un net bénéfice sur la mortalité en faveur de l'angioplastie [3]. C'est pourquoi l'angioplastie primaire (*fig. 1 et 2*) est actuellement le traitement de première intention du STEMI si elle peut être réalisée dans les 2 heures suivant le premier contact médical [2].

Il est important de souligner que le délai de reperfusion reste un déterminant majeur de la mortalité dans le STEMI [4]



FIG. 1: Occlusion thrombotique de la coronaire droite.

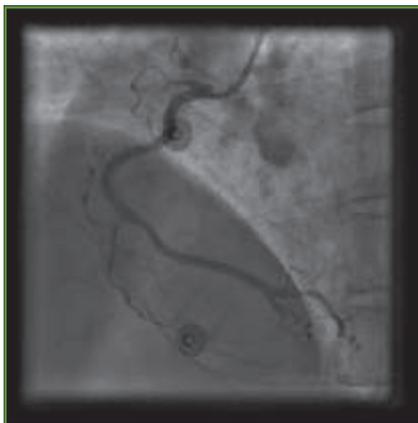


FIG. 2: Coronaire droite après reperfusion.

et que thrombolyse et angioplastie primaire restent des stratégies complémentaires en fonction des données locales et de l'éloignement d'une salle de cathétérisme. Ainsi, le développement de réseaux de soins propres à chaque région peut permettre de réduire les délais de prise en charge et ainsi la mortalité.

Nous disposons actuellement de multiples thérapeutiques médicamenteuses adjuvantes à l'angioplastie primaire qui ont montré un bénéfice dans la prise en charge du STEMI. Les recommandations sur l'utilisation de ces différentes molécules sont actuellement bien codifiées (**tableau I**). L'analyse du registre GRACE [1] a permis de démontrer que l'adhé-

Traitements antiplaquettaires	Classe	Niveaux
Aspirine	I	B
Clopidogrel (dose de charge de 600 mg dès que possible)	I	C
Prasugrel	I	B
Ticagrelor	I	B
+ Anti-GpIIb/IIIa (chez les patients ayant un thrombus intrac coronaire)		
– Abciximab	IIa	A
– Eptifibatide	IIa	B
– Tirofiban	IIb	B
Antithrombotiques	Classe	Niveaux
Bivalirudine	I	B
Héparine	I	C
Fondaparinux	III	B

TABLEAU I: Recommandations de la Société européenne de cardiologie sur les thérapeutiques adjuvantes dans le STEMI traité par angioplastie primaire [12].

sion aux *guidelines* est en amélioration constante, ce qui se traduit par un bénéfice pour le patient.

### Progrès récents: de l'efficacité antithrombotique à la sécurité

Ainsi, les vingt dernières années ont vu l'apparition de stratégies de reperfusion dans le STEMI. L'amélioration de ces stratégies durant cette période a constamment consisté en une réduction de l'ischémie liée au STEMI (accès précoce à la reperfusion, thérapeutiques antithrombotiques adjuvantes de plus en plus puissantes, etc.).

Le concept de thromboaspiration s'inscrit dans la continuité en permettant d'aspirer le thrombus *via* un cathéter (**fig. 3**), le but étant de diminuer la charge de thrombus et ainsi limiter les embolisations pendant le déploiement du stent. L'étude pivot ayant validé l'utilisation de la thromboaspiration dans le syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST est l'étude TAPAS [5]. Cette étude a randomisé plus de 1 000 patients entre une stratégie d'angioplastie précédée de thromboaspiration et une straté-

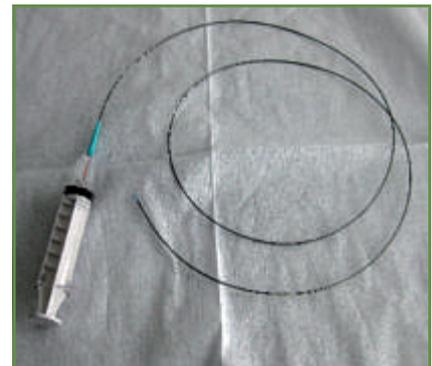


FIG. 3: Cathéter de thromboaspiration.

gie d'angioplastie conventionnelle. Dans cette étude, les critères témoignant d'une reperfusion tissulaire (*blush*, résolution du segment ST) étaient significativement plus élevés dans le groupe thromboaspiration. Le suivi à un an de l'étude TAPAS [6] a permis de démontrer un bénéfice significatif en termes de mortalité dans le groupe thromboaspiration (3,6 % vs 6,7 %). D'autres études monocentriques, de plus petite taille que l'étude TAPAS, semblent également montrer un bénéfice de la thromboaspiration.

Malgré l'arsenal pharmacologique important déjà disponible dans la prise

## REVUES GÉNÉRALES

# Syndromes coronaires aigus

### POINTS FORTS

- ➔ La mortalité de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST a considérablement diminué durant les 20 dernières années.
- ➔ Cette réduction de mortalité a été rendue possible par la réduction des événements ischémiques.
- ➔ De nouvelles molécules dont le bénéfice porte plus sur la sécurité (complications hémorragiques) que l'efficacité (événements ischémiques) ont récemment montré un bénéfice supplémentaire en termes de mortalité.
- ➔ L'abord radial présente un intérêt pour la réduction des événements hémorragiques qui semble se traduire par un bénéfice en termes de mortalité dans la prise en charge du STEMI.

en charge du STEMI, de nouvelles molécules ont récemment démontré un bénéfice sur la mortalité. Il est intéressant de remarquer que ce bénéfice est désormais obtenu en mettant l'accent autant sur la sécurité (réduction des complications hémorragiques) que sur l'efficacité anti-ischémique. En effet, les événements hémorragiques sont associés à un pronostic péjoratif dans le STEMI. Il a, par exemple, été démontré dans le registre GRACE [7] que la survenue d'un saignement majeur durant une hospitalisation pour STEMI augmentait de façon majeure la mortalité (22,8 % vs 7,0 % ;  $p < 0,001$ ).

**Le prasugrel** est au même titre que le clopidogrel un antiagrégant plaquettaire ayant pour mécanisme d'action un blocage du récepteur P2Y<sub>12</sub> à l'ADP. L'étude TRITON TIMI 38 [8] a démontré, en comparaison avec le clopidogrel, que cette molécule permettait, chez des patients atteints de SCA (ST+ ou non ST+), une diminution significative des événements ischémiques au prix d'une augmentation des événements hémorragiques. La résultante de ces effets ne se traduisait pas par une différence de mortalité entre les deux groupes. L'analyse du sous-groupe présélectionné des STEMI de l'étude TRITON a montré que, dans

cette sous-population, le bénéfice en termes d'événements ischémiques était maintenu mais sans surrisque hémorragique, ce qui rend cette molécule attractive dans cette indication.

**Le ticagrelor** est également un antagoniste de la voie de l'ADP, mais il s'agit d'un inhibiteur réversible du récepteur P2Y<sub>12</sub>. Cette molécule a été testée chez les patients présentant un syndrome coronaire aigu, avec ou sans sus-décalage du segment ST, dans l'étude PLATO [9]. Dans cette étude, le ticagrelor a démontré en comparaison avec le clopidogrel une réduction des événements ischémiques, sans surrisque hémorragique, ce qui s'est traduit par une réduction significative de mortalité (4 % vs 5,1 %).

**La bivalirudine** est un inhibiteur direct de la thrombine. Elle a été comparée à l'association héparine + abciximab chez les patients bénéficiant d'une angioplastie primaire à l'occasion d'un STEMI. Dans cette étude, la bivalirudine a permis de réduire de façon significative le risque d'événements hémorragiques, sans différence sur les événements ischémiques. Ce bénéfice s'est traduit par une diminution significative de la mortalité à 30 jours (2,1 % vs 3,1 %). Ces résultats encourageants seront à confronter à ceux de l'étude Euromax actuellement en

cours de recrutement qui est une étude comparant chez les patients atteints de STEMI la bivalirudine débutée en pré-hospitalier à l'héparine non fractionnée ± anti-Gp IIb/IIIa.

Au-delà des pistes pharmacologiques, l'utilisation **de la voie radiale** pour une angioplastie permet de diminuer de façon importante la fréquence des complications hémorragiques au point de ponction (0,9 % vs 4,8 %) [10]. Il est donc tentant de penser que la voie radiale pourrait améliorer la survie dans le STEMI. L'étude RIVAL [11] a randomisé plus de 7 000 patients présentant un SCA (ST- ou ST+) entre voie radiale et voie fémorale. S'il n'y a pas eu de différence significative sur le critère composite principal dans la population générale, il est important de souligner que, pour le sous-groupe des STEMI, il a été observé une interaction significative en faveur de la voie radiale pour la mortalité.

### Conclusion

Ainsi, malgré les importantes avancées réalisées dans la réduction de la mortalité liée au STEMI, de récents progrès ont été possibles. Ces progrès ont été permis grâce à l'accent mis sur la sécurité des procédures et des thérapeutiques médicamenteuses adjuvantes. Ainsi, du concept d'efficacité, nous sommes passés à un concept de bénéfice clinique net associant efficacité et sécurité.

### Bibliographie

1. FOX KA, STEG PG, EAGLE KA *et al.* Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. *JAMA*, 2007 ; 297 : 1892-1900.
2. VAN DE WERF F, BAX J, BETRIU A *et al.* Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of



## REVUES GÉNÉRALES

### Hypertension artérielle

# Automesure ou MAPA : que proposer à nos hypertendus ?

**RÉSUMÉ :** Toutes ces dernières études réalisées en particulier sur l'automesure confirment l'intérêt de ces deux techniques dans la prise en charge des patients hypertendus.

Il apparaît que l'automesure devient la technique de choix aussi bien dans le diagnostic avant la décision de traitement mais aussi dans le suivi des patients grâce à sa disponibilité, son faible coût, sa meilleure acceptation, en particulier au long cours dans le suivi, mais aussi en favorisant l'éducation thérapeutique et donc l'observance et le contrôle tensionnel.

L'*American Heart Association* et l'*American Society of Hypertension* ont récemment recommandé le remboursement de cette technique (achat et apprentissage).



→ T. DENOLLE  
Réseau Rivarance, DINARD.

#### Supériorité de l'automesure et de la MAPA sur la mesure de consultation

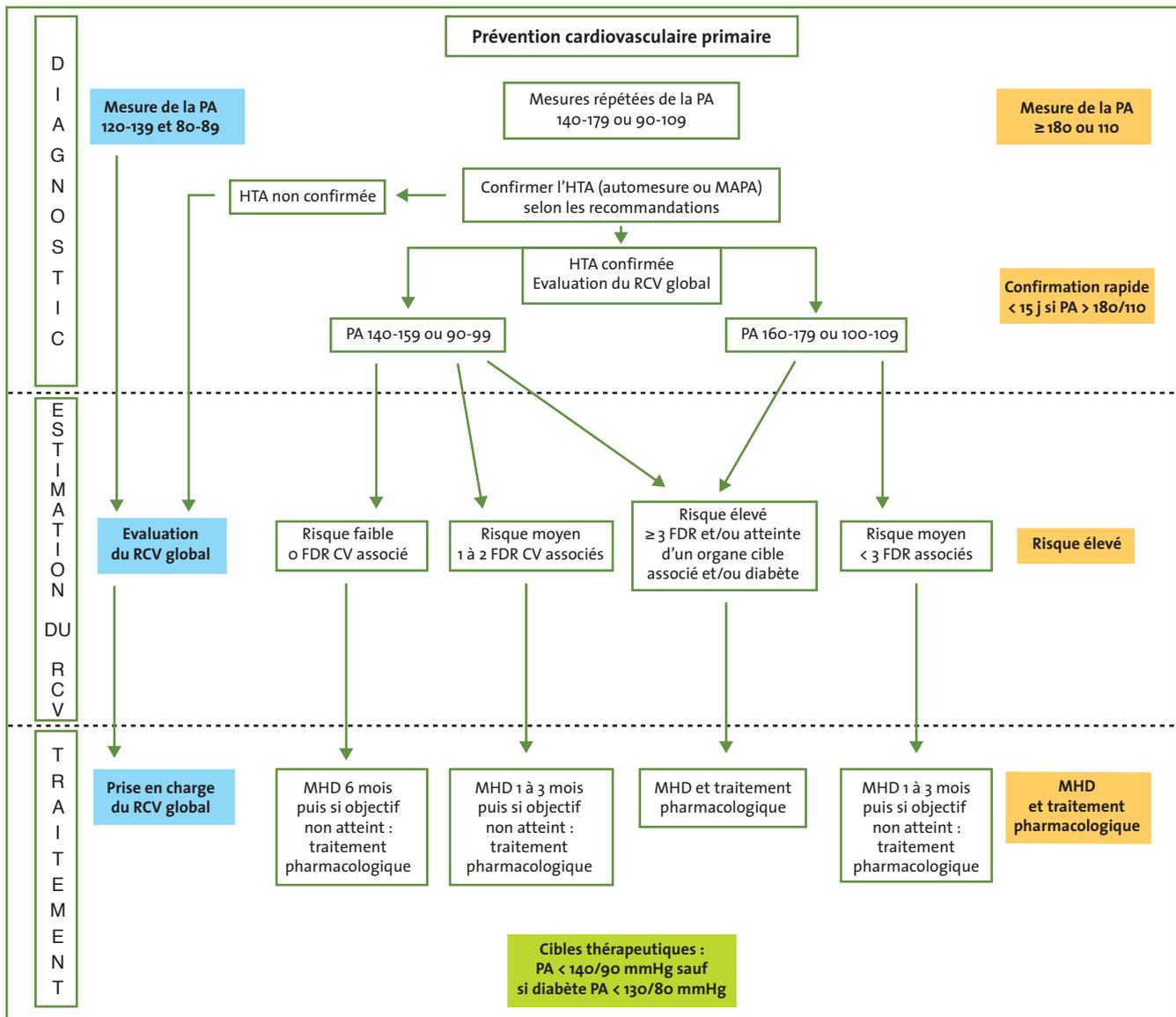
Fin 2005, la Haute Autorité de Santé éditait l'actualisation des recommandations de la prise en charge des patients adultes atteints d'HTA essentielle. Pour la première fois, dans des recommandations nationales ou internationales, l'automesure devient un élément central dans cette prise en charge. En effet, il est précisé qu'il est recommandé d'utiliser l'automesure (ou la MAPA) afin de s'assurer de la permanence de l'HTA avant de débiter un traitement, mais aussi dans l'HTA résistante et dans l'évaluation thérapeutique.

Lorsqu'on regarde le tableau de prise en charge d'un hypertendu en prévention primaire dans ces recommandations françaises (*tableau 1*), la première étape est effectivement l'utilisation de l'automesure (ou la MAPA) dès lors que la PA se situe entre 140-179/90-109 mmHg. Cela revient à dire que presque tous les hypertendus doivent dorénavant bénéficier d'une automesure ou

d'une MAPA lors du diagnostic de leur HTA, mais aussi régulièrement au cours de leur suivi.

**Pourquoi donner une telle importance à ce type de technique ?** La mesure de consultation est une mesure unique, très variable, sous la dépendance de nombreux paramètres, ce qui en rend la reproductibilité très faible. L'automesure et la MAPA, en multipliant ces mesures et en standardisant la méthode, diminuent de manière importante sa variabilité.

Ainsi, l'écart type de la différence de pression artérielle diastolique à 1 mois d'intervalle chez un hypertendu léger non traité est de 7,4 mmHg avec la mesure de consultation alors qu'elle n'est que de 3,4 mmHg avec l'automesure et la MAPA. D'autre part, la mesure manuelle auscultatoire est totalement dépendante de l'investigateur, les biais de lecture ou du chiffre préférentiel (les mesures arrondies à 0 ou 5) sont très fréquents. Ces biais n'existent pas avec les appareils automatiques d'automesure ou de MAPA.



**TABEAU I :** Prise en charge d'un hypertendu en prévention primaire (recommandations HAS). MHD: Mesures hygiéno-diététiques.

Néanmoins, avant de promouvoir de telles techniques, il convenait auparavant de démontrer aussi leur supériorité par rapport à la mesure de pronostic cardiovasculaire et pour le suivi de l'hypertendu. Plusieurs études épidémiologiques récentes ont confirmé cette supériorité: SYST-EUR, PIUMA, OCTAVE et OVA pour la MAPA et SHEAF, OHASAMA, DIDIMA, PAMELA pour l'automesure, et montré l'intérêt de dépister une HTA

par effet blouse blanche de bon pronostic et inversement de renforcer le traitement en présence d'une HTA masquée dépistée par automesure ou MAPA. Dans l'étude SHEAF [1] réalisée chez 4 939 hypertendus traités en France et suivis pendant 3,2 ans, la prévalence de l'HTA masquée chez les patients apparemment contrôlés en consultation atteignait 42 % et ces patients étaient effectivement à haut risque (RR: 2,06) par rapport à ceux contrôlés par

les 2 techniques. Inversement, ceux qui présentaient un effet blouse blanche (élevés en consultation mais normaux en automesure) avaient un risque faible (RR: 1,18). De même, plusieurs études ont montré que le retentissement sur les organes cibles était bien mieux corrélé avec l'automesure et la MAPA, qu'avec la mesure de consultation.

Du point de vue des résultats, il apparaît que la moyenne des mesures effec-

## REVUES GÉNÉRALES

# Hypertension artérielle

tuées en automesure est très proche de la moyenne diurne de la MAPA, surtout lorsque les mesures sont effectuées par le même appareil.

Ainsi, l'automesure et la MAPA fournissent des résultats très proches et possèdent une reproductibilité comparable, une possibilité équivalente de détecter une HTA par effet blouse blanche ou une HTA masquée et de prédire un retentissement viscéral ou des complications cardiovasculaires, et sont donc beaucoup plus fiables que la mesure de consultation. Néanmoins, ces similitudes entre les deux techniques ne signifient pas pour autant qu'elles sont interchangeables.

### Différences entre la MAPA et l'automesure

#### 1. Dans le diagnostic d'HTA

L'étude PAMELA [2], réalisée chez 1529 patients qui ont eu une MAPA, une automesure et une mesure de consultation, montre que la concordance entre les résultats n'est que modeste pour l'HTA par effet blouse blanche et l'HTA masquée. Ainsi, seulement 70 % sont classés de la même manière par l'automesure et la MAPA en effet blouse blanche. D'autres études retrouvent aussi des discordances chez 15 à 25 % des patients pour l'effet blouse blanche. De même, pour l'HTA masquée, si le pourcentage est globalement comparable (15 % des normotendus dans PAMELA), des discordances apparaissent chez environ la moitié de ces patients entre ces deux techniques.

Ces discordances sont liées aux techniques qui mesurent la pression artérielle de manière différente, à leur reproductibilité, mais aussi au fait que ces discordances surviennent souvent au niveau de pression artérielle proche du seuil défini pour chaque technique. Ainsi, il apparaît que lorsque l'on

accorde une marge de 5 mmHg de différence entre les deux techniques, la discordance devient beaucoup plus rare.

A partir de ces constatations, il a été proposé initialement de débiter par une automesure lorsque la pression de consultation est élevée et si l'automesure est basse, de confirmer le diagnostic d'HTA par effet blouse blanche par une MAPA. Cela revient à confirmer l'algorithme de prise en charge proposé par l'HAS, mais à réaliser une MAPA en cas de discordance entre la mesure de consultation et l'automesure et de considérer la MAPA comme le "gold standard" lorsqu'il existe effectivement une discordance entre l'automesure et la MAPA. Or l'efficacité de cette approche et son coût-efficacité n'ont pas été démontrés. D'autres ont proposé de commencer effectivement par l'automesure et si sa moyenne est inférieure à 125/75 mmHg de ne pas traiter le patient, et inversement de traiter lorsque la moyenne en automesure est supérieure à 135/84 mmHg. Entre ces valeurs, une MAPA pourrait être réalisée [3].

Enfin, s'il est possible de mesurer la pression artérielle au lever et au coucher en automesure, il n'est pas possible bien entendu de connaître le niveau tensionnel la nuit, à l'inverse de la MAPA. Dans les recommandations de l'HAS 2005, il est précisé que "la MAPA est particulièrement indiquée pour évaluer le mode de variation de la PA nocturne, pour rechercher une variabilité inhabituelle, par exemple au cours d'une dysautonomie diabétique ou primitive, chez les patients atteints d'un syndrome d'apnée du sommeil ou chez les insuffisants rénaux chroniques et dans les cas où l'automesure n'est pas réalisable".

En effet, le rôle pronostique de la pression artérielle nocturne est maintenant bien établi [4]. La moyenne de pression artérielle nocturne a un rôle pronostique supérieur à celui de la moyenne de la PA diurne. D'autre part, les patients qui

n'ont plus de rythme nyctéméral de la pression artérielle avec disparition de la baisse nocturne ou réduction de la PA < 10 % (*non dipper*) ont plus de retentissement viscéral et un pronostic cardiovasculaire plus sévère. Néanmoins, le rapport nuit/jour ou le statut *dipper* ou *non dipper*, bien que sortant de manière significative et indépendamment de la moyenne des 24 heures, n'apporte qu'une valeur pronostique faible à la valeur pronostique de la moyenne des 24 heures. D'autre part, sa valeur semble plus nette chez le sujet âgé que chez le jeune et chez les hypertendus traités que chez les non traités. Enfin, le rapport nuit/jour est peu reproductible et la définition de la pression nocturne n'est pas clairement établie (à heure fixe, en fonction de l'activité déclarée du patient ou d'un capteur d'activité...) et le nombre de mesures durant la nuit est souvent plus faible que durant la journée, à l'inverse de ce qui est recommandé par l'ESH.

**Ainsi, pour le diagnostic d'HTA, il apparaît que l'automesure est recommandée systématiquement derrière la mesure de consultation et la MAPA n'est que rarement réalisée. Dans certaines situations, l'étude de la variabilité de la PA sur les 24 heures pourrait apporter des renseignements pronostiques supplémentaires.**

#### 2. Dans le suivi des patients hypertendus

L'automesure apparaît, là aussi, la méthode de choix pour le suivi des patients hypertendus traités, du fait de l'importante diffusion de ces appareils peu onéreux (50 à 100 euros) correctement homologués (près de 6 millions en 2006 en France) et de la meilleure acceptation de l'automesure que la MAPA pour une surveillance répétée par l'une de ces deux techniques. De plus, en favorisant l'utilisation de l'automesure, de nombreuses études ont démontré que son emploi améliorerait l'observance des hypertendus.

Il apparaît même que l'automesure est l'une des rares techniques permettant d'améliorer l'observance chez l'hypertendu. Elle permet d'améliorer surtout leur contrôle tensionnel par rapport à la prise en charge conventionnelle par la mesure de consultation. Les seules études qui n'ont pas retrouvé d'amélioration du niveau tensionnel en utilisant l'automesure plutôt que la mesure de consultation avaient utilisé le même seuil de renforcement du traitement pour les deux techniques alors qu'il est clairement établi que les valeurs normales en automesure sont inférieures aux valeurs de consultation...

Une seule étude a comparé la MAPA et l'automesure pour adapter le traitement. Les résultats étaient comparables entre les deux bras en fin d'étude. Enfin, l'automesure avec télétransmission permet aussi d'améliorer le contrôle tensionnel. Il a même été proposé aux patients d'adapter eux-mêmes leur traitement à partir des données de leur automesure en informant le centre de l'étude.

Néanmoins, des réserves concernant l'automesure doivent être formulées. Il apparaît en effet que la retranscription des résultats en automesure par le patient n'est pas toujours fiable, ce qui doit faire préférer les appareils avec télétransmission ou au moins avec mémoire incorporée. D'autre part, certains rares patients ne peuvent pas réaliser correctement une surveillance de leur pression en automesure. Dans l'étude HYPAR de prise en charge de l'HTA résistante réalisée en Bretagne, **seuls 6 % n'ont pas fourni des résultats d'automesure interprétables** [5]. Chez ces patients, la MAPA constitue une bonne alternative.

### 3. Dans l'HTA résistante

La normalisation de la seule mesure de consultation n'est pas rassurante. En

effet, dans l'étude HYPAR, nous avons retrouvé aussi une prévalence de 62 % d'HTA masquée avec l'automesure. Il paraît donc indispensable de mesurer effectivement la pression artérielle systématiquement en dehors du cabinet en présence d'une HTA résistante. Les différentes recommandations internationales mettaient en avant jusqu'à présent la MAPA dans l'évaluation de l'HTA résistante. En 2008, les recommandations européennes [6] et américaines ont confirmé les recommandations de l'HAS 2005 en proposant aussi l'automesure dans l'HTA résistante. Cependant, seule une petite étude a comparé directement la MAPA et l'automesure dans cette indication et a confirmé l'intérêt de cette technique dans cette indication.

Néanmoins, l'automesure ne permet pas d'aborder aussi bien la chronothérapie que la MAPA et de répartir les différentes prises médicamenteuses dans la journée. Une simple modification de la répartition des prises permet parfois d'éviter des hypotensions trop importantes au pic d'action et une pression artérielle trop élevée à la vallée du produit ou d'augmenter inutilement le nombre de traitements.

**Ainsi, si l'automesure vient d'être reconnue comme une technique intéressante dans la prise en charge de l'HTA résistante, la MAPA reste la méthode de choix, en particulier lorsque la pression artérielle reste élevée en automesure.**

## Conclusion

**La MAPA et l'automesure ne doivent pas être considérées comme des techniques rivales mais plutôt complémentaires, la MAPA permettant chez certains patients de mieux préciser leur statut tensionnel avant de décider la mise sous traitement médicamenteux, en fonction aussi du**

risque cardiovasculaire global, de mieux répartir leur traitement, en particulier en présence d'une HTA résistante et surtout de mieux évaluer leur variabilité tensionnelle, en particulier nocturne.

**Cependant, il faut reconnaître que ces dernières années ont permis de démontrer que l'automesure était devenue la technique de choix pour la très grande majorité des patients, et que les indications de la MAPA, plus onéreuse et contraignante, étaient devenues beaucoup plus limitées.**

## Bibliographie

1. BOBRIE G, CHATELLIER G, GENES N *et al.* Cardiovascular prognosis of "Masked hypertension" detected by blood pressure self measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA*, 2004; 291: 1342-1349.
2. MANCIA G, FACCHETTI R, BOMBELLI M *et al.* Long term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home and ambulatory blood pressure. *Hypertension*, 2006; 47: 846-853.
3. STERGIU G, BLIZIOTIS IA. Home blood pressure monitoring in the diagnosis and treatment of hypertension: a systematic review. *Am J Hypertens*, 2011; 24: 123-134.
4. HANSEN TW, LI Y, BOGGIA J *et al.* Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension*, 2011; 57: 3-10.
5. DENOLLE T, EON Y, LE NEEL H *et al.* Programme régional d'amélioration de la prise en charge en médecine générale du patient hypertendu résistant. *Arch Mal Cœur Vaiss*, 2005; 93: 761-766.
6. European society of hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *J Human Hypertens*, 2010; 24: 779-785.

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

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<sup>3</sup> ≤ 40%) et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde (IDM) récent.

<sup>3</sup>Fraction 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 EPHEBUS, 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, amilorone, badoféne, 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'étourdissements 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 EPHEBUS, 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 :** Insprra® 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 €. **Insprra® 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 :** Insprra® 25 mg, comprimé pelliculé, boîte de 50 comprimés sous plaquettes thermofilmées (PVC/Aluminium) : n° 566 157-4. Insprra® 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.**

**Insprra®**  
éplérénone  
Sauve des vies



## Version Premium

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

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

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

**Inscription gratuite**

## Les flux

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

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

## Les cours de Réalités Cardiologiques

Dans la rubrique Formation, le site vous propose des

### Cours d'Echocardiographie

Quatre 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.
- Evaluation d'une insuffisance mitrale.

Cette rubrique est coordonnée par Catherine Meuleman et Ariel Cohen, Service de Cardiologie de l'hôpital Saint-Antoine à Paris.

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

## La webothèque de Réalités Cardiologiques

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

Trois films sont actuellement en ligne :

- L'implantation percutanée transfémorale d'une bioprothèse aortique, film réalisé dans le Service de Cardiologie du Pr Hélène Eltchaninoff de l'hôpital Charles Nicolle à Rouen.
- Techniques ablatives dans la FA, film réalisé dans le service de Cardiologie de l'hôpital Lariboisière à Paris, sous la direction de F. Extramiana.
- Bilan scanner avant et après TAVI, film réalisé dans le service de Radiologie de l'hôpital Charles Nicolle à Rouen, sous la direction de J.N. Dacher.

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

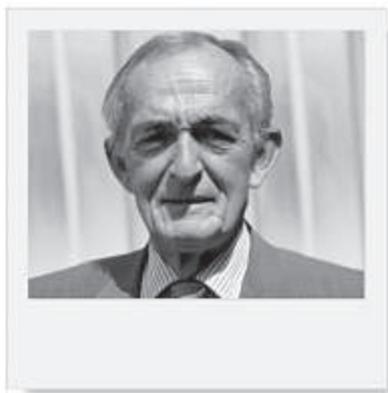


# Y a-t-il encore une place pour les prothèses mécaniques ? ou la différence entre la réalité et la perception de la réalité !

**RÉSUMÉ :** Le choix de la prothèse valvulaire, mécanique ou biologique, reste difficile, notamment chez le jeune adulte. L'idée que les prothèses mécaniques assurent une plus grande longévité aux patients n'est pas confirmée par les quelques grandes études rétrospectives publiées au cours des dernières années : la durée de vie des opérés est identique quand une prothèse mécanique ou une prothèse biologique a été implantée il y a plus de vingt ans.

La différence essentielle entre les deux groupes de patients réside dans le type des complications liées à la valve : accident thrombo-embolique en cas de prothèse mécanique, souvent brutal et mortel, dysfonction valvulaire primaire en cas de bioprothèse, volontiers progressive et accessible à une réintervention.

Les progrès considérables dont ont bénéficié les bioprothèses, qui ont permis de doubler leur durée de bon fonctionnement, font qu'aujourd'hui le choix d'une bioprothèse chez un adulte jeune, aspirant à une bonne qualité de vie, paraît raisonnable, d'autant plus raisonnable qu'une éventuelle dysfonction devient accessible à un traitement non chirurgical.



→ D. LOISANCE  
Institut de Cardiologie,  
Hôpital Pitié-Salpêtrière, PARIS.

**P**rothèse mécanique ou prothèse valvulaire ? Cette question agite la communauté cardiologique depuis des lustres. Les malades concernés recherchent sur internet les informations récentes qui leur permettront de faire le bon choix ou feront confiance à leur cardiologue pour prendre la décision. Les sociétés savantes, américaines et européennes, ont émis des recommandations assez claires pour les patients les plus âgés mais qui laissent la décision au cardiologue pour les patients les plus jeunes. Dans cette grande confusion, une observation s'impose : le nombre des bioprothèses implantées est croissant, aux dépens des valves mécaniques dans la plupart des pays développés. En revanche, dans les pays émergents, la valve mécanique

reste la valve la plus implantée, la bioprothèse restant un choix exceptionnel qui concerne moins de 10 % des opérés.

Une mise au point sur la question est d'autant plus intéressante que des innovations technologiques importantes sont apparues, que les aspirations des malades ont beaucoup changé et que l'objectif même du traitement s'est, à la suite des observations précédentes, beaucoup modifié.

**Innovations technologiques : surtout pour les bioprothèses**

Les innovations technologiques sont très importantes dans le domaine des biopro-

thèses, beaucoup moins importantes dans celui des prothèses mécaniques.

**Les prothèses biologiques ont beaucoup évolué au cours des trente dernières années.** Le moteur de l'amélioration a été la compréhension du mode de dysfonction des prothèses tissulaires, qu'elles soient d'origine porcine ou d'origine bovine. Tout tissu, après son implantation, est le site d'une infiltration plasmatique responsable de déposition de fibrine, de macrophages. L'activation de l'inflammation locale, les élastases, aboutissent à une atteinte de la matrice extracellulaire, à une infiltration lipidique. Des calcifications, intratissulaires ou superficielles, apparaissent, conséquences de ce phénomène. Le traitement par le glutaraldéhyde, qui a pour but de stabiliser les tissus, aggrave le phénomène de calcification par la fixation de calcium sur les sites libres du glutaraldéhyde. Le résultat de cette cascade d'événements est la fragilisation du tissu et sa calcification. La distribution des forces qui s'exercent sur les valvules explique la localisation des sites de déchirure du tissu fragilisé, là où le stress est maximum, au sommet des picots du stent.

Ces observations ont conduit à revoir le mode de fixation du tissu, avec pour objectif de réduire le risque des calcifications (optimisation de la fixation par le glutaraldéhyde, agents anti-calcification comme l'éthanol, l'acide aminoléique), la configuration et la flexibilité des stents pour améliorer la distribution du stress sur les valvules, le montage des valvules sur le stent (valve intra- ou supra-annulaire). Le développement ultime de ces évolutions est la valve sans stent qui reproduit en fait l'homogreffe.

La conséquence de toutes ces innovations est l'allongement considérable de la durabilité des bioprothèses récentes, mais aussi l'amélioration de leurs performances mécaniques. Nous sommes en 2011 très loin des notions que nous

avons au début des années 90, notions qui se sont ancrées dans la tête des médecins cardiologues et des patients : le taux de liberté de toute dysfonction est passé de moins de 50 % à 10 ans pour les premières bioprothèses à plus de 95 % à 20 ans chez les sujets âgés de plus de 65 ans, 75 % à 20 ans pour les sujets plus jeunes, en cas de valve de deuxième génération (comme la Hancock II) en position aortique. Cet allongement de la durée de vie des bioprothèses de troisième génération (comme la Mosaic ou l'Épic) devrait être encore plus marqué : ces dernières valves bénéficient d'un traitement anti-calcification très prometteur.

**Dans le même temps, peu de progrès ont été réalisés dans le domaine des valves mécaniques et du traitement anticoagulant qu'elles imposent.** Le *design* des prothèses à ailettes a peu évolué. Les tentatives de traitement de la surface de carbone (ForceField de ATS) ne sont pas disponibles cliniquement. Le seul vrai progrès dans l'attente des anticoagulants anti-X oraux est le *self monitoring* de l'INR par le patient lui-même : le taux de prothrombine est plus stable, l'INR peut être abaissé modérément, réduisant d'autant le risque hémorragique.

### Performances cliniques à long terme

La comparaison à long terme des performances cliniques des deux catégories de valve est intéressante : le taux de survie de la population tous âges confondus est égal dans le groupe des patients porteurs de valves mécaniques et dans celui des patients porteurs des valves biologiques de première génération. Le taux d'événements liés à la valve est sur 20 ans équivalent. La seule différence est la nature de ces événements : accident hémorragique chez les porteurs de valves mécaniques, dysfonction de la prothèse en cas de bioprothèse (**fig. 1 et 2**). Rappelons la gravité totalement



**FIG 1 :** Le risque à long terme des valves mécaniques est lié au développement du pannus, facteur de dysfonctionnement mécanique et d'accident thrombo-embolique. Valve SJM après 16 ans : noter le développement de pannus sous-valvulaire.



**FIG 2 :** Le risque à long terme des valves en tissu est essentiellement la dysfonction primaire de la valve par calcification et/ou déchirure d'une *cusps*. Cette complication, souvent d'apparition rapidement progressive, laisse au patient le temps de retourner vers le chirurgien et de bénéficier d'une réintervention dont le risque est voisin de celui de la première implantation. Valve CE Péricarde après 9 ans : noter les incrustations calcaires et la déchirure d'une *cusps* au sommet d'un picot, là où le stress est maximum.

différente des deux complications : la première peut être rapidement létale, la seconde est facilement corrigée par une réintervention au risque faible. Le résultat de ces études comparatives doit être pris avec une grande réserve : les bioprothèses utilisées aujourd'hui présentent des performances très supérieures à celles qui ont permis l'étude entreprise il y a plus de vingt ans. Une bonne étude comparative des prothèses actuellement utilisées reste donc à faire !

Cette étude comparative des performances respectives de chaque prothèse a

## REVUES GÉNÉRALES

### Chirurgie

convaincu les grandes sociétés savantes : qu'elles soient américaines ou européennes, **les sociétés savantes ont émis des recommandations précises :**

>>> **Au-delà d'un âge de 65 ans**, les patients doivent recevoir une prothèse biologique, sachant que la durée de vie de la prothèse dépasse à cet âge l'espérance de vie du patient.

>>> **Chez les patients de moins de 65 ans**, l'utilisation des bioprothèses est raisonnable chez les patients en rythme sinusal et la recommandation est double : le médecin doit parler au malade des risques de l'anticoagulation et de la réintervention ; il doit prendre en compte dans ses recommandations au patient le mode de vie de celui-ci.

Il est intéressant de noter à cet égard que les aspirations des patients les plus jeunes ont évolué. Au sacro-saint allongement à tout prix de la durée de vie, les malades préfèrent aujourd'hui la qualité de vie. Il est peu discutable que la qualité de vie des patients porteurs de bioprothèse est très supérieure à celle des patients porteurs de prothèses mécaniques. Silencieuses, les bioprothèses se font totalement oublier, d'autant plus que le patient ne connaît pas la contrainte de l'anti-coagulation. Cette observation explique que de nombreux patients préfèrent aujourd'hui le confort de la valve biologique.

**Un élément nouveau est apparu récemment : la réintervention après dysfonctionnement d'une valve biologique n'est plus synonyme d'opération chirurgicale.** L'avènement des prothèses implantables par voie percutanée change ainsi

### POINTS FORTS

- ↳ La durée de vie des patients porteurs d'une prothèse valvulaire mécanique ou biologique n'est pas, contrairement à des idées reçues, différente. En revanche, la prothèse biologique sait se faire oublier alors que le bruit de la valve et la nécessité de l'anticoagulation sont présents en permanence.
- ↳ Des progrès considérables ont été réalisés au cours des vingt dernières années dans la préparation des prothèses biologiques, qui assurent de meilleures performances hémodynamiques et une plus grande durée de bon fonctionnement.
- ↳ La crainte de la réopération en cas de dysfonction d'une prothèse biologique ne doit pas être excessive : le risque de la réintervention est désormais faible, le développement des prothèses implantables par voie percutanée est très rapide.
- ↳ L'anticoagulation efficace requise par les prothèses mécanique est une contrainte quotidienne qui altère la qualité de vie des patients et comporte un risque réel d'hémorragie, notamment après 65 ans.

le raisonnement lors du choix de la première prothèse. Il y a tout lieu de penser que les progrès très rapides observés au cours des cinq dernières années vont s'amplifier et que dans les dix ans qui viennent ce nouveau concept de la valve dans la valve sera largement validé.

### Conclusion

L'avenir est indiscutablement aux valves biologiques. Les observations scientifiques faites jusqu'à ce jour, qui donnent un certain avantage aux bioprothèses, l'évolution de la demande des malades pour plus de confort, les perspectives de développement des valves transcathéter concourent à amplifier la tendance actuelle.

### Bibliographie

1. HAMMERMEISTER MK, SETHI GK, HENDERSON WG *et al.* Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol*, 2000 ; 36, 1152-1158.
2. RUEL M, CHAN V, BEDART P *et al.* Very long term survival implications of heart valve replacement with tissue vs mechanical prosthesis in adults < 60 years of age. *Circulation*, 2007, 116 (11 suppl) 1294-1300.
3. 2008 Focused update incorporated into ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with heart valvular heart disease. *J Am J Cardiol*, 2008 ; 52 : 1-142.

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

# L'aspirine en prévention cardiovasculaire primaire

**RÉSUMÉ :** L'aspirine et/ou le clopidogrel doi(ven)t être proposé(s) en prévention secondaire des maladies cardiovasculaires, c'est-à-dire chez les patients ayant eu un événement cardiovasculaire aigu et/ou une angioplastie coronaire avec ou sans stent.

En dehors de la prévention cardiovasculaire secondaire, le rapport bénéfice-risque de l'aspirine n'est pas suffisamment clarifié pour permettre son utilisation, y compris chez les diabétiques.

Des études sont en cours pour évaluer contre placebo le bénéfice de l'aspirine en prévention primaire chez les diabétiques (études ASCEND et ACCEPT-D). Dans l'attente de leurs résultats, le bénéfice clinique net d'un antiagrégant plaquettaire en prévention primaire, y compris chez les diabétiques, est à considérer comme non connu et non validé.



→ F. DIEVART  
Clinique Villette,  
DUNKERQUE.

**L**es événements cardiovasculaires ischémiques aigus (syndromes coronaires aigus, une part importante des accidents vasculaires cérébraux ischémiques, occlusions artérielles périphériques...) sont la conséquence de la formation et/ou de la migration d'un thrombus. La reconnaissance de ce mécanisme a conduit à évaluer des stratégies permettant de réduire le risque de formation du thrombus.

Parmi ces stratégies, l'aspirine a été largement évaluée. Son rapport bénéfice-risque favorable en prévention cardiovasculaire secondaire a été établi par de nombreux essais thérapeutiques et plusieurs méta-analyses.

En prévention cardiovasculaire primaire, le bénéfice clinique net de l'aspirine n'est pas parfaitement établi. Son utilisation est ainsi à l'origine d'une controverse [1, 2] et, en France, ne donne pas droit au remboursement par la Sécurité sociale en prévention cardiovasculaire primaire, y compris chez les diabétiques.

## L'évaluation de l'aspirine en prévention cardiovasculaire primaire

### 1. Les études

L'effet clinique de l'aspirine en prévention cardiovasculaire primaire a été évalué dans 6 grands essais thérapeutiques contrôlés ayant servi de support à de nombreuses méta-analyses et à des recommandations de pratique. Ces 6 études sont les *British Doctors' Trial*, *Physicians' Health Study* (PHS), *Thrombosis Prevention Trial* (TPT), *Hypertension Optimal Treatment study* (HOT), *Primary Prevention Project* (PPP) et la *Women's Health Study* (WHS). Ces 6 essais ont inclus 47 293 patients traités par aspirine et 45 580 patients n'ayant pas eu d'aspirine (**tableau 1**) [3-6].

Depuis la publication de ces études et de leurs méta-analyses, quelques nouveaux essais thérapeutiques ont augmenté la quantité d'information disponible sur l'aspirine en prévention primaire, notamment chez le diabétique (étude

# REVUES GÉNÉRALES

## Risque cardiovasculaire

Etudes	British doctors	PHS	TPT	HOT	PPT	WHS
Dates d'inclusion	Nov 1978- nov 1979	Aout 1981- avril 1984	Fév 1989- mai 1994	Oct 1992- mai 1994	Juin 1993- avril 1998	Sept 1992- mai 1995
Pays	GB	USA	GB	Europe, Amérique du nord et du sud, Asie	Italie	USA
Année de publication	1988	1988	1998	1998	2001	2005
Nombre de patients	5 139	22 071	5 085	18 790	4 495	39 876
Durée moyenne (ans)	5,6	5,0	6,7	3,8	3,7	10,0
Population cible	Médecins, hommes	Médecins, hommes	Hommes avec des facteurs de risque CV	Hommes ou femmes avec une PAD entre 100 et 115 mmHG	Hommes ou femmes avec au moins 1 facteur de risque CV	Professionnels de santé, femmes
Age à l'inclusion (ans)	19-90	45-73	45-69	50-80	45-94	≥ 45
Dose d'aspirine	500 mg/j	325 mg 1j/2	75 mg/j	75 mg/j	100 mg/j	100 mg 1j/2
Plan factoriel	Non	Bêta-carotène	AVK	Pression artérielle cible	Vitamine E	Vitamine E
Groupe placebo contrôle	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Oui

**TABLEAU I :** Caractéristiques principales des 6 études ayant évalué l'aspirine en prévention cardiovasculaire primaire.

JPAD ayant inclus 2 539 patients [7], chez l'artérite asymptotique (étude AAA ayant inclus 3 350 patients [8] et chez le diabétique ayant une artérite asymptotique (étude POPPAD ayant inclus 1 270 patients [9]). Ces trois études n'ont pas montré de bénéfice clinique net de l'aspirine dans ces trois types de populations.

### 2. Les méta-analyses

Les 6 études principales, dont la dernière est parue en 2005, ont conduit à de nombreuses méta-analyses. La première est parue en 2006 [3] et la dernière en 2009 dans le *Lancet* sous l'égide de l'*Antithrombotic Trialists' ATT Collaboration* [6]. Chaque méta-analyse a apporté des informations nouvelles.

La première méta-analyse (**tableau II**) n'avait évalué que le bénéfice clinique relatif de l'aspirine en termes de prévention des événements coronaires [3]. Elle a montré que l'aspirine permet

une réduction significative du risque de 23 % de l'ensemble des événements coronaires, une réduction significative du risque de 25 % des infarctus du myocarde non fatals, et une réduction significative du risque de 15 % des événements cardiovasculaires totaux sans réduction significative du risque d'AVC, de la mortalité cardiovasculaire ou de la mortalité totale.

Les résultats favorables de cette méta-analyse ont depuis été nuancés par plusieurs autres indiquant que l'effet clinique de l'aspirine est :

- potentiellement différent chez l'homme et chez la femme, avec une réduction du risque d'infarctus du myocarde (de 32 % en valeur relative) mais pas du risque d'AVC chez l'homme et une réduction du risque d'AVC (de 17 % en valeur relative) mais pas du risque d'infarctus du myocarde chez la femme [4],
- contre-balancé par le risque d'hémorragies majeures, voire fatales, induites par le traitement. Ainsi, en 2009, la

méta-analyse de ces six essais, parue dans le *Lancet*, a conclu qu'en “*prévention primaire sans antécédent de maladie cardiovasculaire, l'aspirine a un bénéfice clinique net incertain car la réduction des événements occlusifs est contre-balancée par l'augmentation des hémorragies majeures*” [6].

### 3. Les recommandations

Ces résultats ont conduit à des recommandations assez différentes selon les sociétés savantes et de ce fait controversées [2]. Une des plus récentes recommandations a tenté de faire une synthèse des données disponibles en proposant un schéma assez complexe de décision [10]. En effet, en 2009, aux USA, l'*U.S. Preventive Services Task Force* proposait de prescrire de l'aspirine en prévention primaire après avoir évalué pour chaque patient la balance bénéfice-risque du traitement en prenant en compte l'âge, le sexe, le risque cardiovasculaire absolu, le type d'événements ischémiques

Critère	Risque relatif	IC 95 %	Valeur de p	Valeur de p pour l'hétérogénéité
Tous événements coronaires	0,772	0,70-0,86	0,001	0,011
IDM non fatals	0,755	0,67-0,85	0,001	0,004
Événements CV totaux	0,852	0,79-0,92	0,001	0,250
AVC	0,945	0,84-1,06	0,336	0,116
Mortalité CV	0,893	0,2-1,10	0,293	0,603
Mortalité toute cause	0,935	0,87-1,00	0,071	0,893

**TABEAU II :** Résultats de la méta-analyse de 6 essais de prévention primaire cardiovasculaire ayant évalué l'aspirine.

évitables et le risque hémorragique du patient. Ces recommandations sont arrivées à une synthèse dont le résumé est :  
 – d'encourager la prescription d'aspirine chez les hommes de 45 à 79 ans quand le bénéfice potentiel de réduction du risque d'infarctus est supérieur au risque potentiel d'augmentation d'hémorragie intestinale,  
 – d'encourager la prescription d'aspirine chez les femmes de 55 à 79 ans quand le bénéfice potentiel de réduction des AVC ischémiques est supérieur au risque potentiel d'augmentation d'hémorragie intestinale,  
 – de ne pas proposer d'aspirine au-delà de l'âge de 80 ans car l'évaluation de cette molécule dans cette classe d'âge est insuffisante,  
 – de ne pas proposer d'aspirine chez les femmes de moins de 55 ans et chez les hommes de moins de 45 ans.

### Les populations cibles potentielles de l'aspirine en prévention cardiovasculaire primaire

#### 1. Les modèles

Le bénéfice clinique net de l'aspirine est affirmé en prévention cardiovasculaire secondaire, c'est-à-dire chez les patients ayant une maladie athéromateuse symptomatique. Cet effet a été quantifié par les méta-analyses successives du groupe d'Oxford, dont la dernière est parue en

2002 [11]. Cette méta-analyse a permis de juger du nombre d'événements ischémiques évités et du nombre d'hémorragies induites selon la situation clinique mais n'était toutefois pas spécifique à l'aspirine, et a inclus des études ayant évalué divers anti-agrégants plaquetaires. Elle concluait qu'en prévention secondaire, le nombre de nouveaux événements ischémiques évités est nettement supérieur au nombre d'événements hémorragiques graves induits lors de l'utilisation d'un antiagrégant plaquettaire. Ainsi, le bénéfice clinique net (nombre d'événements ischémiques évités duquel est soustrait le nombre d'événements hémorragiques induits) est, pour 1 000 patients traités pendant deux ans, de 36 en cas d'antécédent d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral.

Dès lors que ce bénéfice s'applique à des patients de haut risque cardiovasculaire, parce qu'en prévention secondaire, il a été supposé qu'il pouvait être reproductible chez des patients de risque cardiovasculaire équivalent, mais en prévention primaire, voire chez des patients ayant une lésion athéromateuse asymptomatique. Ce modèle théorique est celui du continuum des maladies cardiovasculaires allant du patient à bas risque, car sans facteur de risque cardiovasculaire, jusqu'au patient de prévention secondaire. Il est ainsi fait l'hypothèse qu'à la frontière entre prévention primaire et secondaire existe un groupe de patients,

parfois qualifié de patients en prévention primo-secondaire, dont le niveau de risque est similaire, et ce du fait de l'importance de leurs facteurs de risque et/ou de la présence d'un diabète et/ou de la présence de lésions athéromateuses asymptomatiques, détectées par des examens d'imagerie.

Il a été envisagé que ces patients devaient avoir un bénéfice clinique net à recevoir de l'aspirine selon l'hypothèse que le bénéfice relatif de l'aspirine est constant et que son risque relatif l'est aussi. Ainsi, plus le risque ischémique absolu d'un patient augmente, plus le bénéfice absolu du traitement l'emportera sur le risque absolu d'événements hémorragiques. Ainsi, par exemple, la prescription d'aspirine a été recommandée par plusieurs sociétés expertes pour la prise en charge du diabète [12, 13] et est de pratique courante chez les patients ayant des lésions d'athérome asymptomatiques.

#### 2. L'épreuve des faits

##### ● Les patients à risque cardiovasculaire élevé

Rien n'a prouvé que plus le risque cardiovasculaire d'un patient en prévention primaire est élevé, plus la probabilité d'un bénéfice de l'aspirine existe. En premier lieu, le bénéfice relatif de l'aspirine n'augmente pas avec le niveau de risque comme l'a montré l'analyse en sous-groupe conduite dans l'étude WHS en fonction de la présence de facteurs de risque cardiovasculaire (**tableau III**) [14]. Vis-à-vis du risque d'AVC, dans cette population féminine, la réduction relative du risque est identique quel que soit le niveau de risque, et n'est jamais significative et, curieusement, chez les patientes de plus haut risque, il semble y avoir une augmentation du risque d'infarctus avec l'aspirine, cet effet n'étant pas significatif toutefois.

Il est cependant postulé que si le bénéfice relatif n'augmente pas avec le niveau

## REVUES GÉNÉRALES

# Risque cardiovasculaire

Nombre de facteurs de risque	Incidence annuelle des AVC dans le groupe placebo	Incidence annuelle des événements coronariens dans le groupe placebo	Effets de l'aspirine sur le risque d'infarctus du myocarde		Effets de l'aspirine sur le risque d'accidents vasculaires cérébraux	
			Risque relatif (IC 95 %)	Valeur de p	Risque relatif (IC 95 %)	Valeur de p
0 facteur de risque (n = 16 399)	0,064 %	0,035	0,90 (0,53-1,53)	0,70	0,86 (0,58-1,28)	0,46
1 facteur de risque (n = 13 291)	0,12 %	0,091	0,94 (0,65-1,34)	0,73	0,88 (0,64-1,20)	0,42
2 facteurs de risque (n = 6 860)	0,23 %	0,16	0,94 (0,64-1,36)	0,73	0,70 (0,50-0,98)	0,04
≥ 3 facteurs de risque (n = 2 428)	0,37 %	0,32	1,30 (0,86-1,98)	0,21	0,83 (0,54-1,28)	0,40

**TABEAU III :** Effets de l'aspirine sur le risque d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux dans l'étude WHS dans une analyse en sous-groupe en fonction du nombre de facteurs de risque à l'inclusion et de l'incidence annuelle des AVC et des infarctus du myocarde (incidence calculée en postulant que le nombre de patientes dans le groupe placebo était égal à la moitié des patientes comprises dans chaque sous-groupe considéré).

de risque, à bénéfice relatif constant, le bénéfice absolu augmentera avec le niveau de risque absolu. En effet, si un traitement diminue, en valeur relative, le risque d'infarctus du myocarde de 10 % et augmente de 50 %, en valeur relative, le risque d'hémorragie grave, si le risque absolu d'hémorragie grave est constant et est de 1 % à 10 ans et si le risque cardiovasculaire absolu est de 20 % à 10 ans, traiter 1000 personnes pendant 10 ans évitera 20 infarctus du myocarde au prix de 5 hémorragies graves (bénéfice clinique net: 15 événements majeurs évités) et, si le risque cardiovasculaire absolu est de 1 % à 10 ans, traiter 1000 personnes pendant 10 ans évitera 1 infarctus du myocarde et induira 5 hémorragies graves.

Ce modèle comporte deux limites importantes :

– la première est que le bénéfice de l'aspirine n'est pas parfaitement affirmé en prévention primaire, notamment en termes de type d'événements évités selon le type de patient [4], le modèle du bénéfice reste théorique justifiant alors de recourir à des algorithmes de prévision non validés et différents pour l'homme et la femme [10]. Ainsi, chez le diabétique, si le risque cardiovasculaire

absolu est élevé, l'existence d'une résistance à l'aspirine plus fréquente chez ces patients rend compte que le bénéfice n'est potentiellement pas modélisable sur ce schéma simple,

– la seconde limite est que les critères de haut risque ischémique sont souvent les mêmes que ceux de haut risque hémorragique. Le risque hémorragique n'est donc pas une valeur constante et pourrait être proportionnel au risque ischémique. C'est ce que montre une analyse complémentaire de la méta-analyse du *Lancet* de 2009 (**tableau IV**) [6].

L'exemple du tabac illustre à lui seul les deux limites de ce raisonnement. En effet, la méta-analyse du *Lancet* a montré que le tabac est associé à une augmentation du risque d'événement ischémique coronaire et cérébral **ET** du risque d'hémorragie intra- et extracrânienne, ne permettant donc pas de juger du bénéfice clinique net prévisible chez un fumeur. Mais, plus encore, dans ce travail, l'analyse en sous-groupe des six études de prévention primaire n'a montré aucun bénéfice cardiovasculaire de l'aspirine chez les fumeurs (1035 événements

Variable	Événements coronaires majeurs	AVC ischémique probable	AVC hémorragique	Hémorragie extra-crânienne majeure
Age, pour chaque augmentation d'une décennie	1,84	2,46	1,59	2,15
Homme	2,43	1,44	1,11	1,99
Diabète	2,66	2,06	1,74	1,55
Tabagisme en cours	2,05	2,00	2,18	1,56
Pression artérielle moyenne, pour chaque augmentation de 20 mmHg	1,73	2,00	2,18	1,32

**TABEAU IV :** Risque relatif d'événements ischémiques et hémorragiques pour diverses variables chez des patients sans antécédents de maladie cardiovasculaire dans les essais ayant évalué l'aspirine en prévention cardiovasculaire primaire.

enregistrés chez les fumeurs des groupes aspirine et contrôle; risque relatif: 1,00; IC 95 % : 0,84-1,18). Le modèle théorique s'efface-t-il dès qu'il y a tabagisme actif? Et ce quel que soit le niveau de risque, avec ou sans diabète?

Il est donc possible que dans les sous-groupes de patients ayant le risque cardiovasculaire le plus élevé, un bénéfice potentiel du traitement soit annulé par un surrisque hémorragique effectif, rendant la balance bénéfice-risque non favorable. Il est aussi possible que chez certains patients (les fumeurs?) il n'y ait pas de bénéfice de l'aspirine... dès lors, quel algorithme construire pour juger de la balance bénéfice-risque?

#### ● **Les diabétiques en prévention cardiovasculaire primaire**

Dans ce débat, le cas du diabétique de type 2 est particulièrement controversé. A partir de l'analyse sélective d'une seule étude et du modèle théorique cité plus haut, plusieurs recommandations de sociétés expertes ont proposé l'aspirine en prévention primaire chez le diabétique de type 2.

L'analyse isolée de l'étude HOT a en effet suggéré que l'aspirine pourrait être bénéfique en prévention primaire chez les diabétiques. Dans cette étude, dans laquelle 18 790 patients avaient été inclus, l'analyse de l'effet du traitement dans le sous-groupe des 1 501 diabétiques (soit 8 % des patients) a en effet montré une réduction de 51 % des événements cardiovasculaires (contre une réduction du risque de 19 % pour l'ensemble de la population) et aucune augmentation du risque d'AVC hémorragique.

Dans les recommandations françaises de 2006 [12] pour la prise en charge du diabète, il a donc été écrit: "*L'administration de faibles doses d'aspirine (75 mg à 300 mg) est recommandée chez le diabétique à haut risque cardiovasculaire en prévention primaire (grade B) en asso-*

*ciation au traitement hypolipémiant*". Elle est notamment recommandée chez les diabétiques jugée en situation d'équivalence de prévention secondaire, c'est-à-dire chez les patients ayant un risque > 20 % de faire un événement coronarien dans les 10 ans (risque calculé à partir d'une équation de risque).

Dans les recommandations nord-américaines de l'*American Diabetes Association* (ADA) de 2007 [13], il est proposé d'utiliser l'aspirine (entre 75 et 162 mg/j) chez:

- les diabétiques de type 2 ayant un risque cardiovasculaire élevé, incluant ceux ayant plus de 40 ans, ou qui ont des facteurs de risque cardiovasculaire associés (antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire, hypertension artérielle, tabagisme, dyslipidémie ou albuminurie),
- les diabétiques de type 1 à risque cardiovasculaire élevé, c'est-à-dire ceux ayant plus de 40 ans et ceux qui ont des facteurs de risque cardiovasculaire (antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire, hypertension artérielle, tabagisme, dyslipidémie ou albuminurie).

Pour l'ADA, il est aussi proposé que l'aspirine puisse être envisagée chez les patients âgés de 30 à 40 ans, particulièrement en présence d'autres facteurs de risque cardiovasculaire.

Dans ce texte, il est indiqué que les autres antiagrégants plaquettaires peuvent être une alternative raisonnable chez les patients à haut risque ayant une allergie à l'aspirine, une tendance hémorragique, recevant des anticoagulants, une hémorragie gastro-intestinale récente, et une pathologie hépatique active et qui ne sont pas des candidats au traitement par aspirine.

Plusieurs articles parus entre 2008 et 2010 ont critiqué ces diverses recommandations et plusieurs essais thérapeutiques et méta-analyses parues ces mêmes années les ont remises en

question, incitant à réfléchir sur leur pertinence. Ainsi, les études parues de 2008 à 2010 n'ont pas montré de bénéfice d'un antiagrégant plaquettaire, en l'occurrence l'aspirine, dans plusieurs situations cliniques de prévention primaire chez les diabétiques en prévention primaire, y compris chez ceux considérés comme à plus haut risque cardiovasculaire:

- l'étude JPAD ayant inclus 2 539 diabétiques en prévention primaire n'a pas mis en évidence de réduction du risque d'événements cardiovasculaires sous aspirine (p = 0,16) au terme de 4,4 ans de suivi moyen [7],
- l'étude POPAPAD ayant inclus 1 270 diabétiques ayant une artérite asymptomatique n'a pas mis en évidence de bénéfice de l'aspirine (p = 0,98) au terme d'un suivi moyen de 6,7 ans [9],
- plus intrigant encore, dans une méta-analyse évaluant l'effet de l'aspirine chez 5 269 patients ayant une artérite inclus dans 18 essais thérapeutiques, il n'a pas été mis en évidence de bénéfice significatif en termes de réduction des décès cardiovasculaires, des infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux [15],
- enfin, dans la méta-analyse du *Lancet* parue en 2009 [6], l'effet de l'aspirine sur les événements ischémiques, dans les sous-groupes des diabétiques de l'ensemble des 6 études de référence, n'est pas significatif (370 événements colligés; risque relatif: 0,88; IC 95 % : 0,67-1,15).

Ainsi, il n'y a pas de preuve solide que l'aspirine apporte un bénéfice clinique net dans les situations dites de risque cardiovasculaire élevé, incluses dans le concept de continuum, et cela est valable en prévention primaire chez le diabétique, même s'il a une artérite. Par ailleurs, toutes ces études n'ont pas permis d'apprécier parfaitement le risque hémorragique induit par l'aspirine chez les diabétiques, ne permettant pas d'apprécier la balance bénéfice-risque dans cette situation clinique.

# REVUES GÉNÉRALES

## Risque cardiovasculaire

● **Les patients ayant une lésion athéromateuse asymptomatique, voire les artéritiques symptomatiques**

Il n'y a, à ce jour, pas d'essai thérapeutique contrôlé ayant démontré un bénéfice clinique net de l'aspirine chez des patients ayant une lésion athéromateuse asymptomatique. La prescription large d'aspirine chez ce type de patient repose donc sur la conviction d'un bénéfice et un faisceau d'arguments, mais sans preuve du bénéfice.

Plus encore, plusieurs études indiquent qu'il pourrait ne pas y avoir de bénéfice clinique de l'aspirine chez les patients ayant une artérite des membres inférieurs, même symptomatique. Ainsi, l'étude AAA ayant inclus 3 350 patients ayant une artérite asymptomatique des membres inférieurs n'a pas mis en évidence de bénéfice de l'aspirine au terme d'un suivi moyen de 8,2 ans [8]. Surtout, une méta-analyse des effets cliniques de l'aspirine, parue en 2009 et conduite spécifiquement à partir des études ayant inclus des artéritiques (n = 5 269) a montré que chez les patients ayant une artérite des membres inférieurs, l'aspirine (seule ou éventuellement associée au dipyridamole) n'a pas d'effet signi-

ficatif de prévention cardiovasculaire (520 patients ayant eu un événement; risque relatif: 0,88; IC 95 % : 0,76-1,04). Il a toutefois été mis en évidence une réduction significative du risque d'AVC non fatal (risque relatif: 0,66; IC 95 % : 0,47-0,94) mais sans effet significatif sur la mortalité toute cause, la mortalité cardiovasculaire, les infarctus du myocarde et les hémorragies majeures [15].

### Synthèse

Concernant la place de l'aspirine en prévention cardiovasculaire primaire, et notamment chez les patients à très haut risque et/ou les diabétiques de type 2, deux analyses sont possibles.

L'une est optimiste. Elle fait l'hypothèse que, s'il n'y a pas encore de bénéfice clinique net démontré de l'aspirine en prévention primaire, cela ne veut pas obligatoirement dire que ce bénéfice n'existe pas, notamment chez les diabétiques et les patients à haut risque. Les études ont peut-être manqué de puissance pour évaluer correctement le rapport bénéfice-risque de l'aspirine. En témoigne le fait que des essais thérapeutiques sont en cours pour mieux évaluer ce traite-

ment (**tableau V**): les études ASCEND devant inclure 10 000 diabétiques [16], ACCEPT-D devant inclure 5 170 diabétiques [17], ASPREE devant inclure 19 000 patients âgés de plus de 70 ans [18] et ARRIVE devant inclure 12 000 patients.

L'autre vision est plutôt pessimiste. Elle repose sur plusieurs observations :

- le concept de continuum n'est pas validé,
- le diabétique a une résistance à l'aspirine qui la rend peu ou pas efficace. Cela a conduit à envisager d'utiliser des posologies plus élevées d'aspirine chez les diabétiques pour vaincre cette résistance,
- plusieurs critères de haut risque ischémique sont les mêmes que ceux de haut risque hémorragique et le bénéfice clinique net de l'aspirine ne peut donc pas s'exprimer chez les patients à haut risque. Plus encore, il est possible que l'augmentation des posologies qui permettrait d'obtenir un bénéfice clinique majeure le risque hémorragique.

Le fait que le bénéfice clinique net de l'aspirine ne soit pas démontré en prévention primaire et notamment chez le diabétique, que le risque de ce traitement ne soit pas correctement quantifié, que

Etudes	Pays	Début	Nbre de patients	Type de patients	Dose d'aspirine	Suivi prévu	Critère évalué
ACCEPT D	Italie	Octobre 2007	5 170	Diabétiques de type 1 ou 2 recevant une statine et âgés de plus de 50 ans	100 mg	5 ans	Événements CV
ARRIVE	Allemagne, Italie, Espagne, Grande-Bretagne, USA	Septembre 2007	12 000	Hommes de plus de 50 ans avec 2 à 3 FdR CV et femmes de plus de 60 ans avec au moins 3 FdR CV	100 mg/j	5 ans	Événements CV
ASCEND	Grande-Bretagne	Mars 2005	10 000	Diabétiques de type 1 ou 2 âgés de plus de 40 ans	100 mg/j	5 ans	Événements CV
ASPREE	USA	Janvier 2010	19 000	Age supérieur à 70 ans	100 mg/j	5 ans	Événements CV, cancers, démence

**ACCEPT-D:** Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes.

**ARRIVE:** Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events.

**ASCEND:** A Study of Cardiovascular Events in Diabetes.

**ASPREE:** Aspirin in Reducing Events in the Elderly.

**TABEAU V:** Etudes en cours évaluant l'aspirine en prévention cardiovasculaire primaire.

des études spécifiquement conduites en prévention primaire, notamment chez les diabétiques, soient en cours, justifie que l'aspirine ne soit pas proposée en prévention primaire, y compris chez les diabétiques.

### Bibliographie

1. CLELAND JGF. For Debate: Preventing atherosclerotic events with aspirin. *BMJ*, 2002; 324; 103-105.
2. NICOLUCCI A, DE BERARDIS G, SACCO M *et al.* AHA/ADA vs ESC/EASD recommendations on aspirin as a primary prevention strategy in people with diabetes: how the same data generate divergent conclusions. *Eur Heart J*, 2007; 28: 1925-1927.
3. BARTOLUCCI AA, HOWARD G. Meta-analysis of data from the six primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol*, 2006; 98: 746-750.
4. BERGER JS, RONCAGLIONI MC, AVANZINI F *et al.* Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 2006; 295: 306-313.
5. WOLFF T, MILLER T, KO S. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: an update of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2009; 150: 405-410.
6. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 2009; 373: 1849-1860.
7. OGAWA H, NAKAYAMA M, MORIMOTO T *et al.* Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2008; 300: 2134-41. Erratum in: *JAMA*, 2009; 301: 1882.
8. FOWKES FGR, PRICE JF, STEWART MCW *et al.* Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trialists. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index. *JAMA*, 2010; 303: 841-848.

### POINTS FORTS

- ⇒ En 2011, il n'y a pas d'arguments solides garantissant que le rapport bénéfice-risque de l'aspirine en prévention primaire des maladies cardiovasculaires est favorable, et ce quel que soit le niveau de risque cardiovasculaire, y compris chez les diabétiques et les sujets ayant une lésion athéromateuse asymptomatique.
- ⇒ Si des recommandations proposent l'aspirine en prévention primaire chez certains types de patients, il n'y a pas de preuve d'un rapport bénéfice-risque favorable, ou elles utilisent des algorithmes de prédiction du rapport bénéfice-risque dont la validité n'est pas garantie et elles sont donc controversées.
- ⇒ En France, l'aspirine n'est pas autorisée au remboursement par la Sécurité sociale en prévention cardiovasculaire primaire.

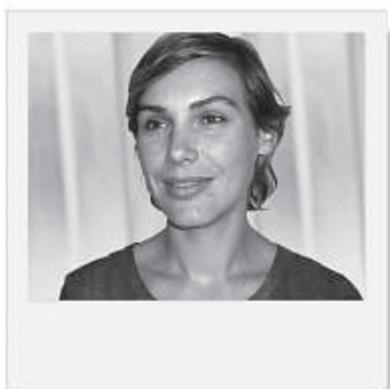
9. BELCH J, MACCUISE A, CAMPBELL I *et al.* The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*, 2008; 337: a1840.
10. U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*, 2009; 150: 396-404.
11. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, 2002; 324: 71-86.
12. HAS. Traitement médicamenteux du diabète de type 2. Diabète et métabolisme 2007, 1S1-103.
13. BUSE JB, GINSBERG HN, BAKRIS GL *et al.* American Heart Association; American Diabetes Association. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*, 2007; 115: 114-126.
14. RIDKER PM, COOK NR, LEE IM *et al.* A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*, 2005; 352: 1293-1304.
15. BERGER JS, KRANTZ MJ, KITTELSON JM *et al.* Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*, 2009; 301: 1909-19.
16. ASCEND Clinical Trial Unit. A Study of Cardiovascular Events in Diabetes (ASCEND) study. 2008. Disponible sur: <http://www.ctsu.ox.ac.uk/ascend/>
17. ACCEPT-D Study Group. Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D): design of a randomized study of the efficacy of low-dose aspirin in the prevention of cardiovascular events in subjects with diabetes mellitus treated with statins. *Trials*, 2007; 8: 21.
18. NELSON, MR, REID C. M, BEILIN LJ *et al.* Aspirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE) Study Group. Rationale for a trial of low-dose aspirin for the primary prevention of major adverse cardiovascular events and vascular dementia in the elderly: Aspirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE). *Drugs Aging*, 2003; 20: 897-903.

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

## REPÈRES PRATIQUES

### Insuffisance cardiaque

# Places respectives de l'éplérénone et du candésartan dans l'insuffisance cardiaque systolique paucisymptomatique ou NYHA II



→ **E. BERTHELOT-GARCIAS, D. LOGEART**  
Service de  
Cardiologie, Hôpital  
Lariboisière, PARIS.

**E**n accord avec les recommandations européennes 2008 et américaines 2009 sur l'insuffisance cardiaque (IC) chronique, tout patient ayant une FEVG  $\leq 40$  % doit être traité par un IEC et un bêtabloquant, à doses optimales, quelle que soit sa classe NYHA (recommandation de classe I, niveau d'évidence A).

### Qu'en est-il des ARA2 et des anti-aldostérones en 2011 ?

Les ARA2 peuvent être prescrits à la place des IEC en cas d'intolérance à ces derniers avec un bénéfice qui semble superposable au vu des résultats de l'étude CHARM-Alternative notamment (classe I, B). Les ARA2 sont également indiqués chez les patients restant symptomatiques, NYHA II à IV, malgré un traitement comprenant déjà un IEC et un bêtabloquant, sauf s'ils reçoivent déjà un anti-aldostérone (classe I, niveau de preuve B). A noter que ces recommandations distinguent l'effet sur les symptômes (classe I) de l'effet sur la mortalité (classe IIb).

Ces recommandations reposent sur les deux grands essais randomisés et contrôlés (Val-Heft et CHARM-Added) chez des patients NYHA II à IV. Dans Val-Heft, le traitement par valsartan diminuait le risque d'hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque ou de décès (HR : 0,87 ; IC 95 % : 0,77-0,97 ;  $p = 0,009$ ) (critère principal combiné associant décès, hospitalisation, arrêt cardiaque). Dans l'étude CHARM-Added, le candésartan diminuait à la fois le risque de décès d'origine cardiovasculaire (HR : 0,83 ; IC 95 % : 0,71-0,97 ;  $p = 0,021$ , critère principal) et le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR : 0,83 ; IC 95 % : 0,71-0,97 ;  $p = 0,018$ ). Ces deux études ont, par ailleurs, montré que les ARA2 amélioraient les symptômes et la qualité de vie. En revanche, l'association IEC-ARA2 n'a pas montré de bénéfice dans le post-IDM avec dysfonction VG (étude VALIANT), ni chez les patients atteints d'une maladie vasculaire patente ou d'un diabète sans insuffisance cardiaque (ONTARGET) et elle s'accompagnait d'un excès d'effets secondaires. Enfin, les ARA2 sont contre-indiqués en cas d'hyperkaliémie  $> 5$  mmol/L, d'insuffisance rénale sévère avec clairance de la créatinine  $< 30$  mL/min, de grossesse ou d'hypersensibilité à l'un des constituants.

Les anti-aldostérones sont actuellement indiqués chez les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère avec FEVG  $< 35$  % NYHA III ou IV (classe I, niveau de preuve B), en l'absence d'hyperkaliémie ( $K^+ > 5,0$  mmol/L), d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine  $< 50$  mL/min) ou d'insuffisance hépatique sévère (classe *Child-Pugh* C). L'étude RALES (spironolactone à la dose de 25-50 mg/j *versus* placebo) a montré chez ces patients une diminution importante et très significative du risque relatif de décès de 30 % et de 35 % du risque d'hospitalisation, deux ans après l'instauration du traitement par la spironolactone prescrite chez des patients recevant déjà des diurétiques, des IEC et/ou de la digoxine. Il faut noter que le taux de

prescription des bêtabloquants était plus faible que dans les études plus récentes.

L'effet bénéfique des antialdostérones a été étendu au post-infarctus avec dysfonction VG (FEVG < 40 %) après les résultats de l'essai randomisé contrôlé EPHESUS, qui montrait un effet bénéfique de l'éplérénone à la dose cible de 50 mg/j (indication de classe I, B). Fin 2010, les résultats de l'étude EMPHASIS ont encore élargi la place des antialdostérones en évaluant l'effet de l'éplérénone en sus d'un traitement IEC et bêtabloquant chez des patients paucisymptomatiques ou NYHA II seulement (avec toutefois une FEVG très abaissée < 30 %), hospitalisés dans les 6 mois précédents ou ayant un BNP > 250 pg/mL ou NT-pro-BNP ≥ 500 pg/mL. Les patients ayant une insuffisance rénale importante (eGFR < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) et/ou une kaliémie > 5,0 mmol/L étaient exclus.

Dans cette étude, l'éplérénone, à la dose de 50 mg/j, a réduit de 37 % le risque de décès cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR: 0,63, IC 95 % : 0,54-0,74 ; p < 0,001 ; critère principal), avec une différence apparaissant dès les premiers mois et se majorant jusque la fin de l'observation (essai stoppé prématurément à 21 mois de suivi moyen en raison de l'efficacité de l'éplérénone). Le risque de décès toute cause était également réduit de 24 %.

Enfin, un bénéfice était observé sur l'ensemble des critères secondaires ayant un taux d'événements suffisamment important, comme les hospitalisations toutes causes (-24 %) ou pour IC (-42 %), et le bénéfice était remarquablement homogène dans tous les sous-groupes. Il a néanmoins été noté un excès d'hyperkaliémie (8 % vs 3,7 % dans le groupe placebo), mais sans excès d'interruption de protocole.

Alors qu'il s'agit de faibles doses dont les effets sur la diurèse ou la pression artérielle sont souvent considérés comme neutres ou marginaux, une diminution de la PA systolique de 2,5 mmHg (0,3 mmHg sous placebo ; p < 0,001) a été observée, et elle pourrait avoir une part dans le bénéfice observé.

### Les critères du choix

Chez les patients insuffisants cardiaques systoliques paucisymptomatiques, on peut donc choisir entre une association IEC-ARA2 ou IEC-antialdostérone, avec un bon niveau de preuve concernant le bénéfice attendu dans les deux cas, et en surveillant rigoureusement la kalié-

mie et la fonction rénale. La question porte donc sur le choix entre ARA2 et antialdostérones en association à la bithérapie IEC-bêtabloquant puisque la quadrithérapie est déconseillée car non testée et potentiellement à haut risque d'effets secondaires. A noter qu'il n'y a jamais eu de comparaison directe ARA2 *versus* antialdostérone en association à un IEC.

### Les arguments de ce choix sont :

>>> L'efficacité de la soludactone ou de l'éplérénone semble supérieure à celle du candésartan, notamment sur la mortalité, encore que les populations étudiées ne soient pas strictement identiques (plus sévères dans les essais avec les anti-aldostérones, ce qui a pu amplifier un peu le bénéfice).

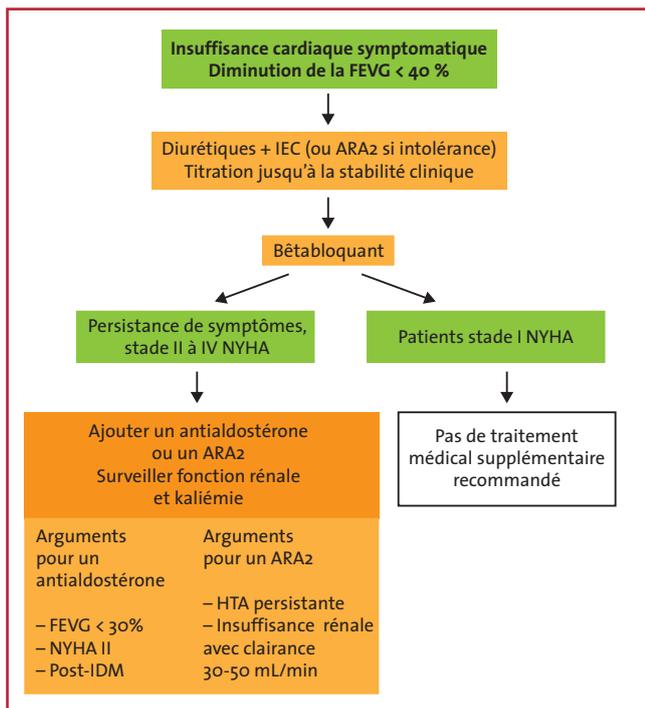
>>> Les restrictions d'usage sont plus contraignantes avec les anti-aldostérones qui sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance entre 30 et 50 mL/min). De plus, dans un registre canadien publié après RALES, les auteurs rapportaient un excès d'hospitalisation et même de mortalité dues aux hyperkaliémies, suite à l'augmentation de l'utilisation des antialdostérones après la publication de RALES. Dans EMPHASIS, le seul effet secondaire notable de l'éplérénone était aussi l'hyperkaliémie (8,0 % vs 3,7 % sous placebo), sans complication mortelle, mais il s'agissait d'une population très sélectionnée et surveillée. A noter que l'éplérénone ne donnait pas plus de gynécomastie que le placebo. La tolérance des ARA2 semble un peu meilleure sur la kaliémie, mais comporte une augmentation du risque d'hypotension et d'insuffisance rénale en cas d'association aux IEC. Les causes d'arrêt du traitement par ARA2 dans CHARM-Added étaient également significativement plus élevées par rapport au placebo : 3,5 % pour hypotension, 6,2 % pour insuffisance rénale aiguë et 2,2 % pour hyperkaliémie.

>>> Dans les deux cas, la surveillance comporte la réalisation d'un ionogramme sanguin et d'une créatininémie avant la mise sous traitement, puis une semaine après le début du traitement par antialdostérones ou ARA2, et après chaque augmentation de doses. Les élévations de la créatininémie et/ou de la kaliémie dans ces associations sont fréquentes et ne doivent pas toujours faire arrêter le traitement, sauf en cas d'élévation menaçante.

**La balance penche donc en faveur d'une plus grande place pour les antialdostérones chez la majorité des IC NYHA III et IV et probablement NYHA II dorénavant. Le candésartan peut garder la préférence dans certaines situations : patients restant hypertendus et/ou très congestifs, clai-**

# REPÈRES PRATIQUES

## Insuffisance cardiaque



Algorithme de traitement pour les patients avec insuffisance cardiaque systolique symptomatique selon les recommandations ESC 2008.

**rance de la créatinine entre 30 et 50 mL/min, en sachant que la surveillance biologique devra être alors rigoureuse.**

Dans la pratique, le très récent registre européen sur l'IC (HF Pilot, 2010) montre que 27 % des patients sont traités par ARA2, et 43,7 % par antialdostérone. Parmi les

ARA2, le candésartan est le plus prescrit (34,7 %), avec des doses cibles (32 mg/j) atteintes chez seulement 37,3 % des patients. Pour les antialdostérone, la spironolactone reste la plus prescrite (59,7 %) avec seulement 22,2 % des patients traités à la dose cible (50 mg/j).

### Bibliographie

DICKSTEIN K, COHEN-SOLAL A, FILIPPATOS G *et al.* ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, 2008; 10: 933-989.

McMURRAY JJ, OSTERGREN J, SWEDBERG K *et al.* CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*, 2003; 362: 767-771.

COHN JN, TOGNONI G *et al.* Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2001; 345: 1667-1675.

ZANNAD F, Mc MURRAY JJ, KRUM H *et al.* EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*, 2011; 364: 11-21.

MAGGIONI AP, DAHLSTROM U, FILIPPATOS G *et al.* Heart Failure Association of ESC (HFA). EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*, 2010; 12: 1076-1084.

JUURLINK DN, MAMDANI MM, LEE DS *et al.* Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med*, 2004; 351: 543-551.

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

### Cathéter Thermocool SmartTouch de Biosense Webster

On estime que 1 à 2 % de la population mondiale souffre de fibrillation auriculaire (FA), soit 4 à 6 millions de personnes en Europe, avec des conséquences non négligeables, en termes de comorbidités et de mortalité. Les procédures d'ablation ont été reconnues par l'European Society of Cardiology comme l'une des options, en deuxième intention, du traitement de la FA.

L'utilisation du cathéter Thermocool SmartTouch permet de limiter les risques de perforation du myocarde et augmente l'efficacité en termes d'isolation des veines pulmonaires en apportant un indicateur supplémentaire par la mesure de la force de contact appliquée à l'extrémité du cathéter ainsi que l'orientation de la force vers le tissu cible. Ces informations sont affichées sous forme de graphiques sur le système de cartographie et de navigation électro-anatomique Carto 3. Ce cathéter constitue ainsi la seule solution totalement intégrée disponible sur le marché de l'électrophysiologie, qui associe la mesure de la force de contact, l'indication de la direction de l'extrémité du cathéter, la cartographie 3D et la navigation.

Biosense Webster a obtenu récemment le marquage CE du cathéter Thermocool SmartTouch. A ce jour, dans l'Union Européenne, plus de 400 procédures d'ablation par radiofréquence ont pu être effectuées avec succès à l'aide de ce cathéter avec capteur de force de contact.

## REPÈRES PRATIQUES

### Insuffisance coronaire

# Valeur pronostique de l'épreuve d'effort



→ **H. DOUARD**  
Hôpital Cardiologique  
du Haut Lévêque,  
PESSAC.

**D**émontrer l'ischémie, rechercher une viabilité, quantifier une sténose... Voilà des concepts modernes mais artificiels ou imparfaits qui contrastent avec la détermination de la simple capacité d'effort, traduction objective de la gêne fonctionnelle, ou à l'inverse de la bonne tolérance d'une pathologie. Qui plus est, cette détermination possède également une valeur pronostique tant chez le sujet sain que chez le cardiaque dans bien des pathologies.

En effet, si en termes de quantification et de localisation de l'ischémie myocardique les tests d'effort sont incontestablement supplantés par l'imagerie plus récente (scintigraphie, échocardiographie et maintenant IRM), **la mesure objective de la performance réalisée demeure un élément pronostique capital, sans doute sous-utilisé.** On en tient probablement insuffisamment compte dans la décision de revascularisation dans l'angor stable ou l'ischémie myocardique silencieuse, alors qu'elle objective précisément la gêne fonctionnelle (ou son absence) des patients coronariens et qu'elle prédit également le risque de mortalité globale et cardiovasculaire associé.

Ces dernières années s'est développé un intérêt croissant pour l'utilisation des tests d'effort en tant qu'outil d'évaluation objectif des changements de mode de vie, des traitements

médicamenteux, chirurgicaux, ou encore des innovations thérapeutiques instrumentales. Ces évaluations impliquent une reproductibilité des méthodes de mesure, que ce soit sur la performance ou la détermination de  $VO_2$ ; ainsi, une variation de moins de 10 % entre deux évaluations est généralement requise pour une inclusion dans un protocole d'évaluation. Une méthodologie stricte permet d'augmenter cette reproductibilité; il faut, par exemple, tenir compte de performances plus élevées dans l'après-midi que dans la matinée, respecter la réalisation des tests à distance des repas qui influent sur la consommation en  $O_2$ , etc.

La valeur prédictive de la mesure d'une capacité d'effort est plus puissante que les questionnaires d'évaluation de l'activité physique en termes pronostiques cardiovasculaires, avec des rapports de risque atteignant de 4 à 9 entre les catégories les moins et les plus performantes; si la détermination à large échelle des capacités d'effort n'est pas justifiée en termes de coût-bénéfice, elle reste individuellement un moyen de sensibilisation et d'incitation à des changements de mode de vie.

### Capacité d'effort et pronostic dans les populations tout-venant

Cette valeur prédictive de la capacité d'effort sur la mortalité globale et cardiovasculaire dépasse en fait largement le seul domaine de la maladie coronaire. Depuis plus de 40 ans, de nombreuses études épidémiologiques (ACLS, *Finnish twin study*, *St James Women Take Heart Project*, *Health Professionals' Follow up Study*, *Lipid Reseach Clinics Reseach Prevalence Study*, *Cooper Center Longitudinal Study*...) ont validé son excellente valeur prédictive, qu'elle soit exprimée en watts, en capacité aérobie maximale ( $VO_2$  mesuré ou estimé) ou en Mets (1 Met = 3,5 mL/kg/min). Cette prédiction concerne autant les populations "tout-venant" que les sujets réalisant une évaluation ergométrique motivée par des symptômes suspects, ou dans l'évaluation de cohortes ayant une prévalence élevée de pathologie cardiovasculaire.

# REPÈRES PRATIQUES

## Insuffisance coronaire

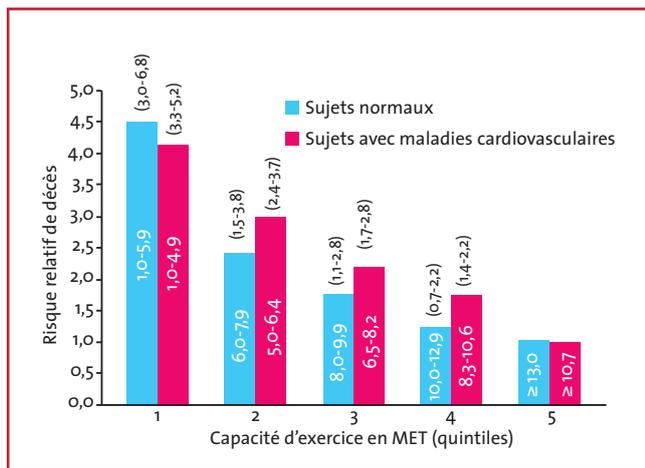


FIG 1: Risque relatif de mortalité selon la capacité d'effort chez des sujets normaux et cardiaques.

L'une des études les plus récentes dans ce domaine a été publiée par Kokkinos [1] chez 16 000 hommes âgés en moyenne de 60 ans, atteints ou non de cardiopathie, population de vétérans résidant en Californie et à Washington entre les années 1988 et 2008. La cohorte a été classée comme souvent en quintiles suivant la capacité d'effort réalisée. Dans cette large série, le risque de mortalité diminue de 13 % dès que l'équivalent métabolique exprimant la performance réalisée augmente d'une unité. Dans une autre série ne comportant que des femmes (73 000 sujets âgés de 50 à 79 ans) apparemment indemnes de pathologie cardiovasculaire, le risque relatif d'événement coronarien dans les quintiles exprimant la capacité d'effort était respectivement de 1, 0,73, 0,69, 0,68 et 0,47 pour le groupe le plus performant. Qui plus est, la valeur prédictive de cette capacité d'effort reste très significative après ajustement sur les facteurs de risque présents [2]. C'est ce qu'avait déjà souligné J. Myers [3] la même année dans une large population (fig. 1).

Plusieurs études se sont également intéressées à des sujets ayant réalisé des épreuves d'effort à intervalles réguliers, soulignant l'intérêt de la pratique régulière d'une activité

physique pour favoriser l'augmentation de la capacité d'effort et améliorer le pronostic. Ainsi, Schnohr [4] a fait réaliser deux tests d'effort à 5 ans d'intervalle à 7 000 sujets sains âgés de 20 à 79 ans. Les sujets ayant poursuivi ou repris une activité physique régulière entre les deux tests ont un risque relatif de 0,71 et de 0,65 par rapport aux sujets restés sédentaires.

C'est sans doute dans les tranches d'âge les plus élevées que la valeur pronostique du test est la meilleure. Ainsi, dans l'étude de Stessman [4], la mortalité entre actifs et sédentaires est radicalement différente, même après correction sur les facteurs de risques associés. Dans le travail de Kokkinos, les différences de capacité d'effort varient selon que les sujets ont été précédemment actifs ou non. En fonction de la capacité d'effort, le pronostic est radicalement différent comme exprimé dans le **tableau I**.

### Intérêt de la capacité d'effort dans les pathologies cardiovasculaires

En cas de pathologie avérée, la capacité d'effort, et plus précisément la consommation aérobie maximale (VO<sup>2</sup> max) qui permet d'affiner l'origine de la limitation fonctionnelle, quantifie mieux la limitation des patients et détermine leur pronostic.

>>> **Dans l'insuffisance cardiaque**, qu'elle soit primitive ou ischémique sévère, un *cut-point* de 14 mL/kg/min (chiffres abaissés depuis quelques années avec l'utilisation élargie des bêtabloquants) sélectionne les patients à très haut risque spontané, justifiant quand elle est possible une transplantation cardiaque rapide. Cette discrimination plus objective que la classification NYHA devrait probablement être mieux utilisée pour la sélection des patients vers des nouvelles techniques mécaniques telle la resynchronisation.

>>> **Dans le domaine des valvulopathies**, la plupart des décisions d'exploration dans l'optique d'un remplacement valvulaire sont également établies selon le caractère symp-

METS	< 4	4,1-5	5,1-6	6,1-7	7,1-8	8,1-9	> 9
FC max	119 ± 23	121 ± 25	128 ± 21	132 ± 19	136 ± 19	137 ± 18	143 ± 20
n	1 083	1 226	866	835	486	355	463
RR	1	0,93	0,62	0,53	0,53	0,48	0,39
Mortalité	57 %	51 %	34 %	31 %	30 %	27 %	22 %

TABLEAU I : Pronostic en fonction de la capacité d'effort. D'après [1].

tomatique ou non des patients. Une limitation de la capacité d'effort traduit un processus valvulaire déjà évolué avec un retentissement fonctionnel objectif. Là encore, le pronostic dépend plus des symptômes que du processus structural pathologique. Le couplage échocardiographie-effort apparaît idéal dans ces indications, mais reste encore à valider pour la plupart des décisions opératoires des valvulopathies.

**>>> C'est dans le cadre des cardiopathies ischémiques et notamment du post-infarctus** que la valeur pronostique de l'épreuve d'effort a été le plus étudiée. D'une littérature abondante qui consistait surtout à sélectionner les patients les plus à risque justifiant l'indication d'une coronarographie à l'époque redoutée mais motivée par une revascularisation souhaitable, le paramètre le plus péjoratif était (et reste)... d'être contre-indiquée à la réalisation du test d'effort. Dans ces grandes séries des années 80-90, la capacité d'effort supplantait en termes pronostiques à la fois la quantification de l'ischémie électrique et l'existence d'une arythmie d'effort. Une médiocre montée tensionnelle traduit en fait, comme la capacité d'effort, la déchéance de la fonction myocardique. La fraction d'éjection, aujourd'hui paramètre essentiel du pronostic dans maintes pathologies, est reflétée indirectement par cette capacité d'effort.

### Autres paramètres pronostiques

D'autres paramètres que la capacité d'effort ou la  $VO_2$  max ont une valeur pronostique indépendante. Ainsi, dans l'insuffisance cardiaque, la réponse ventilatoire, exprimée par la pente  $VE/VCO_2$  permet d'affiner considérablement ce pronostic. Dans cette même pathologie, une faible montée tensionnelle systolique est de sombre pronostic, comme dans les valvulopathies obstructives valvulaires et myocardiques. Une réponse tensionnelle élevée en fin d'effort prédit, quant à elle, une future hypertension artérielle, augmente le risque d'HVG, d'infarctus, d'AVC et de décès cardiovasculaire.

Ces dernières années, la valeur de la fréquence cardiaque de repos mais aussi d'effort (son augmentation insuffisante caractérisant l'insuffisance chronotrope) et surtout en récupération post-effort a été validée à travers de nombreuses publications. Les valeurs seuil de la FC en récupération après effort fluctuent selon que celle-ci est active ou passive, ainsi que le temps de sa mesure (2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> minute après effort).

### Conclusion

Que ce soit chez les sujets asymptomatiques avec une prévalence élevée de pathologie ischémique ou déjà coronariens avérés, la capacité d'effort possède une valeur pronostique indépendante. Ainsi, quelle que soit l'importance de l'ischémie objectivée par scintigraphie, une performance supérieure à 10 Mets prédit un excellent pronostic à moyen terme et rend, de l'avis même des isotopistes, inutile toute imagerie complémentaire [5].

Si une bonne capacité d'effort prédit un bon pronostic, la part de l'inné et de l'acquis reste discutée: la "forme physique" (*fitness* des Anglo-Saxons), définie par une  $VO_2$  max et une capacité d'effort élevée pour l'âge et le sexe, peut être la résultante d'un entraînement répété ou d'un héritage chromosomique favorable! Il existe en effet également une relation inverse entre la mortalité et l'importance de la pratique d'une activité physique. Cet aspect a été évalué par J. Myers qui attribuait à la capacité d'effort une valeur pronostique supérieure au "volume" d'activité physique réalisé pour la prédiction de la mortalité (HR = 0,56; IC 95 % : 0,8-0,83; p < 0,001). Intensité de la pratique d'une activité physique et sportive et capacité d'effort ont, en analyse multivariée, une valeur pronostique supérieure à tous les facteurs de risque et pathologies associés. Qui plus est, améliorer sa capacité d'effort par l'entraînement diminue considérablement le risque de mortalité cardiovasculaire.

Malgré les progrès récents en imagerie cardiovasculaire, la détermination de la capacité d'effort demeure donc un élément décisionnel et pronostique capital pour la prise en charge des sujets asymptomatiques ou à risque cardiovasculaire, et naturellement des patients coronariens.

### Bibliographie

1. KOKKINOS P, MYERS J. Exercise and physical activity. *Circulation*, 2010; 122: 1637-1648.
2. MANSON JE *et al.* Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *New Eng J Med*, 2002; 347: 716-725.
3. MYERS J *et al.* Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Eng J Med*, 2002; 346: 793-801.
4. STRESSMANN J *et al.* Physical activity, function, and longevity among the very old. *Arch Int Med*, 2009; 169: 1476-1483.
5. BORQUE JM *et al.* Prognosis in patients achieving > 10 Mets on exercise stress testing. *J Nucl Cardiol*, 2011; 18: 230-237.

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

## REPÈRES PRATIQUES

### Rythmologie

# Faut-il faire un massage sino-carotidien chez tout patient de plus de 40 ans ayant fait une syncope ?



→ **J.J. BLANC**  
Service de Cardiologie,  
CHU, BREST.

**L**a syncope est un symptôme fréquent puisque l'on estime qu'une personne sur deux en fera au moins une pendant sa vie. Si une syncope peut survenir à tout âge, les études épidémiologiques ont bien montré qu'il existait deux périodes de l'existence particulièrement "favorables" à la survenue de la première syncope : entre 15 et 25 ans, puis au-delà de 60 ans.

Rentrer dans le groupe de "ceux qui ont fait au moins une syncope" après 40 ans est donc tout à fait banal, même si, entre 40 et 55 ans, l'événement est plutôt rare. Il est bien évident, et là encore les études le montrent parfaitement, que si toutes les causes de syncope sont représentées dans les deux groupes d'âge définis ci-dessus, leur proportion ne sont pas du tout les mêmes. Chez les plus jeunes, les syncopes réflexes dominent très largement, alors que, chez les plus âgés, leur prédominance est contestée par les causes "cardiovasculaires" qui englobent les troubles du rythme ou de la conduction. Une exception existe cependant : la maladie du sinus carotidien, classée dans les syncopes réflexes, est l'apanage exclusif des sujets âgés.

De cette constatation découle la recommandation de la Société européenne de cardiologie de pratiquer un mas-

sage sino-carotidien (MSC) chez un patient de plus de 40 ans ayant fait une syncope ; **mais faut-il le faire systématiquement ?**

### Comment pratiquer un massage sino-carotidien ?

Comme tout examen, la réalisation du MSC requiert une méthodologie précise. Il doit être effectué sous surveillance continue de l'ECG et enregistrement "sur papier" au moment du MSC, en association avec la surveillance au mieux en continu de la pression artérielle pour ne pas méconnaître une éventuelle réponse vasodépressive exclusive qui, contrairement à une idée reçue, n'est pas exceptionnelle.

Le MSC doit être pratiqué successivement à droite et à gauche, pendant 7 à 10 secondes, sur un sujet couché, et en cas de réponse normale, répété en position debout ou plutôt inclinée (table de test d'inclinaison). Une réponse positive serait en effet retrouvée uniquement en position debout dans 30 % des cas.

### Comment interpréter un massage sino-carotidien ?

Un MSC est considéré comme anormal, donc positif, lorsqu'il provoque une pause cardiaque de plus de 3 secondes et/ou une chute tensionnelle de plus de 50 mmHg, surtout si ces signes s'accompagnent d'une syncope ou tout au moins d'une lipothymie. Ces limites chiffrées peuvent paraître arbitraires, et elles le sont probablement un peu, mais ce sont celles qui ont été retenues dans les recommandations. La légitimité de ces valeurs est toutefois confortée par la constatation, chez les sujets qui ont fait une ou plusieurs syncopes et qui ont un MSC positif, de pauses cardiaques prolongées lors de la récurrence du symptôme.

Il faut souligner qu'une réponse anormale est relativement fréquente chez les sujets âgés, essentiellement de sexe mas-

culin, mais que pour parler de maladie du sinus carotidien, il faut que ces signes soient constatés chez un patient qui a déjà fait une syncope spontanée. En l'absence de syncope spontanée, le MSC ne doit pas être réalisé car, même s'il provoque une réponse anormale, cela ne débouchera sur aucune mesure particulière.

### Quel est le risque de pratiquer un massage sino-carotidien ?

Il paraît évident que le risque que redoute le plus le médecin qui pratique un MSC est de "décrocher" une plaque athéromateuse sur le vaisseau et de provoquer une embolie cérébrale de matériel athéromateux avec les conséquences que l'on peut imaginer. Ce risque existe, mais il est extrêmement faible. En effet, en regroupant les 7319 patients de trois études chez lesquels un MSC a été effectué, des complications neurologiques ont été observées dans 21 cas (0,29 %) dont certaines ne seraient peut-être que fortuites chez ces sujets âgés, car la période d'observation était étendue à 24 heures.

Toutefois, il est recommandé de ne pas pratiquer de MSC chez les patients qui ont des antécédents récents (dans les trois mois précédents) d'accident vasculaire cérébral, transitoire ou non. Il faut s'en abstenir aussi chez les patients connus pour avoir un souffle carotidien, sauf si un Doppler exclut une sténose serrée.

### Quand peut-on ne pas faire le massage sino-carotidien après 40 ans ?

Il y a des circonstances évidentes : le patient chez qui est enregistré par exemple un bloc auriculo-ventriculaire permanent ou des tachycardies au cours ou au décours immédiat de la syncope. Dans ces cas, le mécanisme de la syncope est évident et la réalisation d'un MSC n'apporterait rien... sinon éventuellement des ennuis !

Finalement, lorsque la cause de la perte de connaissance paraît "évidente", il est inutile même après 40 ans de pratiquer un MSC.

### Quand faut-il faire un massage sino-carotidien après 40 ans ?

Pour simplifier : dans les circonstances qui ne rentrent pas dans les cadres décrits ci-dessus. En pratique, la réalisation d'un MSC doit être large si, après l'évaluation initiale qui

comporte un interrogatoire détaillé, un examen clinique et un ECG, la cause de la syncope reste indéterminée. Ce MSC est d'autant plus utile et porteur de diagnostic qu'il est réalisé selon la méthodologie rapportée ci-dessus (ne pas oublier de le faire en position debout) chez un sujet de plus de 60 ans et surtout de sexe masculin.

### Conclusion

Chez un patient de plus de 40 ans qui consulte pour syncope dont la cause n'est pas rapidement retrouvée, le MSC ne doit pas être considéré comme un examen exceptionnel, mais comme faisant partie de l'examen clinique. Pour répondre à la question posée dans le titre de cet article, je répondrai : non, mais souvent.

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

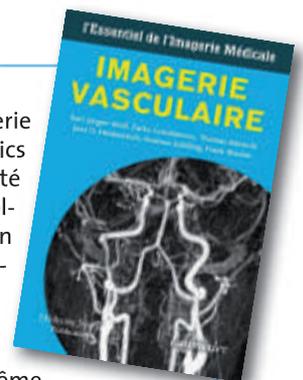
#### Livre : Imagerie vasculaire

La collection "l'Essentiel de l'imagerie Médicale" englobe tous les diagnostics les plus importants de chaque spécialité clinique. Les différents volumes de la collection correspondent soit à une région anatomique, soit à une discipline médicale spécifique.

Dans chaque volume, toutes les pathologies traitées sont rédigées selon le même plan : définition, épidémiologie, étiologie, anomalies radiologiques typiques, diagnostic différentiel, orientations thérapeutiques, pièges et artefacts, références bibliographiques clefs, le tout très richement illustré de documents de grande qualité.

Imagerie Vasculaire est un volume exhaustif et pratique de 304 pages et de 250 illustrations. Il s'adresse aux radiologues, internes, chef de clinique, étudiants en radiologie, spécialistes des pathologies vasculaires.

Édité par Médecine Science Publications-Lavoisier, son prix est 39 euros. Il est en vente dans toutes les librairies spécialisées ; il est également possible de se le procurer sur commande accompagnée du règlement à Librairie Lavoisier, 14, rue de Provigny, 94236 Cachan Cedex, ainsi que sur internet : [www.Lavoisier.fr](http://www.Lavoisier.fr)



# Réduction du risque cardiovasculaire : nouvelles avancées

→ S. ZUILY  
CHU, NANCY.

Dans le cadre des journées de l'ESC de septembre dernier, un symposium satellite a rassemblé de nombreux cardiologues autour d'intervenants de renom sur le thème des nouvelles avancées thérapeutiques dans la réduction du risque cardiovasculaire chez les patients à haut risque.

>>> Le Pr J. Kastelein (Amsterdam, Pays-Bas) a axé sa présentation sur les besoins médicaux non comblés chez les patients à haut risque. En effet, il reste encore beaucoup à faire chez certains patients, les diabétiques par exemple, qui présentent des événements cardiovasculaires récidivants malgré une diminution du LDL-c et une augmentation du HDL.

Aujourd'hui, une dizaine de nouvelles molécules sont en cours de développement et d'évaluation. En ce qui concerne les traitements actifs sur la réduction du LDL, il s'agit des inhibiteurs de l'absorption du cholestérol (ézétimibe), de la squalène synthase, de la MTP (*Microsomal Triglyceride transfert Protein*), du mipomersen, un ARN antisens inhibiteur de l'Apo-B, ou encore de l'anacétrapid, une molécule permettant d'inhiber la CETP (*Cholesterol Ester Transfert Protein*), d'où une diminution du LDL-c et une augmentation du HDL.

D'autres techniques thérapeutiques – telles que la délipidation du plasma

qui consiste à convertir, dans du plasma prélevé, la forme alpha-HDL saturée en cholestérol en une forme dite prébêta qui, elle, est "acceptrice" de cholestérol et serait la forme de HDL la plus active pour le transport inverse du cholestérol depuis la plaque d'athérome – sont aujourd'hui en cours de développement. Il a été montré que cette technique permettait de réduire la taille de la plaque d'athérome en se basant sur des données d'échographie endocoronaire (IVUS). D'après J. Kastelein, il ne resterait maintenant qu'à prouver que diminuer le LDL-c en plus des statines a un réel impact clinique positif, de même que confirmer l'hypothèse qu'augmenter le HDL est bénéfique sur le plan cardiovasculaire.

>>> Le Pr C. Baigent (Oxford, Royaume-Uni) a commenté les résultats de l'étude SHARP et ouvert des perspectives. Le rationnel de cette étude repose sur :

– d'une part, l'observation que la relation linéaire existant dans la population générale entre la cholestérolémie et les maladies cardiovasculaires n'est pas retrouvée chez l'insuffisant rénal, chez lequel des valeurs de cholestérol total inférieures à 5,3 mmol/L s'accompagnent d'une augmentation de la mortalité,

– et, d'autre part, le fait que les études dont nous disposons n'ont pas permis de conclure à un éventuel lien entre la diminution du LDL-c grâce aux statines et la réduction du risque d'événements cardiovasculaires (IDM, AVC ischémique et revascularisations coronaires).

En effet, dans l'étude 4D, l'atorvastatine à la dose de 20 mg/j a permis, chez des patients diabétiques dialysés, une diminution non significative de 8 % la mortalité cardiovasculaire, mais ce résultat était grevé d'une augmentation significative des accidents vasculaires cérébraux. Dans l'étude AURORA, bien que la rosuvastatine ait pu diminuer le taux de cholestérol de façon importante et significative, aucune différence de survenue d'événements cardiovasculaires n'a pu être observée entre les patients sous rosuvastatine et ceux sous placebo.

C'est dans ce contexte que l'étude SHARP a inclus 9438 patients insuffisants rénaux (dont 3023 dialysés), sans antécédent cardiovasculaire. Les patients ont été randomisés soit dans un groupe simvastatine 20 + ézétimibe 10, soit dans un groupe placebo. A un an, le LDL-c avait diminué de 0,34 mmole/L sous l'association vs simvastatine seule et de 1,09 mmole/L vs placebo. A 2,5 ans, la diminution du LDL-c était de 0,85 mmole/L comparativement au placebo ( $p < 0,0001$ ). D'après une méta-analyse publiée dans le *Lancet* en 2010, une diminution de 1 mM de LDL-c est associée à une diminution de 25 % du taux d'événements cardiovasculaires. Le résultat principal de l'étude SHARP a montré que l'association simvastatine 20 + ézétimibe 10 permettait une diminution de 17 % des événements cardiovasculaires (IDM non fatal, décès cardiovasculaire, AVC ischémique, revascularisation artérielle).

Ces bénéfices ont été observés tant chez les patients dialysés que chez les non dialysés.

En analysant de plus près les résultats, seuls les AVC ischémiques et les revascularisations ont été significativement diminués dans le groupe traité, alors que pour les événements coronariens, la significativité statistique n'était pas atteinte (RR: 0,92; IC 95 % : 0,76-1,11; p = 0,37).

Il est intéressant de noter que les critères principaux de jugement dans l'étude SHARP faisaient intervenir les revascularisations, ce qui n'était le cas ni dans 4D, ni dans AURORA. A noter que ces deux dernières études étaient de moindre envergure que l'étude SHARP. Concernant la sécurité d'emploi, le nombre de cancers n'est pas augmenté de manière significative ainsi que le taux d'atteinte musculaire, d'hépatite ou de calculs biliaires.

En pratique, l'association simvastatine-ézétimibe est bien tolérée, sans danger et avec une bonne efficacité puisque, même avec une compliance estimée à seulement 70 % dans l'étude SHARP, cette association diminue le risque cardiovasculaire de 17 %.

>>> Le Dr Michael Davidson (Chicago, Etats-Unis) a conclu le symposium en rappelant les options thérapeutiques efficaces basées sur les associations de traitements :

L'étude EZ-PATH a montré que l'association ézétimibe-atorvastatine 40 était plus efficace qu'une augmentation de l'atorvastatine à la dose de

80 mg/j (diminution du LDL-c de 27 % vs 11 %, du cholestérol de 17 % vs 7 %, des triglycérides de 12 % vs 6 % dans les groupes en faveur de l'association).

L'étude IMPROVE-IT, en cours, nous permettra de savoir si une association ézétimibe-simvastatine 40 permettra de réduire encore plus les événements cardiovasculaires chez les patients ayant présenté un syndrome coronaire aigu récent par rapport à une stratégie utilisant de la simvastatine + placebo. Les patients inclus dans l'étude ont des taux relativement peu élevés de LDL-c car, chez ceux présentant un taux très élevé de LDL-c, l'association simvastatine-placebo n'était pas éthiquement acceptable. La fin de l'étude est prévue pour 2013.

Une autre combinaison de traitement associant un fibraté à des statines a été comparée à l'utilisation d'une statine seule + placebo dans la prévention des événements cardiovasculaires chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire. Cette association ne diminue pas plus les événements cardiovasculaires (événements cardiovasculaires fatals, IDM non fatal, AVC ischémique non fatal) que la simvastatine seule.

Concernant l'acide nicotinique, si des résultats sur la mortalité cardiovasculaire ont pu être démontrés, ils n'étaient observés qu'après 15 ans de traitement. Peu d'effets secondaires sont rencontrés avec l'acide nicotinique si ce n'est l'augmentation de la glycémie chez les patients diabétiques, qui diminue d'ailleurs après

24 semaines de traitement. En réalité, le problème actuel est ici un problème de compliance puisque la présence de flushs limite très clairement l'utilisation de la molécule. Une solution a été trouvée en combinant à l'acide nicotinique un traitement limitant les flushs, comme le laropirant.

L'étude AIM-HIGH a été conçue pour déterminer si traiter une dyslipidémie résiduelle avec de l'acide nicotinique permettrait de réduire davantage les événements cardiovasculaires. L'étude a été arrêtée précocement en raison d'une absence de diminution du risque cardiovasculaire ainsi qu'une augmentation inexpliquée du taux d'AVC dans le groupe acide nicotinique *versus* placebo. Mais, le principal reproche que l'on peut faire ici est que le nombre de sujets nécessaires pour permettre de conclure à la présence d'un effet favorable de ce traitement était loin d'être atteint. En fait, l'étude HPS2-THRIVE, de plus grande envergure, devrait permettre de conclure ou non à l'efficacité de l'acide nicotinique/laropirant sur la réduction des événements cardiovasculaires chez les patients à haut risque cardiovasculaire traités par simvastatine ± ézétimibe. La fin de l'étude est prévue pour 2013.

C'est ainsi qu'aujourd'hui, on ne sait toujours pas si l'augmentation du HDL a un rôle bénéfique sur la réduction des événements cardiovasculaires à court et moyen termes. De plus, en se basant sur ces études, on ne peut pas tirer de conclusions sur les éventuels bénéfices cardiovasculaires d'une augmentation du HDL en comparaison à la réduction du LDL-c.

# Une avancée dans l'inhibition plaquettaire



<sup>(1)</sup> Lors de la phase d'entretien du traitement.

 **Efient**  
prasugrel 10<sub>mg</sub>  
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 athérothrombotiques chez les patients avec un syndrome coronaire aigu (c'est-à-dire angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [AINSTEMI] 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  $\geq$  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:  $\geq$  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 thiénopyridines. 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'Afssaps. 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

<sup>(1)</sup> Lors de la phase d'entretien du traitement.

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).

<sup>(2)</sup> A moins qu'un arrêt d'Efient® soit cliniquement indiqué.