

# réalités

## CARDIOLOGIQUES

**LE DOSSIER**

### Evaluation de l'ischémie myocardique

**Billet du mois : Questions d'ALTITUDE**

**Gestion d'un surdosage et d'un accident en anticoagulants**

**HTA du sujet âgé : comment traiter sans être iatrogène ?**

**Peut-on faire un scanner coronaire  
en cas de FA suffisamment ralentie ?**



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

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

### COMITÉ D'HONNEUR

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

### COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J. Amar, Pr P. Amarenco, Pr M.C. Aumont,  
Pr J.P. Bassand, Pr J.P. Becquemin, Pr A. Benetos,  
Pr A. Berdeaux, Pr J. Blacher, Pr J.J. Blanc,  
Pr O. Blétry, Pr M.G. Bousser, Pr E. Bruckert,  
Pr B. Chamontin, Pr B. Charbonnel, Pr A. Cohen,  
Pr S. Consoli, Pr Y. Cottin, Pr J.C. Daubert,  
Pr J. de Leiris, Pr M. de Lorgeril, Pr H. Douard,  
Pr J.L. Dubois-Randé, Pr H. Eltchaninoff,  
Pr J.L. Elghozi, Pr J. Ferrières, Pr M. Galinier,  
Pr J. Garot, Pr P. Gibelin, Pr T. Gillebert,  
Pr X. Girerd, Pr P. Guéret, Pr P.J. Guillausseau,  
Pr A. Hagege, Pr T. Hannedouche, Pr O. Hanon,  
Pr L. Hittinger, Pr B. Jung, Pr Y. Juillière,  
Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche, Pr A. Leenhardt,  
Pr J.Y. Le Heuzey, Pr D. Loisance,  
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. Foult, 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 : 1<sup>er</sup> trimestre 2012



Janvier 2012 #283

## ➔ BILLET DU MOIS

- 3** Questions d'ALTIITUDE  
F. Diévert

## ➔ LE DOSSIER

### Evaluation de l'ischémie myocardique

- 9** Editorial  
J.L. Monin
- 10** Evaluation de l'ischémie myocardique par ECG d'effort et scintigraphie myocardique  
G. Vanzetto
- 16** Evaluation de l'ischémie myocardique par l'échographie de stress  
E. Abergel, C. Chauvel
- 20** Evaluation de l'ischémie myocardique : quelles sont les bonnes indications de l'IRM de stress ?  
J. Garot, M. Mana, F. Sanguineti
- 26** En pratique, on retiendra

## ➔ REVUES GÉNÉRALES

- 27** Gestion d'un surdosage et d'un accident en anticoagulants  
E. Ferrari
- 32** Hypertension artérielle du sujet âgé : comment traiter sans être iatrogène ?  
G. Fenech, J. Blacher

## ➔ REPÈRES PRATIQUES

- 38** Peut-on faire un scanner coronaire en cas de FA suffisamment ralentie ?  
T. Hovasse, E. Bouvier

Un bulletin d'abonnement est en page 31.  
Image de couverture : © q-snap – Fotolia.com

## Questions d'ALTITUDE

Lorsque les résultats d'une étude ne sont pas publiés, certains peuvent penser que la meilleure façon d'en parler est de n'en rien dire puisque le discours s'appuiera sur des données incomplètes, imparfaites. Cependant, une étude vient d'être interrompue avant son terme et ses résultats ne sont pas publiés, mais il semble possible d'en parler pour plusieurs raisons :

- le protocole de cette étude est publié, on connaît donc ses objectifs ;
- la raison de l'arrêt de l'étude a été annoncée, on connaît donc une partie du problème rencontré ;
- et déjà, les agences de santé ont émis des communiqués de restriction d'utilisation de la molécule évaluée dans cette étude.



→ F. DIEVART  
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Comme médecin, doit-on et peut-on se voir proposer une restriction d'utilisation d'une molécule disponible, remboursée par la solidarité nationale, sans réfléchir à ce qui a pu conduire à cette restriction ? Peut-on ne pas réfléchir à toutes les questions que l'arrêt de cette étude va poser et pour lesquelles nous espérons que des réponses seront disponibles dans les mois à venir ?

### [ L'étude en question s'appelle ALTITUDE

Qu'est-ce que l'étude ALTITUDE ? C'est un essai thérapeutique contrôlé, conduit en double aveugle contre placebo, destiné à évaluer si un traitement par un inhibiteur direct de la rénine, l'aliskiren à 300 m/j, en sus du traitement usuel, peut améliorer le pronostic cardiovasculaire et rénal de patients diabétiques recevant déjà un IEC ou un ARA 2. Les patients inclus dans cet essai sont des diabétiques de type 2, âgés d'au moins 35 ans et ayant une insuffisance rénale (DFG compris entre 30 et 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) avec soit une protéinurie, soit une microalbuminurie, soit une maladie cardiovasculaire (CV).

L'étude a débuté en octobre 2007, il était prévu qu'elle puisse se terminer en janvier 2012, et son protocole a été publié en janvier 2009 dans *Nephrology Dialysis Transplantation*.

Dans son protocole, il est indiqué que l'étude devait se terminer lorsqu'un nombre planifié d'événements du critère primaire serait survenu (1 620 événements). Il avait été calculé que 8 600 patients devaient être inclus avec un suivi probable de 48 mois et un taux annuel moyen d'événements du critère primaire de 8 %. Ce critère primaire comprenait les décès CV, les arrêts cardiaques ressuscités, les IDM, les AVC, les hospitalisations non programmées pour insuffisance cardiaque et les insuffisances rénales terminales ou le doublement de la créatininémie.

Mi-décembre 2011, le Comité de surveillance de l'étude a demandé son interruption du fait d'une augmentation de l'incidence, au terme de 18 à 24 mois de suivi, des AVC

## BILLET DU MOIS

non fatals, des complications rénales, des hyperkaliémies et des hypotensions chez les patients recevant l'aliskiren.

### Réactions immédiates des agences de santé

Dans la foulée de cette annonce par le Comité de surveillance, puis pas le laboratoire finançant l'étude, les principales agences de santé, nationales et internationales, ont demandé à disposer des données de l'étude afin d'évaluer l'incidence de cette nouvelle information sur le rapport bénéfice-risque de l'aliskiren.

Le laboratoire commercialisant la molécule, qui fait l'objet d'un important programme de développement, a, donc, d'une part annoncé l'arrêt de l'étude, et d'autre part décidé d'évaluer les conséquences de ces résultats concernant l'innocuité de l'aliskiren dans le cadre de ses autres essais cliniques et de relayer les annonces des agences de santé. Il a aussi décidé de ne plus préconiser l'utilisation de l'aliskiren en association avec un IEC ou un ARA 2.

Le 22 décembre 2011, l'Agence Européenne du Médicament demandait, à titre provisoire, de ne plus prescrire d'aliskiren chez les patients diabétiques recevant par ailleurs un IEC ou un ARA 2.

Enfin, début janvier 2012, l'Afssaps émettait un communiqué recommandant aux professionnels de santé :

- de ne pas débuter de nouveau traitement par l'aliskiren ;
- de revoir, sans urgence, tous les patients sous aliskiren ;
- d'arrêter le traitement par l'aliskiren chez les patients diabétiques également sous IEC ou ARA II ;
- de prendre en compte, chez les autres patients, les facteurs de risque identifiés : diabète de type 2 avec albuminurie, insuffisance rénale modérée à sévère, antécédent de maladie cardiovasculaire de type ischémique.

De façon simple, début 2012, la principale agence de santé française recommandait de ne plus débuter de traitement par l'aliskiren. Voici donc l'avenir de la seule innovation dans le domaine de l'hypertension artérielle depuis 1995... compromis.

### Etat des lieux de l'association aliskiren et bloqueur du système rénine-angiotensine-aldostérone

Les principales études disponibles ayant évalué l'association d'aliskiren et d'un bloqueur du système rénine-angiotensine sont :

>>> L'étude ALLAY, conduite chez 465 patients, qui a montré que l'aliskiren est aussi efficace que le losartan pour faire régresser une hypertrophie ventriculaire gauche, et que l'association d'aliskiren et de losartan n'est pas supérieure au losartan seul pour faire régresser l'hypertrophie ventriculaire gauche.

>>> L'étude ALOFT, conduite chez 302 patients, qui a montré que l'aliskiren, en sus d'un traitement par IEC, est bien toléré et permet une diminution du taux de peptides natriurétiques par rapport au placebo, dans l'insuffisance cardiaque.

>>> L'étude ASPIRE, conduite chez 820 patients, qui a montré que l'aliskiren, en sus d'un traitement par des bloqueurs du système rénine-angiotensine, ne modifie pas le remodelage ventriculaire gauche post-infarctus du myocarde mais est associé à plus d'effets indésirables, notamment des hyperkaliémies.

>>> L'étude AVOID, conduite chez 599 patients diabétiques ayant une néphropathie et recevant un traitement par losartan, et qui a montré que l'aliskiren permet de réduire significativement la protéinurie par rapport au placebo.

En France, il était envisageable selon l'AMM de prescrire chez l'hypertendu

de l'aliskiren en sus d'un traitement bloqueur du système rénine-angiotensine, IEC ou ARA 2.

Aux Etats-Unis, en septembre 2009, la FDA a approuvé la commercialisation d'une association thérapeutique fixe comprenant de l'aliskiren et du valsartan (aux posologies de 150/160 et 300/320 mg) d'après les données d'un essai clinique montrant que cette association procurait, à 8 semaines, une diminution de pression artérielle plus importante que le placebo ou que chacun de ses composants pris isolément. Le résumé des caractéristiques de cette association indique par ailleurs au chapitre des indications "*Diminuer la pression artérielle réduit le risque d'événements cardiovasculaires fatals et non fatals, principalement le risque d'AVC et d'infarctus du myocarde*".

### Etat des lieux de la cardioprotection et de la néphroprotection avec les bloqueurs du système rénine-angiotensine

En 2012, plusieurs des données envisagées comme permettant d'améliorer le pronostic cardiovasculaire des diabétiques et/ou des patients atteints de néphropathie avec les bloqueurs du système rénine-angiotensine et/ou avec l'atteinte de certaines cibles tensionnelles sont controversées alors qu'elles sont souvent incluses dans des recommandations de pratique. Ainsi :

>>> La recommandation d'obtenir une pression artérielle inférieure à 130/80 mmHg chez les diabétiques et les insuffisants rénaux n'est toujours pas un objectif validé par des études spécifiques. Plus encore, plusieurs données indiquent la possibilité d'une courbe en J avec de nouveau une altération du pronostic dès lors que la pression artérielle systolique serait abaissée en dessous de 130 mm Hg.

>>> Si deux IEC, dans deux études contre placebo, ont montré qu'ils apportaient un bénéfice cardiovasculaire, ce résultat n'a jamais été reproduit dans des essais thérapeutiques comparant des IEC, voire des ARA 2, au placebo. Dans les études ayant comparé des IEC à d'autres classes antihypertensives, les IEC n'ont jamais été supérieurs à ces autres classes pour réduire le risque coronarien, faisant douter d'un effet cardioprotecteur spécifique des IEC, voire des bloqueurs du système rénine-angiotensine.

>>> S'il est parfaitement démontré que les bloqueurs du système rénine-angiotensine préviennent l'apparition et/ou l'aggravation d'une excrétion urinaire de protéine (micro- ou macroalbuminurie), il n'y a pas encore de données solides démontrant qu'ils permettent de diminuer l'évolution de la néphropathie vers l'insuffisance rénale terminale. Certaines études ont même montré qu'il était possible de diminuer la protéinurie et d'augmenter le risque de passage en dialyse rénale, indiquant par là même que la microalbuminurie ne devrait peut-être pas être un critère intermédiaire permettant de juger de l'effet d'un traitement sur le pronostic rénal.

En dehors de l'insuffisance cardiaque, il n'y a pas d'essai thérapeutique ayant démontré le bien-fondé d'une association de deux bloqueurs du système rénine-angiotensine sur le pronostic cardiovasculaire et/ou rénal. A cet égard, l'étude ON TARGET (dont les résultats ont été publiés en 2008) a montré que bien qu'elle procurait une diminution de pression artérielle supérieure à celle procurée par un IEC seul, l'association d'un IEC et d'un ARA 2 ne modifiait par le pronostic cardiovasculaire de patients à haut risque cardiovasculaire et augmentait le risque de passage en dialyse rénale... et "accèssoirement" augmentait le risque d'hypertension.

### **Surprise, vous avez dit surprise?**

Dès lors, comment être surpris des résultats préliminaires d'une étude comme ALTITUDE?

Ce qui peut paraître le plus surprenant, en fait, c'est d'avoir entrepris une étude de ce type au risque de sacrifier une molécule qui est potentiellement bénéfique dans d'autres situations cliniques. Notons toutefois que, quand l'étude a débuté, les résultats de l'étude ON TARGET n'étaient pas disponibles. Ce qui sera probablement frustrant, en tout cas, tiendra à la difficulté de savoir si c'est la molécule en elle-même ou la situation clinique évaluée qui explique le résultat défavorable de l'étude ALTITUDE. Et c'est donc la molécule qui pourrait être désignée coupable d'un excès d'enthousiasme vis-à-vis d'une situation clinique où le bénéfice de la diminution de pression artérielle n'était pas garanti et/ou le bénéfice d'un blocage du système rénine-angiotensine n'existe pas...

L'étude ALTITUDE va donc jeter un doute sur le bénéfice potentiel d'un traitement par aliskiren dans la prise en charge de l'hypertension artérielle, ce à quoi cette molécule était et est destinée.

Face aux données présentées ici faisant douter du bien-fondé d'associer des bloqueurs du système rénine-angiotensine mais également de diminuer la pression artérielle en dessous de certaines valeurs chez le diabétique et/ou chez l'insuffisant rénal, les auteurs de l'étude ALTITUDE, afin de justifier leur étude, ont avancé les arguments suivants qui devaient leur permettre d'espérer un effet différent de ce qui avait été mis en évidence dans l'étude ON TARGET: "L'activité rénine plasmatique (ARP), connue pour être inhibée par l'aliskiren, a été associée à une augmentation du risque cardiovasculaire. Si une inhibition profonde de l'ARP par l'aliskiren

conduit à un bénéfice clinique dans les maladies CV, il sera démontré dans l'étude ALTITUDE. De plus, notre étude évaluera l'effet d'une inhibition directe de la rénine chez des patients diabétiques qui ont expérimenté une augmentation compensatrice de la rénine plasmatique et d'autres composants d'aval du système rénine-angiotensine, incluant l'aldostérone, induite par les IEC ou les ARA 2. Les effets délétères d'un échappement de l'aldostérone sont bien établis dans les maladies CV et rénale pendant les traitements par IEC et ARA 2. Il est espéré que l'aliskiren bloque l'augmentation compensatrice de l'activité du système rénine-angiotensine. Bien que les résultats récents des études VALLANT et ON TARGET n'aient pas montré de bénéfice clinique de l'association de doses efficaces d'IEC et d'ARA 2, associer de l'aliskiren devrait permettre d'éviter les effets délétères potentiels d'une activation compensatrice de la rénine".

L'étude ALTITUDE, en l'état actuel des connaissances la concernant, semble donc invalider l'hypothèse d'un bénéfice CV ou rénal de l'inhibition directe de la rénine.

Plus encore, ne peut-on juger que les hypothèses physiopathologiques à l'origine de la conception de cette étude étaient bien minces? Ainsi, alors que les méta-analyses disponibles ont toutes montré que toutes les classes antihypertensives procurent un même bénéfice concernant la prévention du risque coronarien, bénéfice lié à la diminution de pression artérielle; alors qu'une étude comme ON TARGET ne permet pas de différencier, en termes d'efficacité cardiovasculaire, deux classes thérapeutiques telles celles des IEC et des ARA 2; alors qu'une étude comme ALLHAT ne permet pas de différencier un diurétique, un IEC, un antagoniste calcique et un alpha-bloquant en termes de prévention des événements coronariens, voire rénaux; pourquoi continue-t-on

## BILLET DU MOIS

de s'obstiner à penser qu'une classe thérapeutique et/ou une molécule nouvelle pourra apporter un plus en termes de prévention des événements cardiovasculaires? Pourquoi vouloir évaluer cette molécule dans une situation clinique où de nombreux signaux indiquent que le risque pourrait être plus grand que le bénéfice?

Cette étude a néanmoins plusieurs avantages. Elle traduit l'enthousiasme de chercheurs pour une hypothèse et la possibilité, encore donnée, de tester une hypothèse par un essai thérapeutique coûteux. Elle traduit la confiance d'un laboratoire dans sa molécule et le fait qu'il accepte de financer un important programme de recherche. Elle apporte et apportera des données complémentaires pour juger des réponses potentielles à plusieurs questions importantes qui permettront d'améliorer la pratique. Parmi ces questions, il y a probablement les suivantes :

– quelle cible tensionnelle chez l'insuffisant rénal et/ou chez le diabétique? Faut-il vraiment obtenir des chiffres inférieurs à 130/80 mmHg comme le proposaient les recommandations de 2005 en France pour le traitement de l'hypertension artérielle?

– y a-t-il une courbe en J dans le traitement de l'hypertension artérielle?

– la microalbuminurie est-elle un marqueur valide du bénéfice d'un traitement? Doit-elle constituer une cible thérapeutique comme le proposaient les recommandations de 2005 en France pour le traitement de l'hypertension artérielle?

– le double blocage du système rénine-angiotensine est-il vraiment utile en cas de néphropathie ou est-il plutôt à risque, même si la protéinurie diminue?

Comme on l'entrevoit, si une diminution de la protéinurie, si une diminution de la pression artérielle en dessous d'une certaine valeur, si le recours aux bloqueurs du système rénine-angiotensine dans certaines situations cliniques s'accom-

pagnent d'une aggravation du pronostic, plusieurs textes de recommandations pour la pratique devront être remaniés.

### Mais il y a encore plus surprenant dans ALTITUDE

En l'état actuel de la connaissance des résultats de l'étude ALTITUDE, le plus surprenant est qu'il est fait mention d'une augmentation du risque d'AVC non fatals.

Or, si l'existence d'une courbe en J est une donnée de plus en plus envisagée dans la prise en charge de l'hypertension artérielle, c'est parce que la diminution de la pression artérielle en dessous d'une certaine valeur et/ou la somme des moyens utilisés pour la diminuer pourraient entraîner des effets adverses annulant le bénéfice de la baisse de la pression artérielle. Mais, jusqu'ici, toutes les études sont concordantes pour montrer que le bénéfice de la diminution de la pression artérielle est clairement en relation avec la réduction du risque d'AVC. Ainsi, plusieurs essais, comme par exemple l'étude ACCORD Pression Artérielle, de même que des méta-analyses, ont démontré le caractère "pression artérielle-dépendant" du risque d'AVC. Plus encore, il a été montré que plus la pression artérielle est basse, plus le risque d'AVC diminue, même si cela ne signifie pas qu'il y aura une amélioration globale du pronostic du fait d'effets adverses liés à la diminution trop importante de la pression artérielle, les effets adverses annulant le bénéfice procuré par la diminution du risque d'AVC et laissant alors apparaître la courbe en J.

**Et donc, la surprise la plus importante procurée par l'étude ALTITUDE n'est pas de montrer une augmentation du risque rénal, des hyperkaliémies et/ou des hypotensions, mais est de montrer (et à ma connaissance, pour la première fois) que l'utilisation d'un traitement à effet antihypertenseur est associée à une**

**augmentation du risque d'AVC.** Si cet effet est avéré lors de l'analyse détaillée actuellement en cours, il s'agit d'une donnée nouvelle, majeure et problématique. Comment la comprendre? Qu'en déduire? Comment l'intégrer à la pratique clinique?

### Quel avenir?

#### ● Pour les médecins

Comme on peut le voir, la publication des résultats de l'étude ALTITUDE sera d'une grande importance. Leur analyse pourrait conduire à des modifications de pratique et pourrait remettre en cause plusieurs idées reçues.

Les résultats de l'étude ALTITUDE conduiront-ils enfin à fixer dans les recommandations des objectifs tensionnels raisonnables, mais surtout reposant sur un niveau de preuve suffisant chez les diabétiques et les insuffisants rénaux?

#### ● Pour les agences de santé

Alors que les résultats de l'étude ON TARGET étaient connus, indiquant le risque rénal potentiel d'une association de deux bloqueurs du système rénine-angiotensine, on ne peut qu'être étonné qu'une agence comme la FDA ait permis que soit commercialisée une association fixe comprenant deux bloqueurs du système rénine-angiotensine, et cela même si cette association a un effet supérieur à chacun de ses composants sur la baisse de pression artérielle.

Les résultats de l'étude ON TARGET indiquaient en effet que le recours à ce type de stratégie pour baisser la pression artérielle ne procure aucun bénéfice cardiovasculaire supplémentaire et comporte même un risque rénal, et cela même si cette association a un effet favorable sur l'excrétion urinaire de protéines.

On peut aussi, dans le même contexte, être étonné qu'en France le résumé des caractéristiques du produit concernant l'aliskiren ne précise pas clairement qu'en l'absence de données suffisantes cette molécule ne doit pas être associée à un IEC et/ou un ARA 2.

L'étude ALTITUDE conduira-t-elle à modifier les avis des agences de santé à l'avenir?

#### ● Pour l'industrie pharmaceutique

Les résultats d'une étude comme ALTITUDE pourraient avoir un certain retentissement sur l'avenir de l'industrie pharmaceutique. Ils s'associent à une autre donnée qui laisse présager que l'avenir de cette industrie sera profondément modifié. En effet, en 2011, est survenu un "événement" presque passé inaperçu : le refus du remboursement par la commission de transparence, le 8 juin 2011, d'une nouvelle statine : la pitavastatine. Et cela pour service médical rendu insuffisant. En quoi est-ce important? Tout simplement parce que la pitavastatine est une nouvelle statine, et donc décrite par certains comme un "Me Too"; comprenez "moi aussi je suis un médicament d'une classe reconnue et, à ce titre, je peux être prescrite et rem-

boursée" et permettre à une structure industrielle de petite à moyenne taille de se développer ou se maintenir. Nous verrons prochainement si l'attitude française se confirme lorsqu'un nouvel ARA 2 annoncé sera évalué par la commission de transparence. Un refus de remboursement de cette molécule constituera un nouveau signal d'inquiétude pour les petites et moyennes structures de l'industrie pharmaceutique. Pour les médecins, elle annoncera une diminution des molécules disponibles dans les différentes classes thérapeutiques éprouvées.

L'étude ALTITUDE montre qu'un traitement antihypertenseur appartenant à une nouvelle classe, originale, ne passe plus sans encombre le cap d'un grand essai clinique de morbi-mortalité. Et que donc, la réduction de pression artérielle pourrait ne plus être une condition nécessaire et suffisante (en sus d'une bonne tolérance) permettant la commercialisation d'une nouvelle classe thérapeutique originale et diminuant la pression artérielle.

L'étude ALTITUDE, en montrant qu'un traitement antihypertenseur peut ne pas avoir un bénéfice clinique garanti par la baisse des chiffres tensionnels,

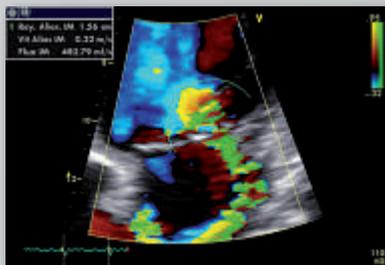
conduira-t-elle les agences de santé à demander un essai de morbi-mortalité avant la commercialisation d'une éventuelle nouvelle classe d'antihypertenseur? Dans ce cas, quel sera, pour l'industrie, le nouveau coût d'entrée dans l'indication "traitement de l'hypertension artérielle"?

#### ● Pour la réflexion

Lorsque ses résultats pourront être analysés, ce que pourrait démontrer une étude comme ALTITUDE est que la diminution de la pression artérielle, y compris chez des patients à risque cardiovasculaire, n'est peut-être plus, en dessous d'une certaine valeur, un critère substitutif du bénéfice des traitements. Si cette démonstration était faite, elle constituerait une évolution majeure qui remettrait en cause le concept selon lequel le plus bas est le mieux, tout au moins dans le domaine de la pression artérielle.

Par ailleurs, si une telle évolution se produit, elle laisse envisager que le concept de la polypill sera voué à l'échec. Ce concept propose en effet de diminuer une pression artérielle même non élevée, dès lors qu'un certain niveau de risque cardiovasculaire est atteint, notamment lorsque l'âge dépasse 55 ans.

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



Vous pouvez accéder au **5<sup>e</sup> cours d'échographie** de Réalités Cardiologiques consacré à :

#### **l'IM ischémique**

Ces cours sont coordonnés par Catherine Meuleman et Ariel Cohen, du service de Cardiologie de l'hôpital Saint Antoine à Paris.

# COVERAM

Périndopril arginine - Amlodipine

Traitement de l'HTA essentielle et/ou de la maladie coronaire stable,  
en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec périndopril et amlodipine pris simultanément à la même posologie.

2 indications

4 dosages

COVERAM 5 mg/5 mg,  
5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg, et  
10 mg/10 mg, comprimés blancs.

**Composition :** 5 mg périndopril  
arginine/5 mg amlodipine, 5 mg pér.  
arg./10 mg aml., 10 mg pér. arg./5 mg  
aml., 10 mg pér. arg./10 mg aml. **EEN :**  
lactose. **Propriétés\* :** IEC et inhibiteur calcique.

**Indications :** traitement de l'HTA essentielle et/ou  
de la maladie coronaire stable, en substitution, chez les  
patients déjà contrôlés avec périndopril et amlodipine pris  
simultanément à la même posologie. **Posologie et mode**

**d'administration\* :** Adultes : 1 cp/j le matin avt repas. Assoc. fixe  
non appropriée pour trait. initial. Insuf. rén./sujet âgé et insuf. hépat.

cf mises en garde spéciales et précautions d'emploi. **Contre-indications :**

**Liées au périndopril :** • hypersensibilité au périndopril ou à tout autre IEC

• antécédent d'angio-œdème lié à la prise d'un IEC • angio-œdème héréditaire ou  
idiopathique • 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres de la grossesse (voir § Mises en garde spéciales et  
précautions d'emploi et § Grossesse et allaitement). **Liées à l'amlodipine :** • hypotension sévère

• hypersensibilité à l'amlodipine ou à tout autre dihydropyridine • état de choc, incluant choc  
cardiogénique • obstruction au niveau du système d'éjection du ventricule gauche (ex. degré élevé de sténose  
aortique) • angor instable (sauf angor de Prinzmetal) • insuffisance cardiaque après infarctus aigu du myocarde (pendant  
les 28 premiers jours). **Liées à COVERAM :** • Toutes les contre-indications relatives à chacun des monocomposants, citées  
précédemment, doivent également s'appliquer à l'association fixe COVERAM comprimé • hypersensibilité à l'un des excipients. **Mises en**

**garde spéciales et précautions d'emploi\* :** • hypersensib. / angio-œdème : arrêt immédiat du trait. et surveil. appropriée jusqu'à disparition  
complète des sympt. • réact. anaphylactoides lors d'une aphasée des LDL ou d'une désensib. • risq. de neutropénie/agranulocytose/ thrombocytopénie/anémie

• risq. d'hypotens. en cas de déplétion volumiq. • patients à haut risq. d'hypotens. sympto. ou présentant une isch. cardiaq. ou maladie cérébrovasc. • hypotens. transitoire :

poursuite possible du trait. après normalisation de la PA et volémie • sténose de la valve mitrale et aortiq. / cardiomyopat. hypertrophiq. • insuf. rén. ( $Cl_{cr} < 60$  ml/min) : contrôle périodiq.  $K^+$  et créat., risque d'augment. de l'urée sanguine et de la créat. sériq. réversible à

l'arrêt du trait., risque majoré d'hypotens. sév. et d'insuf. rén. en cas d'hypertens. rénovasc. • insuf. hépat. : arrêt trait. si jaunisse ou élévation enz. hépat. • race noire : tx plus imp. d'angio-œdème • toux • chir./anesthésie : risq. hypotens. • hyperkaliémie • diabétiq.

• insuf. card. • présence de lactose (patients présentant galactosémie congénit., malabsor. du glucose et galactose ou déficit en lactase) • assoc. non recommandée au lithium, diurétiq. épargneurs de  $K^+$ , suppléments  $K^+$ , dantrolène • grossesse : cf § Grossesse et

allaitement. **Interactions\* :** • diurétiq. épargneurs de  $K^+$  (spironolactone, triamterène ou amiloride), suppléments  $K^+$  ou substitués de sel contenant du  $K^+$  : contrôle fréquent  $K^+$  • lithium : contrôle lithiémie • estramustine • AINS incluant aspirine  $\geq 3$  g/jour • anti-diab.

(insulines, sulfamides hypoglyc.) • diurétiq. • sympathomim. • Or • dantrolène (perf.) • induc. du CYP3A4 (rifampicine, *Hypericum perforatum*, agents anticonvuls. comme carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone) • inhib. du CYP3A4

(itraconazole, kétoconazole) • bêtabloq. utilisés dans l'insuf. cardiaq. (bisoprolol, carvedilol, métoprolol) • baclofène • antihypertens. (tels que bêtabloq., vasodilat.) • corticostéroïdes, tétracycline • alphabloq. (prazosine, alfuzosine, doxazosine, tamsulosine, térazosine)

• anti-dépres. tricycliq., antipsychotiq., anesthésiq. • amifostine. Autres assoc. : en monothérap., amlodipine a été administrée en toute sécurité avec des diurétiq. thiazidiq., IEC, dérivés nitrés d'action prolongée, nitroglycérine sublinguale, digoxine, warfarine,

atorvastatine, sildénafil, anti-acides (hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de magnésium, siméthicone), cimétidine, AINS, antibiotiq. et hypoglycémisants oraux, ciclosporine. **Grossesse\* :** Déconseillé pendant le 1<sup>er</sup> trim. Contre-indiqué aux 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trim. **Allaitement\* :**

Déconseillé. **Fertilité\* :** modif. bioch. révers. au niv. du spermatozoïde chez cert. patients traités par des inhib. calciq. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines\* :** risq. de sensation de vertiges ou fatigue. **Effets indésirables\* :** Fréquents :

étourdissements, céphalées, somnolence, paressthésie, vertiges, troubles de la vision, acouphènes, hypotens. (et effets liés), palpitations, flush, dyspnée, toux, douleurs abdo., nausées, vomissements, dyspepsie, dysgueusie, diarrhée, constipation, prurit, rash, crampes

muscul., œdèmes et œdèmes périph., fatigue, asthénie. **Prescription et délivrance :** Liste I. COVERAM 5 mg/5 mg : AMM 34009 385 802 59 : 30 cp, Prix : 25,27 €. CTJ : 0,84 €. AMM 34009 385 806 00 : 90 cp, Prix : 66,24 €. CTJ : 0,74 €. COVERAM 5 mg/10 mg : AMM

34009 385 814 30 : 30 cp, Prix : 25,27 €. CTJ : 0,84 €. AMM 34009 385 819 59 : 90 cp, Prix : 66,24 €. CTJ : 0,74 €. COVERAM 10 mg/5 mg : AMM 34009 385 827 89 : 30 cp, Prix : 35,64 €. CTJ : 1,19 € ; AMM 34009 385 831 51 : 90 cp,

Prix : 93,61 €. CTJ : 1,04 €. COVERAM 10 mg/10 mg : AMM 34009 385 839 60 : 30 cp, Prix : 35,64 €. CTJ : 1,19 € ; AMM 34009 385 843 32 : 90 cp, Prix : 93,61 €. CTJ : 1,04 €. Remb. Séc. soc à 65 %. **Collect. Info. méd.** : Therval Médical -

35, rue de Verdun 92284 Suresnes Cedex - Tél. 01 55 72 60 00. Les Laboratoires Servier - 50, rue Carnot - 92284 Suresnes Cedex France. \*Pour une information complète, consulter le RCP disponible sur le site Internet de l'AFSSAPS.



1 comprimé par jour



## LE DOSSIER

## Evaluation de l'ischémie myocardique

## Editorial

**P**ourquoi évaluer l'ischémie myocardique ? Parce sa présence et son étendue déterminent le pronostic, plus que l'anatomie coronaire. La scintigraphie myocardique, l'échographie de stress et de l'IRM cardiaque sont évaluées dans ce dossier de *Réalités Cardiológicas* par trois experts, exempts de conflits d'intérêts, si ce n'est que chacun défend sa technique...

>>> Le point fort de la **scintigraphie** est une bonne sensibilité diagnostique, d'où une excellente valeur prédictive négative : taux annuel d'accidents cardiaques < 1 % en cas de scintigraphie négative. A l'opposé, le taux d'événements est multiplié par 7 à 8 en cas d'ischémie étendue. La scintigraphie offre en plus l'analyse de la cinétique segmentaire du ventricule gauche, évalue la viabilité myocardique et calcule la fraction d'éjection. Les points faibles de la scintigraphie sont un prix relativement élevé et son caractère irradiant malgré les progrès des caméras les plus modernes.

>>> **L'échographie de stress** a obtenu au cours des années 1990 et 2000 une large validation diagnostique et pronostique ; c'est actuellement une technique de routine, légèrement moins sensible et donc plus spécifique que la scintigraphie. Les points forts de l'échographie sont une large disponibilité, un coût moins élevé que la scintigraphie et l'absence d'irradiation. La sécurité d'emploi est excellente, notamment pour l'échographie d'effort avec 1 accident sérieux pour 6 500 examens. Le talon d'Achille de l'échographie de stress : 5 à 10 % de patients peu échogènes, source de difficultés diagnostiques partiellement résolues par l'injection de contraste intra-ventriculaire, ce qui augmente nettement le coût de l'examen.

>>> **L'IRM cardiaque** offre une qualité d'imagerie et une résolution spatiale nettement supérieures à celles de ses concurrents, à valeur diagnostique et pronostique au moins égales. L'IRM partage avec l'échographie son caractère non irradiant pour un coût encore moindre, les actes de cardiologie n'ayant pas encore de cotation spécifique en France. Points faibles de l'IRM : sa faible disponibilité, le coût des machines et des infrastructures, et certaines contre-indications incontournables (pacemakers et défibrillateurs implantables).

>>> **Quid de l'ECG d'effort ?** Malgré une valeur diagnostique et pronostique nettement en retrait par rapport aux trois techniques d'imagerie, l'ECG d'effort reste utile en cas de probabilité prétest faible (bonne valeur d'un test négatif) ou élevée (valeur d'un test positif). Dans bon nombre de cas, il sera suivi par une technique d'imagerie cardiaque fonctionnelle, dont le choix est guidé par les caractéristiques du patient et les disponibilités locales. Il est cependant recommandé de privilégier les techniques non irradiantes (échographie et IRM), notamment chez les sujets jeunes, compte tenu des risques oncogènes à long terme en cas d'examen irradiants répétés.



→ J.L. MONIN  
CHU Henri Mondor,  
CRETEIL.

## LE DOSSIER

## Evaluation de l'ischémie myocardique

# Evaluation de l'ischémie myocardique par ECG d'effort et scintigraphie myocardique

**RÉSUMÉ :** Alors que les essais COURAGE, FAME et DEFER ont réaffirmé le rôle capital de l'évaluation de l'ischémie myocardique et du retentissement fonctionnel des sténoses coronaires, l'épreuve d'effort conventionnelle (EE) et la tomoscintigraphie myocardique de perfusion (TSMP) conservent une place fondamentale dans cette indication, à titre diagnostique, pronostique et d'aide à la décision thérapeutique.

A visée diagnostique, une estimation préalable de la probabilité a priori (ou pré-test) de maladie coronaire et des capacités physiques du patient permet d'en optimiser les indications et l'interprétation : EE chez les sujets à haute ou basse probabilité a priori avec ECG de repos normal et bonne aptitude physique, TSMP couplée à un effort ou un test pharmacologique dans les autres cas.

A visée pronostique et d'aide à la décision thérapeutique, la TSMP couplée à l'EE apporte des informations capitales pour une gestion optimale de la maladie : présence, étendue et sévérité de l'ischémie, seuil ischémique, tolérance rythmique et hémodynamique, aptitude à l'effort, fonction ventriculaire gauche globale et segmentaire, présence de viabilité myocardique.



→ G. VANZETTO

Clinique Universitaire de Cardiologie,  
Pôle CVT, CHU, GRENOBLE.

## Le contexte en 2012

Ces dernières années, plusieurs essais cliniques ambitieux ont réaffirmé l'importance capitale de l'ischémie myocardique dans la prise en charge et le pronostic de la maladie coronaire, bien au-delà de la seule anatomie coronaire. Ainsi, l'étude ancillaire scintigraphique de COURAGE a redémontré que la présence et l'étendue de cette ischémie, et surtout sa régression à distance – sous traitement médical ou après revascularisation – étaient déterminantes pour la survenue d'événements futurs. Par ailleurs, l'essai FAME a confirmé que le degré de sténose coronaire angiographique ne permettait pas de déterminer le retentissement fonctionnel des sténoses entre 50 et 70 %, mais également d'un nombre important de sténoses entre 70 et 90 %. Il a aussi montré qu'une stra-

tégie de revascularisation guidée par cette évaluation fonctionnelle était supérieure à une stratégie basée sur la seule angiographie pour réduire le taux d'événements cardiaques majeurs à deux ans. Enfin, l'essai DEFER a établi que l'angioplastie de sténoses sans retentissement fonctionnel (définie par une FFR < 0,75) n'apportait aucun bénéfice (voire avait une tendance non significative à être délétère) sur la survenue d'événements majeurs ou d'angor à cinq ans.

Parmi les méthodes non invasives actuellement à notre disposition pour cette indispensable évaluation de l'ischémie myocardique dans la maladie coronaire stable, quelle est la place des deux plus anciennes d'entre elles, l'épreuve d'effort conventionnelle (EE) et la tomoscintigraphie myocardique de perfusion (TSMP) ?

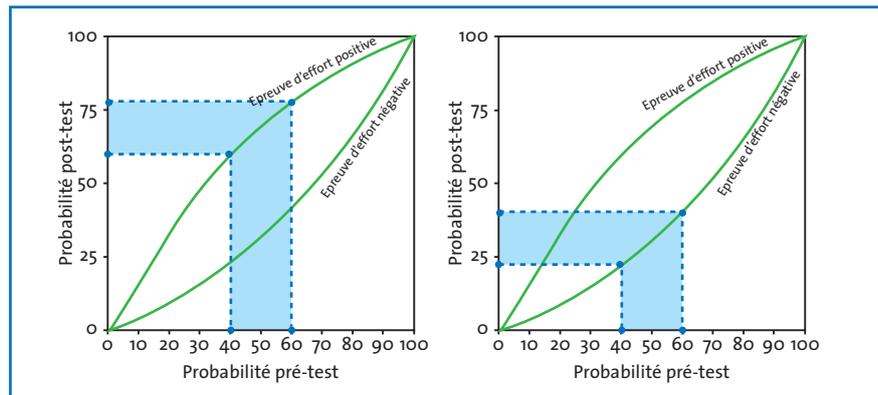
## L'épreuve d'effort : existe-t-il encore une place pour cette vieille dame ?

Alors que les dernières recommandations à son sujet – émanant des sociétés américaines de cardiologie – datent de quinze ans [1], qu'elle a disparu des tests d'ischémie proposés en 2010 par l'*European Society of Cardiology* dans ses parfois controversées *Guidelines on myocardial revascularization*, et tandis que de nouvelles – et moins nouvelles – techniques voient leurs valeurs diagnostiques et pronostiques largement validées, quelle place reste-t-il en 2012 à l'EE conventionnelle ?

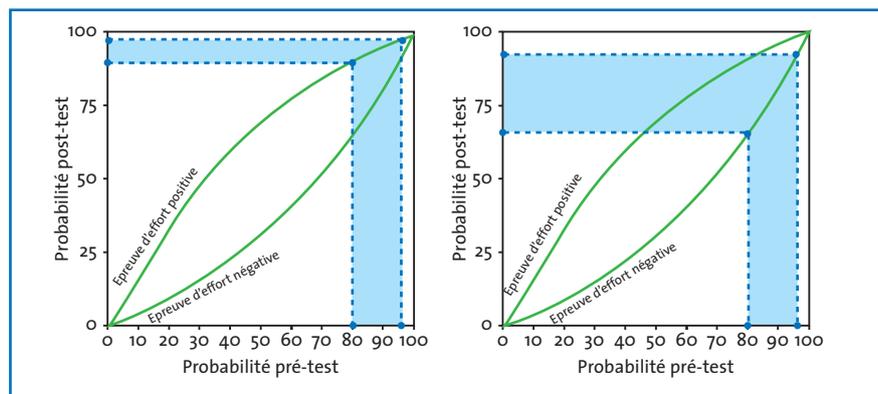
### 1. A titre diagnostique chez les patients suspects de coronaropathie : Parfois...

Avec une sensibilité et une spécificité de 68 et 77 % dans une large méta-analyse regroupant 147 études et plus de 24 000 patients [3], il paraît impossible de lui accorder la place qui était la sienne dans les recommandations de 1997, à savoir (en classe I!) la recherche de coronaropathie chez les patients à probabilité intermédiaire de maladie coronaire. Dans cette situation en effet, la probabilité post-test ne dépassera guère 75 % si elle est positive, et ne descendra pas en dessous de 25 % si elle est négative, soit dans les deux cas un doute diagnostique inacceptable excédant 25 % (**fig. 1**).

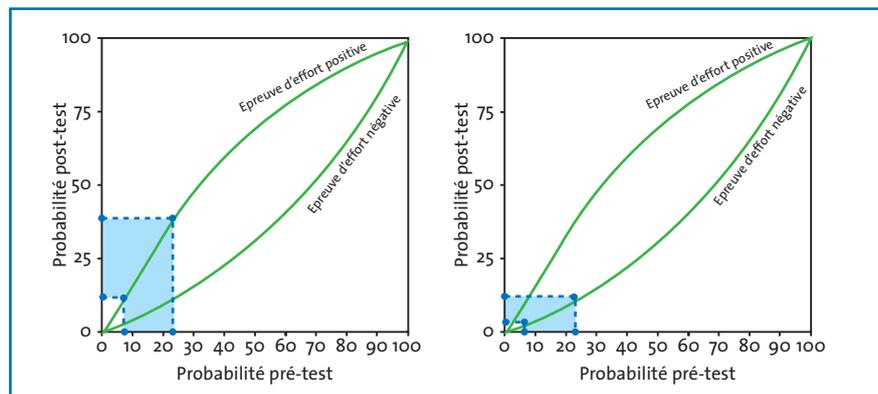
Il est souvent admis que l'EE garde son intérêt en cas de forte ou basse probabilité pré-test de maladie coronaire. En fait, chez un patient à forte probabilité (**fig. 2**), une EE positive n'apportera qu'un gain diagnostique très modeste, tandis que négative elle ne permettra en rien d'éliminer une coronaropathie. Inversement, chez un patient à très faible probabilité pré-test (**fig. 3**), une EE négative éliminera quasiment la maladie, mais un test positif n'aura aucune valeur, avec une incertitude post-test accrue. En



**FIG. 1 :** Diagramme de Bayes illustrant la probabilité post-test de maladie coronaire en cas d'épreuve d'effort positive (à gauche) et négative (à droite) dans une population à probabilité pré-test intermédiaire de maladie coronaire. Dans les deux situations, le "gain diagnostique" n'excède pas 25 %, et l'incertitude diagnostique post-test reste élevée.



**FIG. 2 :** Diagramme de Bayes illustrant la probabilité post-test de maladie coronaire en cas d'épreuve d'effort positive (à gauche) et négative (à droite) dans une population à probabilité pré-test élevée de maladie coronaire. Positive, l'épreuve d'effort affirmera la présence d'une coronaropathie (avec un "gain diagnostique" toutefois modeste). En cas de négativité, la probabilité post-test restera supérieure à 70 %.



**FIG. 3 :** Diagramme de Bayes illustrant la probabilité post-test de maladie coronaire en cas d'épreuve d'effort positive (à gauche) et négative (à droite) dans une population à probabilité pré-test basse de maladie coronaire. Positive, l'épreuve d'effort éliminera quasiment une coronaropathie. En cas de positivité, la probabilité post-test restera très inférieure à 50 %.

## LE DOSSIER

## Evaluation de l'ischémie myocardique

somme, l'épreuve d'effort n'a qu'un intérêt diagnostique très modeste chez les patients suspects de coronaropathie; elle n'est contributive que chez les patients à haute ou faible probabilité pré-test... à condition que son résultat converge avec le sens clinique. A cela viennent s'ajouter les limitations liées aux prérequis électrocardiographiques (nécessité d'un tracé de repos normal ou pour le moins sans bloc de branche gauche, hypertrophie ventriculaire gauche, ni anomalie de la repolarisation en rapport avec une imprégnation médicamenteuse, etc.) et à l'aptitude physique du patient (capacité à produire un effort permettant d'atteindre une fréquence cardiaque "diagnostique").

### 2. A titre diagnostique dans certaines populations à risque : Presque jamais...

La détection d'ischémie myocardique avant chirurgie lourde non cardiaque et chez le diabétique asymptomatique à risque cardiovasculaire élevé a été largement débattue et reste controversée, du fait de l'absence de preuve d'une quelconque efficacité d'une stratégie basée sur de tels tests pour réduire la morbi-mortalité cardiaque à court, moyen, ou long terme. Par ailleurs, s'agissant – par définition – de patients asymptomatiques non coronariens connus, la probabilité de coronaropathie dans cette population est tout au plus intermédiaire, situation dans laquelle les performances diagnostiques de l'EE sont, comme nous venons de le voir, médiocres. Enfin, les seuls candidats à une recherche d'ischémie myocardique sont – selon les recommandations – les patients à faible aptitude physique devant bénéficier d'une chirurgie majeure [4] ou les diabétiques de types 2 avec facteurs de risques et/ou complications macro- ou microvasculaires patentes [5], deux situations dans lesquelles l'EE sera le plus souvent impossible ou largement sous-maximale et donc non contributive. La réalisation d'une épreuve d'effort de dépistage chez

les patients sédentaires avec facteurs de risques cardiovasculaires désireux de reprendre un activité physique reste toutefois recommandée, avec néanmoins un niveau de recommandation assez faible (IIb) [6].

### 3. A titre de réévaluation d'un patient coronarien connu : Sans doute...

Si la coronarographie est la règle chez un coronarien présentant une réévaluabilité ischémique indiscutable, l'EE conventionnelle conserve des atouts chez les coronariens connus, revascularisés ou non, avec récurrence de symptômes dont il n'est pas toujours facile d'affirmer l'origine. L'objectif n'est plus alors à proprement parler diagnostique, mais surtout pronostique : existe-t-il des critères péjoratifs devant faire reconsidérer l'attitude thérapeutique et envisager une stratégie invasive? Le test peut alors être d'une aide précieuse, à condition de prendre en compte l'ensemble des facteurs pronostiques péjoratifs validés [1], à savoir :

- en priorité ceux qui reflètent une mauvaise aptitude physique : niveau d'effort < 5 MET (soit environ 75 watts pour un sujet de 70 kg), durée d'effort < 8 minutes, fréquence maximale < 120 bpm en l'absence de traitement bradycardisant;
- ceux en rapport avec une réponse tensionnelle inadaptée : plafonnement de la pression artérielle systolique < 130 mmHg, voire chute à l'effort > 100 mmHg;
- ceux qui témoignent de la sévérité de l'ischémie : sous-décalage (et a fortiori sus-décalage) du segment ST apparaissant pour un effort < 6,5 Mets (soit < 100 watts), amplitude du sous-ST > 2,0 mm, nombre de dérivations touchées, persistance au-delà de la 6<sup>e</sup> minute de récupération;
- enfin, ceux qui attestent de la mauvaise tolérance rythmique : extrasystolie fréquente, salves de tachycardie ventriculaire, dans une moindre mesure passage en fibrillation atriale.

### 4. Comme méthode de provocation de l'ischémie couplée à une scintigraphie ou une échocardiographie de stress : Toujours!

Même si les méthodes pharmacologiques supplétives (dipyridamole, adénosine, dobutamine...) ont démontré leur excellente performance diagnostique, l'EE doit incontestablement rester la méthode de provocation de l'ischémie à privilégier — chaque fois que possible — lors d'une scintigraphie ou une échocardiographie de stress. En effet, comme nous le développerons plus loin, la prise en compte des résultats de l'EE lors de l'interprétation des données de l'imagerie de l'ischémie augmente les performances diagnostiques et pronostiques de cette dernière.

### La tomoscintigraphie myocardique de perfusion (TSMSP)

La TSMSP est la technique d'imagerie la plus largement validée et utilisée pour l'évaluation de l'ischémie myocardique. Elle permet le diagnostic de présence d'ischémie, mais aussi sa localisation, l'évaluation de son étendue et de sa sévérité, l'étude de la viabilité myocardique, et la mesure de la fonction ventriculaire gauche systolique segmentaire et globale. L'avènement récent des nouvelles gamma-caméras CZT (encore appelées "à semi-conducteur" ou "caméras ultra-rapides") permet d'obtenir désormais ces informations en moins de 10 minutes, avec une irradiation moindre, et avec une meilleure résolution spatiale. Le dernier consensus des sociétés nord-américaines d'imagerie médicale a ainsi défini 33 indications appropriées de TSMSP [7]. Celles qui se rapportent au présent sujet peuvent être résumées en quelques grandes situations cliniques.

### 1. A titre d'évaluation diagnostique chez un patient coronarien connu ou suspect de coronaropathie : Dans presque tous les cas

La méta-analyse d'Underwood regroupant 79 études (soit près de 9 000 patients) rapporte une sensibilité de la TSMP de 86 % pour le diagnostic de sténoses coronaires significatives (> 50%), atteignant même 90 % pour les examens de bonne qualité [8]. La spécificité relativement plus basse (74 %) retrouvée dans cette même étude est en fait liée à un biais de référence. Si l'on considère le "taux de normalité" de la TSMP, correspondant au taux d'examens normaux parmi les patients avec probabilité pré-test < 10 %, cette spécificité atteint 89 % [8]. Ces performances diagnostiques élevées font de la TSMP – contrairement à l'EE – un excellent outil diagnostique chez les patients à probabilité intermédiaire, soit d'emblée, soit en seconde ligne après une EE non diagnostique, litigieuse, ou discordante avec la probabilité pré-test (voir plus haut).

La **figure 4** illustre cette supériorité de la TSMP par rapport à l'EE conventionnelle, mais souligne également l'intérêt de cumuler l'information des deux tests. La TSMP est par contre en général inu-

tile chez les patients à basse probabilité pré-test; elle est inversement souvent utile chez les patients à forte probabilité pré-test, l'information pronostique procurée permettant d'optimiser la stratégie thérapeutique.

### 2. Evaluation pronostique et aide à la décision thérapeutique chez un patient coronarien connu ou suspect de coronaropathie : Toujours !

C'est dans le domaine de l'évaluation pronostique que le niveau de preuve de la TSMP est le plus élevé, et cela quelle que soit la population considérée: patients suspects de coronaropathie, coronariens avérés, après infarctus du myocarde, stratification du risque avant chirurgie lourde, patients diabétiques, patients revascularisés, hommes et femmes... La synthèse de près de 60 études, incluant en tout plus de 30 000 patients, démontre la constance des résultats obtenus en termes de valeur prédictive négative pour la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs, avec un taux annuel toujours inférieur à 1 % (le plus souvent entre 0,6 et 0,8 %/an) [8].

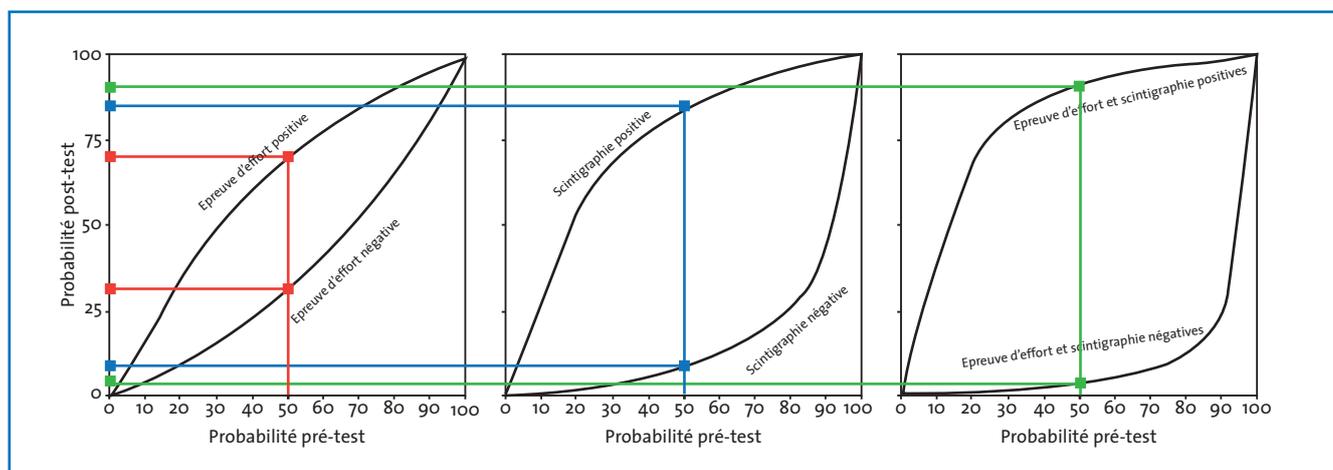
Parallèlement, on connaît la corrélation presque parfaite entre l'étendu du défaut

perfusionnel et la probabilité de survenue d'un événement majeur, avec un risque 7 à 8 fois plus élevé en cas d'anomalie perfusionnelle étendue qu'après une TSMP normale [8-10]. Les études menées par Hachamovich *et al.* ont établi que la quantification de l'étendue de l'ischémie myocardique à la TSMP était un précieux outil d'aide à la décision thérapeutique: en cas d'ischémie > 15 % de la masse ventriculaire gauche, la revascularisation myocardique est supérieure au traitement médical pour la réduction des événements cardiaques futurs, alors qu'elle n'apporte aucun bénéfice – voire est délétère – en cas d'ischémie d'étendue < 10 % [9].

Pour ces raisons, la TSMP a depuis longtemps gagné ses lettres de noblesse dans l'étude de la perfusion myocardique, et constitue d'ailleurs souvent la méthode de référence à laquelle se confrontent les nouvelles techniques (**fig. 5**).

### 3. Imagerie de perfusion et nécrose – Recherche de viabilité myocardique: Un outil précieux dans les cardiopathies ischémiques chroniques ou après infarctus du myocarde

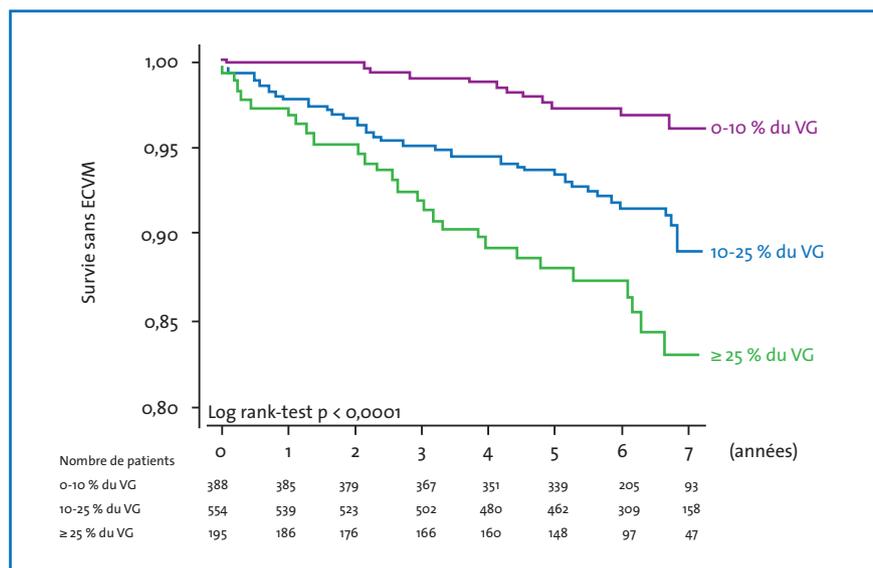
Dans ce domaine encore, la TSMP est largement utilisée, que ce soit après



**Fig. 4 :** Diagramme de Bayes illustrant les performances diagnostiques croissantes de l'épreuve d'effort seule (à gauche), de la tomoscintigraphie prise isolément (au milieu), et des deux tests interprétés conjointement (à droite). Chez un patient avec une probabilité pré-test de maladie coronaire de 50 %, la probabilité post-test est de 67 % après EE positive, 80 % en cas de TSMP positive, et 88 % lorsque les deux tests sont positifs. Inversement, cette probabilité est de 29 % en cas d'EE négative, 9 % en cas de TSMP négative, et 5 % lorsque les deux tests sont négatifs.

## LE DOSSIER

## Evaluation de l'ischémie myocardique



**Fig. 5 :** Valeur pronostique à long terme de la tomoscintigraphie myocardique de perfusion : survie sans événements cardiaques majeurs (décès et infarctus) en fonction de l'étendue de l'ischémie myocardique exprimée en % de la masse ventriculaire gauche (VG). D'après [10].

infarctus du myocarde ou dans les cardiopathies ischémiques chroniques avec dysfonction ventriculaire gauche sévère. Bien qu'inférieures à celles obtenues avec la tomographie par émission de positons au  $^{18}\text{F}$ FDG, les performances de la TSMP au  $^{201}\text{Tl}$  ou au  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -mibi avec analyse quantifiée des images de repos (ou de redistribution de repos) sont pleinement suffisantes pour une prise de décision thérapeutique en routine clinique. En particulier, la valeur prédictive négative de la TSMP au thallium est excellente, et l'on sait qu'une fixation de traceur < 50 % de l'activité maximale dans le territoire compromis s'accompagne d'une très faible probabilité de récupération fonctionnelle après revascularisation (valeur prédictive négative > 85 %) [11]. Sa valeur prédictive positive est toutefois plus faible, de l'ordre de 60 %. Les traceurs technétiés permettent semble-t-il un meilleur compromis valeur prédictive positive/négative, avec des valeurs de l'ordre de 75 %. Toutefois, quel que soit le traceur utilisé, il est possible de faire varier le critère de viabilité afin de privilégier

au choix la valeur prédictive positive ou négative [11].

#### 4. Choix de la méthode de provocation de l'ischémie : L'effort chaque fois que possible

Comme nous l'avons vu, une EE couplée à la TSMP doit être tentée chaque fois que possible. Si elle s'avère impossible ou très largement sous-maximale, elle sera remplacée ou complétée en première intention par l'injection de dipyridamole ou d'adénosine, dont les contre-indications sont un accident vasculaire cérébral récent, une instabilité tensionnelle, et surtout une BPCO sévère ou un asthme.

Dans ces cas, l'alternative pharmacologique de seconde intention est la dobutamine, selon un protocole identique à celui utilisé en échocardiographie de stress. Ces trois types de tests donnent des résultats sensiblement comparables en termes de performances diagnostiques de la TSMP, avec néanmoins une supériorité pour l'EE.

#### 5. Imagerie de la fonction ventriculaire gauche : En prime pour toute TSMP

La TSMP synchronisée à l'ECG (ou gated-SPECT) permet la mesure de la fonction segmentaire et globale ventriculaire gauche dans le même temps que l'analyse de la perfusion. Les comparaisons directes entre la scintigraphie synchronisée et l'IRM ou l'échographie ont montré d'excellentes corrélations pour la mesure des volumes ventriculaires gauches, de la fraction d'éjection et de la cinétique segmentaire [12-13].

Par ailleurs, la prise en compte des paramètres de fonction systolique a permis d'augmenter les performances diagnostiques de la scintigraphie. En particulier, les artefacts d'atténuation peuvent être démasqués par la démonstration d'une cinétique segmentaire normale. Il en résulte une diminution significative des faux positifs et donc une augmentation de la spécificité, qui dépasse alors 90 % [13]. Enfin, la valeur pronostique indépendante des paramètres de fonction ventriculaire gauche obtenue par cette technique est clairement établie, une fraction d'éjection inférieure à 45 % ou un volume télésystolique supérieur à 70 ml correspondant à un taux d'événements cardiovasculaires majeurs particulièrement élevé [14].

#### En pratique

L'EE garde une place à titre diagnostique chez les patients à faible probabilité a priori de maladie coronaire avec ECG de repos normal, et permet d'être libérateur lorsqu'elle est maximale négative. Elle est également conseillée chez les patients asymptomatiques à risque cardiovasculaire élevé désireux de reprendre une activité sportive. Dans tous les autres cas, soit sa valeur diagnostique est trop faible pour permettre à elle seule de prendre une décision thérapeutique, soit elle sera souvent non diagnostique ou d'in-

interprétation difficile. Chez le coronarien connu suspect d'évolutivité, elle garde par contre son intérêt pour rechercher la présence d'une ischémie et surtout de facteurs pronostiques péjoratifs, le plus important d'entre eux étant sans doute la capacité physique à l'effort.

La TSMP – chaque fois que possible couplée à une EE – permet dans tous les cas une évaluation diagnostique et pronostique complète de l'ischémie (présence, étendue et sévérité), une étude de la viabilité myocardique, et une mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche. Elle est validée et indiquée dans presque toutes les situations : patient suspect de coronaropathie (en particulier avec probabilité pré-test ou post-EE intermédiaire ou haute), coronarien connu revascularisé ou non, aide à la décision thérapeutique, choix d'une méthode de revascularisation myocardique. Ses seules limitations sont la présence d'un bloc de branche gauche ou d'un rythme électro-entraîné.

### Bibliographie

1. GIBBONS RJ, BALADY GJ, BEASLEY JW *et al.* ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing. *J Am Coll Cardiol*, 1997; 30: 260-315.
2. WINJS W, KOLH P, DANCHIN N *et al.* Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiol*, 2010; 31: 2501-2555.
3. GIANROSSI R, DETRANO R, MULVIHILL D *et al.* Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation*, 1989; 80: 87-98.
4. POLDERMANS D, BAX JJ, BOERSMA E *et al.* Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *Eur J Cardiol*, 2009; 30: 2769-2812.
5. PUEL J, VALENSI P, VANZETTO G *et al.* Identification de l'ischémie myocardique chez le diabétique. Recommandations conjointes SFC/ALFEDIAM. *Arch Mal Cœur Vaiss*, 2004; 97: 338-357.
6. GREENLAND P, ALPERT JS, BELLER GA *et al.* 2010 ACCF/AHA Guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults. *Circulation*, 2010; 22: 2748-2764.
7. BERMAN DS, DiCARLI MF, HEIDENREICH PA *et al.* ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 Appropriate use criteria for cardiac radionuclide imaging. *Circulation*, 2009; 119: e561-87.
8. UNDERWOOD SR, ANAGNOSTOPOULOS C, CERQUEIRA M *et al.* Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004; 31: 261-291.
9. HACHAMOVITCH R, BERMAN DS, SHAW LJ *et al.* Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation*, 1998; 97: 535-543.
10. VANZETTO G, ORMEZZANO O, FAGRET D *et al.* Long-term additive prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging over clinical and exercise stress test in low to intermediate risk patients: study in 1137 patients with 6-year follow-up. *Circulation*, 1999; 100: 1521-1527.
11. UNDERWOOD SR, BAX JJ, VOM DAHL J *et al.* Imaging techniques for the assessment of myocardial hibernation. Report of a Study Group of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2004; 25: 815-836.
12. WEI K, CROUSE L, WEISS J *et al.* Comparison of usefulness of dipyridamole stress myocardial contrast echocardiography to technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography for detection of coronary artery disease (PB127 multicenter phase 2 trial results). *Am J Cardiol*, 2003; 91: 1293-1298.
13. PAETSCH I, JAHNKE C, WAHL A *et al.* Comparison of dobutamine stress magnetic resonance, adenosine stress magnetic resonance, and adenosine stress magnetic resonance perfusion. *Circulation*, 2004; 110: 835-842.
14. SHARIR T, GERMANO G, KAVANAGH PB *et al.* Incremental prognostic value of post-stress left ventricular ejection fraction and volume by gated myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation*, 1999; 100: 1035-1042.

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

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



**+ riche**  
**+ interactif**  
**+ proche de vous**

## LE DOSSIER

## Evaluation de l'ischémie myocardique

# Evaluation de l'ischémie myocardique par l'échographie de stress

**RÉSUMÉ :** L'échographie cardiaque de stress à la recherche d'une ischémie myocardique doit utiliser en priorité l'effort à chaque fois que le patient en est capable, ou à défaut la dobutamine couplée à l'atropine. L'examen est difficile à interpréter car les critères utilisables (hypokinésie, akinésie et surtout tardokinésie) sont subjectifs, mais l'utilisation large d'une double lecture, notamment en période d'apprentissage, permet d'obtenir une performance diagnostique globalement comparable à la scintigraphie ou l'IRM.

En parallèle, les avantages sont nombreux : prix bas, disponibilité, innocuité, courte mobilisation... L'un des grands objectifs dans le domaine de la recherche d'ischémie est de ne pas méconnaître les patients à haut risque devant bénéficier d'une revascularisation (tritronculaire, tronc commun, IVA proximale) et, à ce titre, l'échographie de stress s'impose comme la technique de référence.



→ E. ABERGEL, C. CHAUVEL  
Clinique Saint-Augustin,  
BORDEAUX.

L'échographie de stress, pratiquée à la recherche d'une ischémie, peut avoir un intérêt diagnostique (recherche d'une ischémie chez un patient non connu comme coronarien, recherche d'ischémie résiduelle après un infarctus ou un geste de revascularisation), mais aussi pronostique, en précisant le profil de risque du patient, notamment avant une anesthésie et un geste chirurgical. L'échographie de stress, pour être performante, doit être réalisée dans des conditions optimales : elle nécessite la collaboration d'un binôme – un cardiologue et un(e) infirmier(e) – et doit être réalisée dans un local spacieux possédant une table avec un pédalier et une table d'examen plus traditionnelle.

Ainsi, on peut pour chaque patient et à tout moment choisir la modalité de stress retenue, soit l'effort, soit l'injection de dobutamine et d'atropine. Il faut privilégier l'effort chaque fois que c'est possible : ainsi, sans perfusion, et dans un délai court (une vingtaine de minutes) en couplant l'enregistrement

continu de l'ECG, il sera possible de savoir s'il existe ou non une ischémie myocardique, avec une sensibilité et une spécificité globalement comparables à la scintigraphie ou l'IRM. Les avantages de l'échographie d'effort sont nombreux : faible coût, patient non perfusé, non irradié, pas de produits injectés donc pas de toxicité potentielle, mobilisation très courte en temps pour le patient...

## Les critères diagnostiques

Le suivi de la cinétique du ventricule gauche (VG) au cours de l'échographie de stress est permanent, ce qui permet en échographie d'effort en particulier d'acquiescer facilement des boucles à chaque palier (tous les 20, 30 ou 40 watts selon le protocole choisi) ; on peut ainsi disposer de 5 à 8 paliers en moyenne, ce qui permet non seulement de faire le diagnostic d'ischémie, mais aussi d'en situer le moment de survenue et donc d'avoir le seuil ischémique (valeur pronostique, **tableau I**), ce qui n'est pas possible (ou très difficile) avec les autres techniques.

Très faible risque, mortalité <1%/an	Risque intermédiaire	Haut risque
Echographie d'effort maximale (> 85% FMT) normale.	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Capacité d'exercice limitée.</li> <li>– Atteinte segmentaire de repos.</li> <li>– FEVG diminuée au repos.</li> <li>– Réponse ischémique.</li> <li>– FEVG non modifiée par le stress ; VTS non modifié par le stress.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Atteinte segmentaire de repos étendue (<math>\geq 4</math> segments).</li> <li>– FEVG &lt; 40% au repos.</li> <li>– Ischémie étendue (<math>\geq 4</math> segments).</li> <li>– Atteinte multitrunculaire.</li> <li>– Atteinte segmentaire de repos avec ischémie résiduelle.</li> <li>– Seuil ischémique bas.</li> <li>– Réponse ischémique avec diminution de la FEVG ou augmentation du VTS.</li> </ul>
FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; FMT : fréquence maximale théorique ; VTS : volume téléstolique VG.		

TABLEAU I : Stratification du risque en fonction des données de l'échographie de stress.

Lorsque l'examen est normal, le VG devient progressivement hypercontractile de façon harmonieuse au cours du test, avec une augmentation de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) et une réduction du volume téléstolique du VG. Une ischémie sera évoquée sur la base des critères de

positivité classiques que sont l'apparition d'une hypokinésie ou d'une akinésie de 1 ou 2 segments contigus [1]. Toutefois, en se basant sur ces seuls critères, la spécificité du test serait quasi parfaite mais avec une sensibilité assez basse. En pratique dans la majorité des laboratoires, d'autres critères diagnos-

tiques sont associés, avec au premier plan la mise en évidence d'un retard de contraction segmentaire ou tardokinésie. De fait, il n'est pas rare qu'une sténose de l'interventriculaire antérieure (IVA) se manifeste par un retard du tiers apical inférieur et septal, alors qu'il n'y a pas d'hypokinésie flagrante. Dans notre équipe, nous avons mis en évidence qu'une ascension avec déplacement latéral de l'apex très facile à diagnostiquer (la pointe du VG se tord vers le septum) était fortement corrélée à la présence d'une ischémie myocardique, notamment par atteinte circonflexe (**fig. 1**). Cet élément nous aide beaucoup en pratique, car la mise en évidence d'une hypokinésie antérolatérale est difficile, expliquant la faible performance publiée de l'échographie de stress pour la détection des atteintes monotrunculaires circonflexe [2].

L'acquisition des images en échographie d'effort est plus difficile techniquement que l'échographie dobutamine-atropine, d'autant que le patient est laissé au maximum sur le dos pour lui permettre de pédaler facilement et d'atteindre au moins 85 % de sa fréquence maximale théorique.

Sur le plan diagnostique, les avantages de l'échographie d'effort sont nombreux :

- la mise en évidence d'une ischémie est plus facile en raison d'un double produit plus élevé (par rapport à la dobutamine), situation très appréciable chez les monotrunculaires. De fait, à atteinte coronaire équivalente, le trouble de cinétique sera en général plus étendu en effort que sous dobutamine-atropine ;

- on peut savoir si le patient est symptomatique ou non et pour quelle charge (impossible en IRM) ;
- on peut facilement évaluer le remplissage au cours du test, les pressions pulmonaires, l'aggravation d'une éventuelle fuite mitrale, autant d'éléments qui s'intègrent dans le diagnostic de la cardiopathie ischémique (impossible avec les autres techniques).

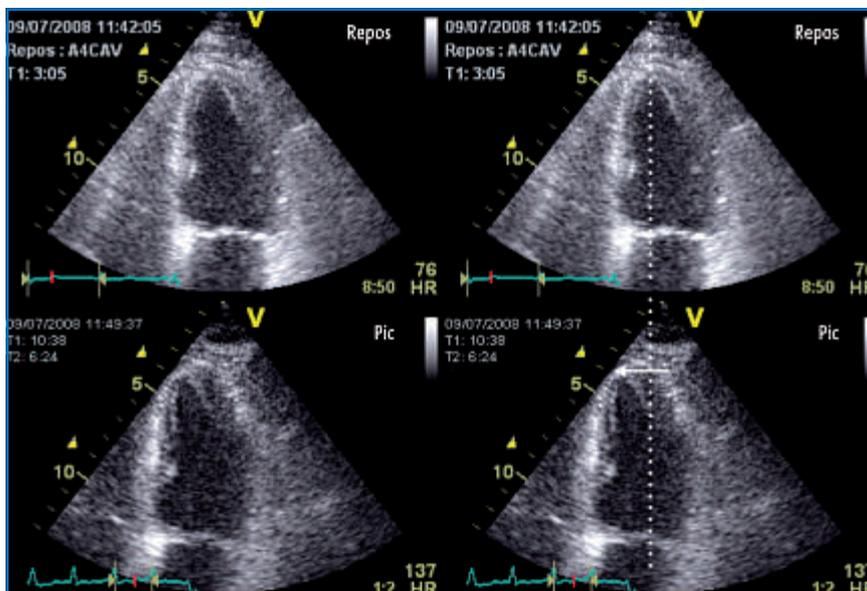


FIG. 1 : A gauche, 4 cavités gelées en téléstolisme au repos (haut) et au pic de l'effort (bas). On note une torsion de la pointe qui se déplace nettement vers le septum (matérialisée par une ligne pointillée montrant l'axe de l'apex au départ de l'examen, images de droite).

## LE DOSSIER

## Evaluation de l'ischémie myocardique

Mais l'échographie n'est pas exempte de reproches :

– la qualité technique est parfois insuffisante. Dans ces cas assez rares, l'utilisation de produits de contraste [3], prônée presque systématiquement par certaines équipes (mais obligeant alors à perfuser les malades en échographie d'effort), permet d'améliorer la performance diagnostique ; dans notre équipe, le recours au contraste est extrêmement rare ;

– la lecture des examens est très opérateur-dépendante [4] (mais l'IRM en est très proche, et le côté "automatique" du diagnostic scintigraphique n'est qu'apparent), et l'absence de critères "chiffrés" rend l'interprétation subjective, surtout en situation d'échogénicité médiocre. Il nous paraît indispensable de recourir à une double lecture à chaque fois que l'interprétation est difficile. C'est ce que nous faisons dans notre laboratoire, alors que les 15 à 20 stress qui sont pratiqués quotidiennement pourraient (à tort) nous faire croire que nous n'avons pas besoin de confronter nos lectures !! Les outils modernes de communication peuvent permettre aux stressistes "isolés" de transmettre leurs images à des centres plus experts, afin d'en discuter l'interprétation. Certains proposent d'utiliser des critères de déformation pour rendre l'interprétation plus objective. Cette perspective semble séduisante en diastole, puisque, dans un territoire ischémique, on peut mettre en évidence une atteinte de la relaxation plus de 10 minutes après l'arrêt de l'effort (on s'affranchit donc largement de la tachycardie) dans 85 % des cas [5] ; toutefois, ces approches sont encore du domaine de la recherche clinique, et l'aspect qualitatif reste encore la clé du diagnostic en routine.

### Performance de l'échographie de stress et des autres techniques

La coronarographie est utilisée comme technique de référence pour préciser la valeur diagnostique de chaque test non

invasif, en considérant comme positive une coronarographie montrant une sténose à plus de 50 %. La performance de chaque test est exprimée par une sensibilité (% de vrais positifs chez ceux ayant une coronarographie pathologique) et une spécificité (% de vrais négatifs chez ceux ayant une coronarographie normale). En général, les données publiées montrent des performances globales comparables de l'échographie de stress et de la scintigraphie [6]. Toutefois, un échographiste ne résistera pas aux charmes d'importantes méta-analyses dégageant une meilleure spécificité de l'échographie de stress. Ainsi, une méta-analyse portant sur 44 études [7] (patients sans antécédent de coronaropathie et bénéficiant d'une coronarographie en raison d'un test positif) a montré pour l'échographie de stress une sensibilité de 85 % et une spécificité de 77 % pour détecter une coronaropathie, contre une sensibilité de 87 % et une spécificité de 64 % de la scintigraphie.

La coronarographie est donc le juge de paix : à chaque fois que l'on rend un stress positif, elle dira en filigrane que le travail a été bien fait si les deux examens concordent, mais dans le cas contraire... alors que l'on sait bien que la mise en évidence d'une lésion coronaire significative n'est pas pour autant synonyme d'ischémie, et que des anomalies de réserve coronaire peuvent entraîner une ischémie malgré l'absence de sténose significative.

Pourquoi un stress jugé négatif peut-il être associé à une coronarographie pathologique [8] ? Parce que le stress est techniquement insuffisant (mauvaise échogénicité, mauvaise lecture, épreuve sous-maximale en raison d'une capacité d'exercice insuffisante ou du maintien d'un traitement bêtabloquant) ; atteinte monotronculaire, notamment de la coronaire droite ou de la circonflexe, en particulier sous dobutamine, où la grande hypercontractilité VG peut masquer des lésions limitées ; une lésion

IVA moyenne entraînant des troubles apicaux limités masqués par l'asynchronisme d'un bloc de branche gauche (BBG) associé...

Pourquoi un stress jugé positif peut-il être associé à une coronarographie normale ? Positivité douteuse ou limitée au cours du test ; forte HTA au pic du stress (contrainte élevée) ; obstruction dynamique apicale intra-VG sous dobutamine pouvant induire une fausse positivité apicale. Dans certains cas, il existe une dysfonction étendue "incontestable", confirmée par plusieurs lecteurs malgré l'absence de sténose à la coronarographie. Cet aspect rapporté en général à une altération de la réserve coronaire n'est pas rare et semble avoir des implications pronostiques péjoratives malgré l'absence de lésions coronaires avérées. Ainsi, un taux de 32,5 % de "faux positifs" (coronarographie normale ou lésions avec sténose < 50 %) a été retrouvé récemment chez 1 477 patients, avec un taux de survie à 1 an et 3 ans comparables entre les patients ayant un stress "vrai positif" et un stress "faux positif" [9].

**Méconnaître une sténose monotronculaire de la droite, de la circonflexe ou d'une IVA distale n'a pas d'implication sérieuse, en ce sens que le pronostic est comparable entre une stratégie médicamenteuse et une stratégie de revascularisation [10]. En revanche, il est essentiel de ne pas méconnaître des lésions à haut risque :** lésions dont on sait que la revascularisation améliore le pronostic vital, lésions dont les conséquences en périopératoire de chirurgie non cardiaque peuvent être graves. C'est le cas des atteintes du tronc commun et des atteintes tritronculaires (surtout avec une atteinte associée de l'IVA proximale). Une méta-analyse récente portant sur 23 études montre que l'échographie de stress est plus performante que la scintigraphie en termes de sensibilité dans ce type d'atteintes coronaires : sensibilité de 94 % pour l'échographie de

stress et de 75 % pour la scintigraphie ( $p < 0,001$ ) [11]. Une ischémie équilibrée dans tous les territoires, apanage des lésions du tronc commun ou des lésions tritronculaires, est mal détectée par la scintigraphie dont le diagnostic est basé sur une réduction relative et comparative de la perfusion ; au contraire, en cas d'atteinte diffuse, la tomographie par émission de positons (hélas très chère et très peu disponible) pourra effectuer une quantification du flux coronaire et ne pas méconnaître une réduction multitronculaire ; quant à l'échographie ou l'IRM, elles montreront un trouble de cinétique étendu évoquant le diagnostic.

## Populations particulières

En cas de BBG, les données de la littérature sont limitées, particulièrement en échographie d'effort. Une méta-analyse montre que la scintigraphie est plus sensible que l'échographie de stress (88 % vs 74 %, études disponibles en majorité conduites sous dobutamine), mais l'échographie de stress est beaucoup plus spécifique (89 % vs 41 %) [12]. De plus, une échographie d'effort positive chez des patients ayant un BBG a une valeur pronostique indépendante péjorative (mortalité, événements cardiovasculaires) [13].

La valeur pronostique de l'échographie de stress concerne toutes les tranches d'âge, notamment en échographie d'effort ; en dobutamine, la mise en évidence d'une ischémie ne prédirait pas de façon indépendante la mortalité avant 60 ans [14]. Cette valeur pronostique est comparable dans les deux sexes [15].

Chez les diabétiques, l'étendue de l'ischémie en échographie d'effort prédit la survenue d'événements cardiovasculaires à 5 ans ; à l'inverse, une échographie d'effort normale prédit l'absence d'événements cardiovasculaires dans les 2 ans. L'échographie dobutamine-atropine peut également être utilisée pour stratifier le risque chez le diabétique.

Chez les patients porteurs de pacemaker, la stimulation par le biais du programmeur peut permettre d'atteindre la FMT. Dans notre expérience, sous dobutamine, 2/3 des patients vont atteindre la FMT en affinant leurs complexes (rythme propre), ce qui permet alors une interprétation optimale.

## Bibliographie

- PELLIKKA PA, NAGUEH SF, ELHENDY AA *et al.* American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2007; 20: 1021-1041.
- GELEIJNSE M, FIORETTI P, ROELANDT JR. Methodology, feasibility, safety and accuracy of dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol*, 1997; 30: 595-606.
- MULVAGH SL, RAKOWSKI H, VANNAN MA *et al.* American Society of Echocardiography Consensus Statement on the Clinical Applications of Ultrasonic Contrast Agents in Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2008; 11: 1179-1201.
- HOFFMANN R, MARWICK T, POLDERMANS D *et al.* Refinements in stress echocardiographic techniques improve inter-institutional agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms. *Eur Heart J*, 2002; 23: 821-829.
- ISHII K, IMAI M, SUYAMA T *et al.* Exercise-induced post-ischemic left ventricular delayed relaxation or diastolic stunning: is it a reliable marker in detecting coronary artery disease? *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 698-705.
- PELLIKKA PA. Stress echocardiography in the evaluation of chest pain and accuracy in the diagnosis of coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis*, 1997; 39: 523-532.
- FLEISCHMANN KE, HUNINK MGM, KUNTZ KM *et al.* Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? *JAMA*, 1998; 280: 913-920.
- FINE NM, PELLIKKA PA. Stress echocardiography for the detection and assessment of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol*, 2011; 18: 501-515.
- FROMAM, KANE G, BRUCE C *et al.* Characteristics and outcomes of patients with abnormal stress echocardiograms and angiographically mild coronary artery disease (< 50% stenoses) or normal coronary arteries. *J Am Soc Echocardiogr*, 2010; 23: 207-214.
- BODEN WE, O'ROURKE RA, TEO KK *et al.* Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2007; 356: 1503-1516.
- MAHAJAN N, POLAVARAM L, VANKAYALA H *et al.* Diagnostic accuracy of myocardial perfusion imaging and stress echocardiography for the diagnosis of left main and triple vessel coronary artery disease: a comparative meta-analysis. *Heart*, 2010; 96: 956-966.
- BIAGINI E, SHAW LJ, POLDERMANS D *et al.* Accuracy of non-invasive techniques for diagnosis of coronary artery disease and prediction of cardiac events in patients with left bundle branch block: a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2006; 33: 1442-1451.
- BOUZAS-MOSQUERA A, PETEIRO J, ALVAREZ-GARCIA N *et al.* Prognostic value of exercise echocardiography in patients with left bundle branch block. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2009; 2: 251-259.
- BERNHEIM AM, KITTIPONANONTH M, TAKAHASHI PY *et al.* Does the prognostic value of dobutamine stress echocardiography differ among different age groups? *Am Heart J*, 2011; 161: 740-745.
- PHILLIPS LM, MIERES JH. Noninvasive assessment of coronary artery disease in women: What's next? *Curr Cardiol Rep*, 2010; 12: 147-154.

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

## LE DOSSIER

## Evaluation de l'ischémie myocardique

# Evaluation de l'ischémie myocardique : quelles sont les bonnes indications de l'IRM de stress ?

**RÉSUMÉ :** L'IRM de stress est une technique arrivée à maturité. Deux modalités de stress sont disponibles (imagerie de perfusion sous agent vasodilatateur avec injection de gadolinium ; ciné-IRM sous dobutamine). Ces techniques ont une très bonne valeur diagnostique par comparaison aux techniques existantes.

L'IRM de perfusion a une valeur diagnostique supérieure à celle de la scintigraphie chez les patients pluritronculaires. L'IRM de stress permet de préciser la localisation et l'étendue de l'ischémie myocardique, éléments déterminants pour porter l'indication d'une revascularisation.

L'IRM apporte de nombreuses informations complémentaires (morphologie, fonction, viabilité) en un seul examen de 30-40 mn, non irradiant, et pour un coût modeste. Elle comporte une excellente valeur pronostique et peut être réalisée dans des conditions de sécurité équivalentes à celles des autres techniques.

Les indications sont réservées en priorité aux patients symptomatiques à risque intermédiaire ou élevé qui ne peuvent fournir un effort maximal ou pour lesquels le test d'effort n'est pas contributif.



→ J. GAROT, M. MANA,  
F. SANGUINETI  
IRM Cardiovasculaire – ICPS,  
Hôpital Jacques Cartier, MASSY.

La détection de l'ischémie myocardique est cruciale dans la prise en charge des patients coronariens ou ayant une insuffisance coronaire suspectée. Au-delà de l'étude anatomique, cette approche a l'avantage de préciser le retentissement fonctionnel des sténoses coronaires. Par la détection d'une ischémie myocardique, son extension, elle permet de mieux stratifier le pronostic et les indications de revascularisation.

L'IRM de stress, non irradiante et sans danger, permet de préciser la localisation et l'extension d'une ischémie myocardique, tout en procurant des informations complémentaires nombreuses (anatomie cardiaque, fonction VG/VD, viabilité myocardique).

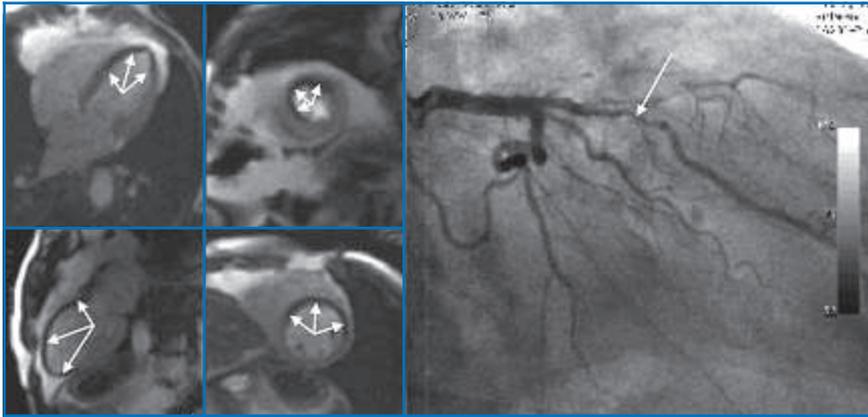
Deux grandes modalités d'IRM de stress sont disponibles :

- l'imagerie de perfusion au cours d'un stress sous adénosine ou dipyridamole,
- l'IRM en mode ciné sous dobutamine.

## Protocoles d'IRM de stress

### 1. IRM de perfusion

L'imagerie dynamique de perfusion permet l'étude du passage transmyocardique d'un agent de contraste (gadolinium) immédiatement après son injection (0,1 mmol/kg IV ; 4-5 cm<sup>3</sup>/s). La distribution tissulaire du gadolinium est proportionnelle à la perfusion myocardique. Le stress est obtenu par une injection lente de dipyridamole (0,56–0,84 mg/kg), l'imagerie de perfusion étant acquise après l'injection. Il peut également être obtenu par une injection à débit constant de 140 µg/kg/mn d'adénosine, l'imagerie étant acquise pendant l'injection. Les principaux effets secondaires de ces drogues sont transitoires. Leurs contre-indications comprennent les BAV de haut degré, l'asthme, un AVC récent < 1 mois, et la présence de sténoses carotidiennes serrées bilatérales.



**FIG. 1:** IRM de stress de perfusion lors du premier passage de gadolinium obtenue 3 mn après injection de 0,84 mg/kg de dipyridamole chez un patient symptomatique ayant une épreuve d'effort sous-maximale. Il existe une zone d'hypoperfusion sous-endocardique au niveau de la paroi antéro-septo-apicale au cours du stress (flèches), témoignant d'une anomalie de réserve de perfusion myocardique. Aucun foyer de rehaussement tardif, donc pas de séquelle de nécrose (image non montrée). Sténose de l'IVA (flèche).

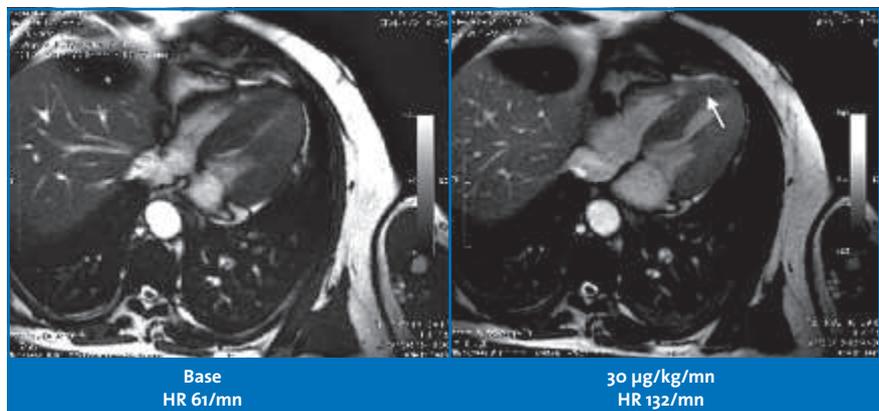
La présence d'un hyposignal au sein d'un ou plusieurs segments myocardiques témoigne d'une hypoperfusion relative par rapport aux territoires sains (**fig. 1**). L'imagerie permet une couverture anatomique complète du VG avec une bonne résolution spatiale. L'imagerie de rehaussement tardif est obtenue 10 minutes après l'injection de gadolinium, afin de déterminer la présence éventuelle et l'extension de foyers d'infarctus. L'examen est réalisé en une session de 30 minutes (ciné-IRM avant et après stress, imagerie de perfusion au cours du stress, rehaussement tardif).

## 2. Ciné-IRM sous dobutamine

Le ciné-IRM est acquis avec une synchronisation ECG rétrospective, au cours d'apnées brèves et répétées. Les images permettent une très bonne visualisation de l'endocarde sans recours à un agent de contraste. Plusieurs niveaux de coupe (4 à 6 en général), en vues petit axe et grand axe, sont acquis de base et sous doses croissantes de dobutamine (10 à 50 µg/kg/min, ±1 mg d'atropine), perfusée à débit constant. Les mêmes vues du VG sont acquises à chaque palier de dose, toutes les 3 minutes. L'objectif est d'atteindre la fréquence maximale théorique

ou à défaut > 85 % de la FMT. Les bêta-bloquants sont arrêtés 48 heures avant. L'examen se déroule sous surveillance rapprochée (communication orale, monitoring de la PA, de l'ECG, de la SaO<sub>2</sub>, visualisation des images ciné-IRM).

Le test est positif en cas d'apparition d'une nouvelle anomalie de cinétique segmentaire dans au moins 2 segments myocardiques contigus (**fig. 2**). Il est négatif lorsqu'aux doses maximales de dobutamine et à plus de 85 % de la FMT,



**FIG. 2:** Images extraites de ciné-IRM de stress sous dobutamine en vue 4 cavités en fin de systole chez un patient ayant des douleurs thoraciques et ne pouvant effectuer un test d'effort maximal. Notez l'apparition au cours du stress sous dobutamine d'une akinésie septo-apicale (flèche) indiquant une ischémie dans le territoire de l'IVA.

on ne met en évidence aucune anomalie de cinétique segmentaire et aucune modification ischémique du segment ST. Les motifs d'arrêt sont: ischémie myocardique authentifiée, chute de pression artérielle > 30 mmHg, arythmies ventriculaires sévères, effets secondaires insupportables. Aux premiers paliers, le recrutement des segments myocardiques dysfonctionnels permet d'analyser la réserve contractile comme marqueur de viabilité myocardique. Une réponse biphasique (amélioration sous faibles doses et dégradation secondaire sous fortes doses) est prédictive de l'amélioration fonctionnelle après revascularisation.

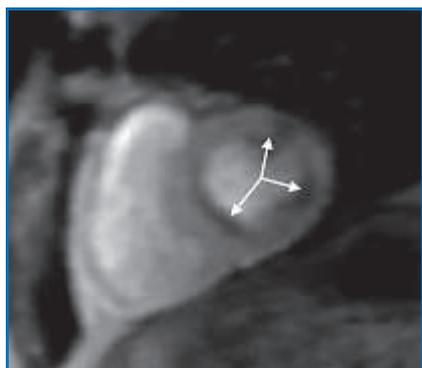
## Valeur diagnostique

### 1. IRM de perfusion

La mise en évidence d'un défaut de perfusion myocardique a une sensibilité et une spécificité équivalente à la tomographie par émission de positons (90 % et 85 %, respectivement) pour le diagnostic d'insuffisance coronaire, avec l'angiographie conventionnelle comme référence [1]. Dans une étude multicentrique, Giang *et al.* rapportent des données d'efficacité diagnostique de l'IRM de perfusion avec des chiffres de sensibilité, spécificité et

## LE DOSSIER

## Evaluation de l'ischémie myocardique



**FIG. 3 :** IRM de stress de perfusion en vue petit axe chez un patient ayant des douleurs thoraciques d'effort et un BBG. Il existe un défaut de perfusion au niveau de 3 secteurs myocardiques distincts (flèches). Aucun foyer de rehaussement tardif, donc pas de séquelle de nécrose (image non montrée). Le patient présentait une atteinte tritronculaire à la coronarographie.

efficacité diagnostique de 93 %, 75 %, et 85 % [2]. Une étude multicentrique internationale prospective randomisée a comparé l'IRM de perfusion et la scintigraphie monophotonique (SPECT), avec l'angiographie conventionnelle comme référence, chez 241 patients ayant une prévalence élevée d'insuffisance coronaire (77 %) [3].

L'efficacité diagnostique est globalement comparable à celle de la scintigraphie pour la détection de l'ischémie myocardique (aire sous la courbe ROC de  $0,86 \pm 0,06$  pour l'IRM vs  $0,75 \pm 0,09$  pour le SPECT ;  $p = 0,12$ ). Si l'on compare l'efficacité diagnostique de l'IRM chez

les patients ayant reçu  $0,1 \text{ mmol/kg}$  de gadolinium par rapport à l'ensemble de la population ayant bénéficié du SPECT ( $n = 241$ ), l'IRM a une meilleure valeur diagnostique ( $0,86 \pm 0,06$  vs  $0,67 \pm 0,05$  ;  $p = 0,013$ ). La performance de l'IRM est également supérieure chez les patients bi- ou tritronculaires ( $0,89 \pm 0,06$  vs  $0,70 \pm 0,05$  ;  $p = 0,006$ ) (fig. 3). Il est logique d'enregistrer une moindre prévalence de faux négatifs en cas d'ischémie diffuse équilibrée, essentiellement en raison de la meilleure résolution spatiale que celle de la scintigraphie (fig. 4). Chez seulement 2,2 % des patients, les images n'ont pas la qualité diagnostique requise. Outre l'absence d'irradiation, l'IRM de perfusion n'est pas limitée par les artefacts d'atténuation et l'interprétation n'est pas rendue aléatoire en cas de BBG.

Récemment, l'IRM de perfusion a été élégamment validée en prenant non plus le diamètre de la sténose comme référence, mais la FFR (*Fractional Flow Reserve*) qui représente la méthode invasive de référence pour déterminer le caractère fonctionnel ou non d'une sténose (gradient de pression trans-sténotique sous adénosine) [4, 5].

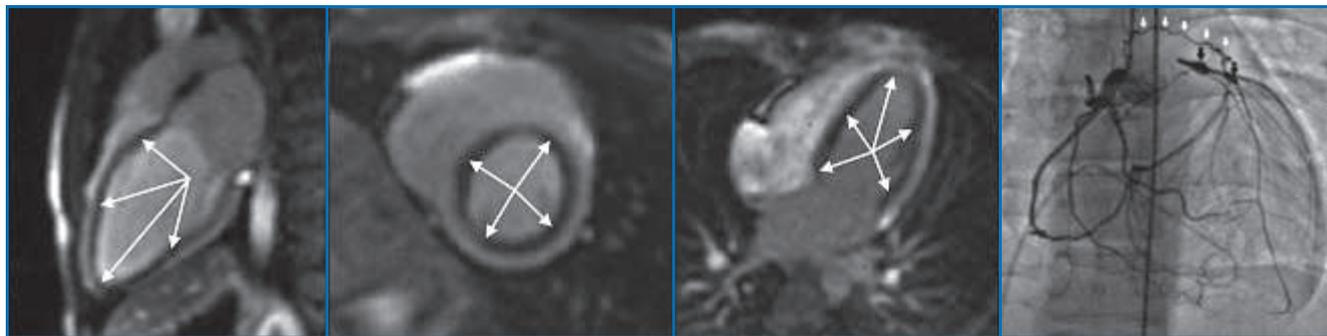
## 2. Ciné-IRM sous dobutamine

La première série a comporté plus de 200 patients, étudiés à la fois par échocardiographie de seconde harmonique

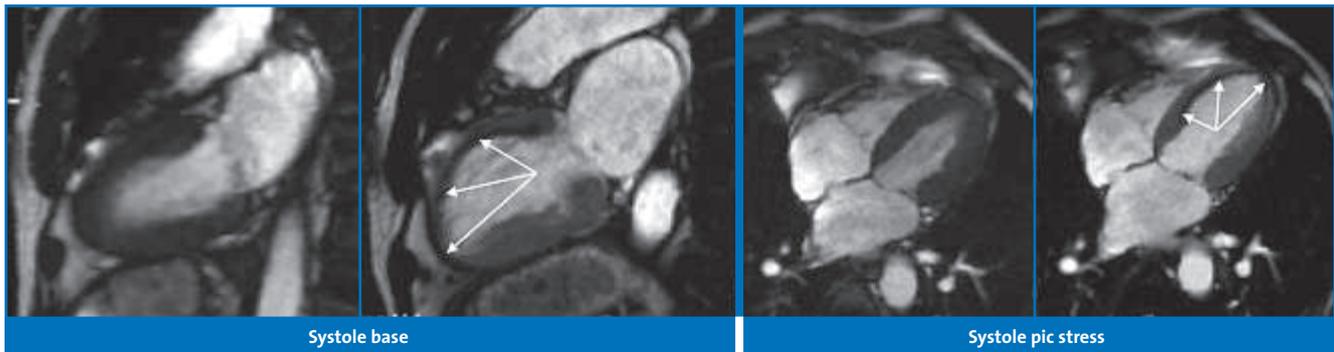
et par IRM [6]. Les auteurs rapportent une faisabilité de l'IRM dans quasiment 100 % des cas, avec obtention d'une imagerie robuste et de bonne qualité, alors qu'environ 10 % des patients ont une qualité d'images échocardiographiques insuffisante pour permettre un diagnostic.

Les auteurs rapportent une efficacité diagnostique supérieure de l'IRM en se référant à l'angiographie conventionnelle (sensibilité et spécificité pour l'IRM de 86 % et 86 %, 74 % et 70 % pour l'échocardiographie). Cet avantage est attribué à la robustesse de la technique, la qualité des images, l'excellent contraste entre le sang et le myocarde, et la possibilité d'obtenir une meilleure couverture anatomique du VG (fig. 5). L'IRM a une meilleure reproductibilité inter-observateur. Cette technique est validée au décours d'un geste de revascularisation [7]. Kuijpers *et al.* ont démontré que l'utilisation du marquage myocardique (*tagging*) en mode ciné au cours du stress sous dobutamine permet d'améliorer encore l'efficacité diagnostique de la technique [8].

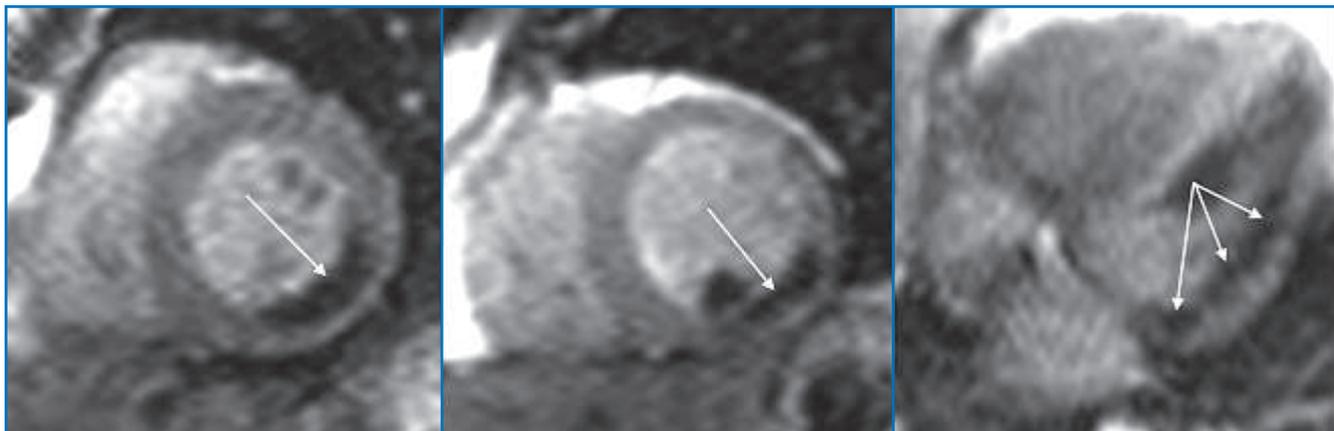
Contrairement à l'échocardiographie, l'IRM de stress (perfusion ou dobutamine) conserve une très bonne valeur diagnostique pour la mise en évidence d'une ischémie latérale chez les patients présentant une sténose de la circonflexe (fig. 6).



**FIG. 4 :** IRM de stress de perfusion chez un jeune patient de 15 ans ayant des douleurs thoraciques d'effort et une scintigraphie de stress normale. Notez l'existence d'une anomalie diffuse de la réserve de perfusion myocardique (flèches). Occlusion du tronc commun de la coronaire gauche reprise par la droite en coronarographie et anévrismes coronaires en faveur d'une maladie de Kawasaki.



**FIG. 5 :** Images extraites de ciné-IRM de stress sous dobutamine en vue 2 et 4 cavités en fin de systole chez un patient présentant une BPCO, limité par une dyspnée d'effort. Notez l'apparition au cours du stress sous dobutamine d'une akinesie étendue antéro-septo-apicale (flèches) indiquant une ischémie dans le territoire de l'IVA. Le patient présentait une sténose de l'IVA proximale.



**FIG. 6 :** IRM de stress de perfusion, en vue petit axe et 4 cavités, chez un patient symptomatique. Notez l'anomalie de la réserve de perfusion myocardique au niveau de la paroi inféro-latérale et latérale basale et médiane. L'anomalie concerne 4 segments myocardiques/17; le patient a bénéficié d'une angioplastie de la CX proximale, siège d'une sténose serrée.

### Faisabilité, sécurité

Wahl *et al.* rapportent une série de 1 000 patients consécutifs ayant bénéficié d'une ciné-IRM sous dobutamine, avec un taux de succès élevé de l'examen (996 cas/1 000) [9]. Seuls 4/1 000 patients n'ont pu bénéficier de l'IRM, en raison de l'impossibilité d'obtenir un tracé ECG de qualité suffisante. La fréquence maximale théorique n'a pas été atteinte dans 9,5 % des cas (effets secondaires 7,4 %, dose maximale de dobutamine-atropine atteinte 2,1 %). Il n'y a eu aucun décès. Un patient a présenté une TV soutenue, 4 une TV non soutenue, 16 une fibrillation auriculaire, et 2 un BAV du

second degré. Ainsi, cet examen peut être réalisé dans les mêmes conditions de sécurité que l'échocardiographie de stress (environ 1 événement grave sur 1 000 examens).

L'IRM de perfusion au cours du stress est rapide, bien tolérée (1 événement cardiaque sévère tous les 5 000 examens), et permet en une seule séance de 30 minutes l'imagerie morphologique et de la fonction cardiaque, l'imagerie de perfusion au cours du stress et la détection de la viabilité myocardique. La faisabilité est excellente, potentiellement limitée par les rares impossibilités d'obtenir un ECG de qualité suffisante

(moins de 1 % des cas), et les réactions anxieuses claustrophobiques (seulement 1 % des cas dans les aimants larges). Les effets secondaires sont transitoires et peuvent être amendés rapidement par l'aminophylline.

### Valeur pronostique

Parmi 112 patients ayant une ciné-IRM sous dobutamine négative, 98,2 % ont un excellent pronostic, sans événement majeur à 18 mois [8]. Bodi *et al.* ont étudié la valeur pronostique de l'IRM de perfusion sous dipyridamole chez 420 patients [10]. La survenue d'évé-

## LE DOSSIER

## Evaluation de l'ischémie myocardique

nements cardiaques majeurs à 18 mois (décès d'origine cardiaque, infarctus non fatal, hospitalisation pour syndrome coronaire aigu) est plus fréquente en cas d'anomalies de la fonction VG au repos (22 vs 5 %), d'apparition de nouvelles anomalies fonctionnelles au cours du stress (21 vs 4 %), de déficit de perfusion au cours du stress (17 vs 5 %), et de présence de rehaussement tardif (20 vs 6 % ;  $p < 0,0001$ ). Chez 513 patients, Jahnke *C et al.* ont confirmé la valeur pronostique de l'IRM de perfusion sous adénosine et du ciné-IRM sous dobutamine, avec une survie sans événement de 99,2 % à 3 ans chez les patients ayant une IRM de stress négative [11]. En analyse multivariée, la présence d'une ischémie au cours du stress est un facteur prédictif indépendant de survenue d'événement cardiovasculaire majeur (décès d'origine cardiaque et infarctus non fatal). La détection d'une ischémie en IRM de stress comporte une valeur pronostique ajoutée par rapport aux facteurs de risque et à la présence d'une anomalie de fonction VG au repos ( $p < 0,001$ ). La valeur pronostique de l'IRM de perfusion sous adénosine est également démontrée chez des patients admis aux urgences pour syndrome douloureux thoracique, un électrocardiogramme non diagnostique, et sans élévation de troponine [12].

Dans la démarche diagnostique et pronostique, l'IRM de stress ne peut être dissociée de l'imagerie de rehaussement tardif à la recherche d'un ou plusieurs infarctus du myocarde parfois méconnus. Cette imagerie haute résolution de l'infarctus, très sensible, permet la détection de petits infarctus non transmuraux [13], avec une supériorité par rapport aux méthodes scintigraphiques pour la détection des nécroses sous-endocardiques [14]. Ces infarctus ne sont souvent pas détectables sur l'ECG, ni par l'analyse de la fonction segmentaire. Chez des patients ayant une suspicion d'insuffisance coronaire, sans antécédent documenté d'infarctus, la présence d'une cicatrice de nécrose en IRM de

contraste confère un pronostic défavorable [15]. La présence d'un rehaussement tardif, même d'étendue limitée, procure des informations pronostiques sur la survenue d'événements cliniques majeurs et sur la mortalité cardiaque, au-delà des facteurs prédictifs usuels cliniques, angiographiques, et de fonction VG. Par la détermination précise de la taille de la nécrose, l'IRM permet de stratifier le risque et de déterminer le pronostic en post-infarctus. La technique est également validée pour mettre en évidence une viabilité myocardique en cas de dysfonction VG chronique d'origine ischémique.

### Quelles sont les bonnes indications de l'IRM de stress ?

>>> Comme toute technique d'imagerie couplée à une épreuve de stress, l'IRM de stress est une méthode de deuxième ligne, chez des patients symptomatiques, à risque intermédiaire ou élevé, lorsque l'épreuve d'effort ne permet pas de conclure (sous-maximale, litigieuse) ou est irréalisable. Les situations pour lesquelles l'épreuve d'effort est non contributive sont nombreuses : impossibilité d'atteindre la fréquence cardiaque cible, les contre-indications à l'épreuve d'effort, l'artérite ou les problèmes orthopédiques, les cas de lecture difficile ou impossible du segment ST de l'ECG. L'IRM est réalisable en une session de 30-40 mn avec une efficacité diagnostique au moins équivalente, voire supérieure, aux autres techniques. Elle apporte un complément d'informations uniques sur l'anatomie cardiaque, la fonction VG/VD et la viabilité myocardique.

>>> L'IRM de stress peut être recommandée pour le suivi des patients coronariens symptomatiques ayant un antécédent d'angioplastie et/ou de pontages aorto-coronaires, la valeur diagnostique de l'épreuve d'effort étant moindre chez ces patients. Les stents endocoronaires et les valves cardiaques ne gênent pas

la réalisation ni l'interprétation de cette technique

>>> Bien évidemment, l'IRM est également recommandée **lorsque les résultats d'une autre technique d'imagerie sont litigieux.**

>>> L'IRM de stress présente un intérêt diagnostique et pronostique **chez les patients présentant un diagnostic compatible de syndrome coronaire aigu, sans modification du ST et sans élévation de troponine.** De manière unique, elle permet le diagnostic différentiel parfois difficile avec la myocardite. Elle permet de stratifier le risque préopératoire avant les chirurgies non cardiaques chez des patients à risque, et parfois d'authentifier l'ischémie myocardique dans certaines situations pour lesquelles les techniques scintigraphiques peuvent être prises en défaut.

>>> En 2003-2004, un consensus d'experts européens précise la place de l'IRM de stress dans l'arsenal diagnostique non invasif pour la détection de l'ischémie myocardique [16]. Il est indiqué que l'IRM est utilisable en routine clinique, dans les centres entraînés et avec un plateau technique disponible, comme alternative à l'échocardiographie ou à la scintigraphie myocardique. Les données scientifiques récentes renforcent encore la place de l'IRM [17].

### Limites

Les limites de l'IRM de stress sont essentiellement liées à sa faible disponibilité et aux réactions claustrophobiques qui peuvent survenir chez environ 2-3 % des patients. Les contre-indications strictes à l'IRM sont : éclat métallique intra-oculaire, clip chirurgical d'anévrisme intracérébral, système électronique implanté, défibrillateur. La présence d'un pacemaker représente une contre-indication relative et implique la mise en œuvre de précautions particulières.

L'IRM de stress est une technique performante pour la détection de l'ischémie myocardique. Sans irradiation et sans agent de contraste iodé, la méthode permet l'analyse concomitante de la morphologie, la fonction et la viabilité myocardique. Elle précise la localisation et l'étendue de l'ischémie, avec un impact considérable sur la décision de revascularisation (recommandations de l'ESC sur la revascularisation myocardique) et d'évidentes implications pronostiques.

### Bibliographie

- SCHWITTER J, NANZ D, KNEIFEL S *et al.* Assessment of myocardial perfusion in coronary artery disease by magnetic resonance: a comparison with positron emission tomography and coronary angiography. *Circulation*, 2001; 103: 2230-2235.
- GIANG TH, NANZ D, COULDEN R *et al.* Detection of coronary artery disease by magnetic resonance myocardial perfusion imaging with various contrast medium doses: first European multi-centre experience. *Eur Heart J*, 2004; 25: 1657-1665.
- SCHWITTER J, WACKER CM, VAN ROSSUM AC *et al.* MR-IMPACT: comparison of perfusion cardiac magnetic resonance with single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease in a multicentre, multivendor, randomized trial. *Eur Heart J*, 2008; 29: 480-489.
- WATKINS S, MCGEOCH R, LYNE J *et al.* Validation of magnetic resonance myocardial perfusion imaging with fractional flow reserve for the detection of significant coronary heart disease. *Circulation*, 2009; 120: 2207-2213.
- LOCKIE T, ISHIDA M, PERERA D *et al.* High-resolution magnetic resonance myocardial perfusion imaging at 3.0-Tesla to detect hemodynamically significant coronary stenoses as determined by fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 57: 70-75.
- NAGEL E, LEHMKUHL HB, BOCKSCH W *et al.* Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress magnetic resonance imaging: comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation*, 1999; 99: 763-770.
- WAHL A, PAETSCH I, ROETHEMEYER S *et al.* High-dose dobutamine-atropine stress cardiovascular MR imaging after coronary revascularization in patients with wall motion abnormalities at rest. *Radiology*, 2004; 23: 210-216.
- KUIJPERS D, HO KY, VAN DIJKMAN PR *et al.* Dobutamine cardiovascular MR for the detection of myocardial ischemia with the use of myocardial tagging. *Circulation*, 2003; 107: 1592-1597.
- WAHL A, PAETSCH I, GOLLESCH A *et al.* Safety and feasibility of high-dose dobutamine-atropine stress cardiovascular magnetic resonance for diagnosis of myocardial ischaemia: experience in 1000 consecutive cases. *Eur Heart J*, 2004; 25: 1230-1236.
- BODI V, SANCHIS J, LOPEZ-LEREU MP *et al.* Prognostic value of dipyridamole stress cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 1174-1179.
- JAHNKE C, NAGEL E, GEBKER R *et al.* Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress tests. Adenosine stress perfusion and dobutamine stress wall motion imaging. *Circulation*, 2007; 115: 1769-1776.
- INGKANISORN WP, KWONG RY, BOHME NS *et al.* Prognosis of negative adenosine stress magnetic resonance in patients presenting to an emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: 1427-1432.
- RICCIARDI MJ, WU E, DAVIDSON CJ *et al.* Visualization of discrete microinfarction after percutaneous coronary intervention associated with mild creatine kinase-MB elevation. *Circulation*, 2001; 103: 2780-2783.
- WAGNER A, MAHRHOLDT H, HOLLY TA *et al.* Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet*, 2003; 361: 374-379.
- KWONG RY, CHAN AK, BROWN KA *et al.* Impact of unrecognized myocardial scar detected by cardiac magnetic resonance imaging on event-free survival in patients presenting with signs or symptoms of coronary artery disease. *Circulation*, 2006; 113: 2733-2743.
- PENNEL DJ *et al.* Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance: consensus panel report. *Eur Heart J*, 2004; 25: 1940-1965.
- HUNDLEY WG, BLUEMKE DA, FINN JP *et al.* for the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents, ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation*, 2010; 121: 2462-2508.

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

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

### Version premium

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.

## LE DOSSIER

# Evaluation de l'ischémie myocardique

### EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

#### Evaluation de l'ischémie myocardique par ECG d'effort et scintigraphie myocardique

- ↳ L'évaluation de la probabilité pré-test de maladie coronaire est un préalable indispensable au choix et à l'interprétation d'un test d'ischémie réalisé à visée diagnostique.
- ↳ La réalisation d'une EE à visée diagnostique n'est pertinente que chez les patients à basse ou haute probabilité pré-test de maladie coronaire, avec ECG de repos normal et aptes à conduire un effort maximal. Son résultat n'a de valeur que s'il est concordant avec la probabilité pré-test. L'EE garde une valeur pour l'évaluation pronostique d'un coronarien stable suspect de réévolutivité.
- ↳ La TSMP est validée à visée diagnostique, pronostique et comme aide à la décision thérapeutique.
- ↳ La TSMP a une valeur pronostique additive aux données de l'anatomie coronaire :
  - une scintigraphie normale est d'excellent pronostic à 5 ans,
  - une ischémie > 10 à 15 % de la masse VG, une augmentation des volumes VG et une FEVG < 45 % en TSMP synchronisée sont de mauvais pronostic et doivent conduire à une stratégie invasive.

#### Evaluation de l'ischémie myocardique par l'échographie de stress

- ↳ Un laboratoire d'échographie de stress doit disposer facilement de plusieurs modalités (effort et dobutamine-atropine) en privilégiant l'effort chaque fois que c'est possible.
- ↳ Les critères diagnostiques classiques de positivité, apparition d'une hypokinésie ou d'une akinésie d'au moins un segment sont peu sensibles.
- ↳ L'essentiel sera de ne pas méconnaître les patients à haut risque chez qui la revascularisation améliore le pronostic : à ce titre, l'échographie de stress est plus performante que la scintigraphie.
- ↳ Une échographie d'effort maximale négative est extrêmement rassurante en termes de pronostic.

#### Evaluation de l'ischémie myocardique : quelles sont les bonnes indications de l'IRM de stress ?

- ↳ L'IRM de stress est un examen standardisé, rapide, non irradiant et d'un coût modéré.
- ↳ Elle a une très bonne efficacité diagnostique (supérieure à la scintigraphie chez les patients pluritronculaires ; elle conserve une bonne valeur diagnostique sur la paroi latérale pour la circonflexe) et une très bonne valeur pronostique.
- ↳ Elle apporte de nombreuses informations complémentaires (morphologie, fonction, viabilité).
- ↳ Ses indications sont à réserver en priorité aux patients symptomatiques, à risque intermédiaire ou élevé, pour lesquels l'épreuve d'effort est sous-maximale ou non contributive.

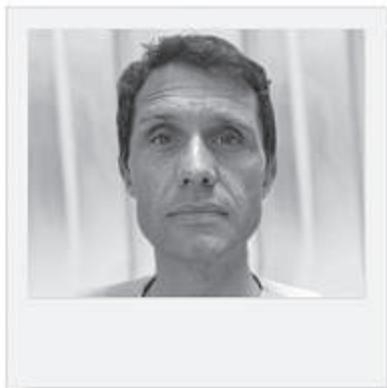
# Gestion d'un surdosage et d'un accident en anticoagulants

**RÉSUMÉ :** Les antithrombotiques, AVK et “nouveaux anticoagulants oraux” (NACO), ont apporté, apportent et apporteront des bénéfices majeurs lorsque leur indication est bien pesée.

Inéluctablement, les complications principales à attendre de ces traitements sont les surdosages avec ou sans saignement ; situations devant lesquelles il faut réagir vite... et bien.

Les autres situations génératrices de problèmes sont celles où le patient doit bénéficier d'un geste à risque hémorragique. Il est très important de se poser les bonnes questions à chaque étape : le geste est-il vraiment nécessaire ? Le risque hémorragique est-il plus important que le risque thrombotique à l'arrêt du traitement ? Est-il cohérent d'arrêter le traitement antithrombotique ? Est-il obligatoire de remplacer l'AVK ou le NACO par une héparine ? Si oui comment ?

Les recommandations publiées il y a quelques mois, qui ne traitent pas des NACO, permettent de faire le point, d'éviter des aléas... mais sont aussi “opposables” et en ce sens méritent d'être connues et appliquées.



→ E. FERRARI  
Service de cardiologie.  
Hôpital Pasteur, NICE.

**L**es antithrombotiques ont pris une place majeure en cardiologie comme dans d'autres spécialités. Si les effets bénéfiques de ces traitements sont clairs et ont permis une avancée spectaculaire dans plusieurs domaines, en particulier dans les syndromes coronariens aigus, il existe un prix à payer qui est le risque hémorragique [1]. Cela est tellement vrai que ce risque hémorragique, qui était considéré comme un prix à payer pour obtenir une efficacité antithrombotique, devient actuellement un critère essentiel d'évaluation du rapport bénéfice/risque des nouveaux traitements.

Ainsi, certains antithrombotiques potentiellement supérieurs à leur comparateur de référence ne verront pas le jour, non pas parce qu'ils ne sont pas efficaces, mais parce que leur risque hémorragique est trop élevé. Ainsi, dans la fibrillation auriculaire, l'idraparinux qui, dans l'étude Amadeus, donnait de meilleurs résultats en termes d'événements

thrombo-emboliques par rapport aux AVK ne sera pas commercialisé parce que son risque hémorragique est supérieur. De même, dans l'étude TRACER, le varopaxar, antagoniste du récepteur de la thrombine sur les plaquettes, qui donne les mêmes résultats en termes d'événements thrombotiques que le comparateur, ne sera pas développé du fait d'une augmentation du risque hémorragique, en particulier cérébral.

Restent à gérer les inéluctables complications ou surdosages qui peuvent survenir avec les antithrombotiques actuels. Nous allons essentiellement parler des AVK pour lesquelles des recommandations ont été établies et des nouveaux anticoagulants oraux.

## Les AVK

Il est bien établi que les AVK sont, en France, la première cause de iatrogénie grave. Les rapports successifs de

# REVUES GÉNÉRALES Thérapeutique

l’Affsaps ont montré que 8 % des hémorragies cérébrales hospitalisées dans les services de neurochirurgie sont dues à un accident des AVK. Notons que, probablement, beaucoup de ces accidents ne laissent pas le temps à une hospitalisation et que les chiffres avancés sont certainement sous-estimés. L’impression des prescripteurs qui ne voient que rarement les complications hémorragiques graves des AVK peut aussi tendre vers une minimisation de cette réalité.

Un consensus français a été publié en avril 2008 afin de gérer au mieux les surdosages en AVK et les situations hémorragiques [2]. Les tableaux proposés sont de prime abord un peu complexes, mais leur lecture à tête reposée permet d’avoir les idées claires sur des situations toujours délicates où le bon sens peut ne pas suffire.

- Quatre situations ont été envisagées :
- le surdosage sans saignement (**tableau I**);
  - le surdosage avec saignement (**fig. 1**);
  - les situations à risque hémorragique (**tableau II**);
  - les relais par héparine (**tableau III**).

## 1. Le surdosage sans saignement

Dans le **tableau I** qui correspond aux surdosages sans saignement, la conduite à tenir est indiquée en fonction de l’INR mesuré, mais aussi en fonction de l’INR cible. L’idée est que si dans 90 % des cas l’INR cible est à 2,5 (colonne de gauche), certains patients comme les valvulaires mitraux en FA peuvent avoir un INR cible à 3,5. Cette dernière situation n’a donc pas été oubliée (colonne de droite).

**On remarque qu’une certaine tolérance est de mise :**

>>> **Pour un INR à 3,9**, la recommandation est de ne pas sauter de prise. Bien qu’ayant participé à ce consensus et avec du recul, notre impression actuelle est que dans cette situation un saut de

Surdosage asymptomatique		
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Privilégier la prise en charge ambulatoire si le contexte le permet.</li> <li>■ Préférer l’hospitalisation s’il existe un ou plusieurs facteurs de risque hémorragique individuel (âge, antécédent hémorragique, comorbidité).</li> </ul>		
INR mesuré	Mesures correctrices recommandées en fonction de l’INR mesuré et de l’INR cible	
	INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible ≥ 3 (fenêtre 2,5-3,5 ou 3-4,5)
INR < 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Pas de saut de prise</li> <li>▶ Pas d’apport de vitamine K</li> </ul>	
4 ≤ INR < 6	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Saut d’une prise</li> <li>▶ Pas d’apport de vitamine K</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Pas de saut de prise</li> <li>▶ Pas d’apport de vitamine K</li> </ul>
6 ≤ INR < 10	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Arrêt du traitement</li> <li>▶ 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Saut d’une prise</li> <li>▶ Un avis spécialisé est recommandé (ex. : cardiologue en cas de prothèse valvulaire mécanique) pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)</li> </ul>
INR ≥ 10	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Arrêt du traitement</li> <li>▶ 5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Un avis spécialisé sans délai où une hospitalisation est recommandée</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Contrôler l’INR le lendemain. Si l’INR reste supratherapeutique, les mesures correctrices proposées restent valables et doivent être reconduites.</li> </ul>		

**TABLEAU I :** Conduite à tenir en cas de surdosage sans saignement.

prise est possible lorsque l’AVK utilisé est de demi-vie longue (Coumadine ou Préviscan). La baisse de l’INR induite par le saut d’une seule prise ne ramènera certainement pas l’INR en dessous de la fourchette désirée.

>>> **Pour un INR entre 6 et 10**, 1 à 2 mg de vitamine K per os feront rapidement descendre l’INR dans une zone non dangereuse. Il faut se rappeler que si la vitamine K donne d’excellents résultats par la bouche, tout autant que par voie IV, une résistance aux AVK peut suivre, elle rendra difficile le nouvel équilibre de l’INR. Cela doit être particulièrement connu sur une FA à haut risque ou sur une valve aortique ou mitrale. Dans tous

les cas, un contrôle de l’INR le lendemain est nécessaire.

## 2. Le surdosage avec saignement

La **figure 1** résume la conduite à tenir en cas d’hémorragie grave ou potentiellement grave. La conduite à tenir dans une hémorragie survenant chez un patient traité par AVK est très bien standardisée. La question d’une hospitalisation ne se pose pas. Elle est de rigueur.

L’administration de PPSB (ou de Concentré de Complexe Prothrombinique, CCP) sera différente si on connaît l’INR ou pas. Si on ne le connaît pas, une dose de 1 mL/kg, soit 25 U/kg, est conseillée. Il faut savoir

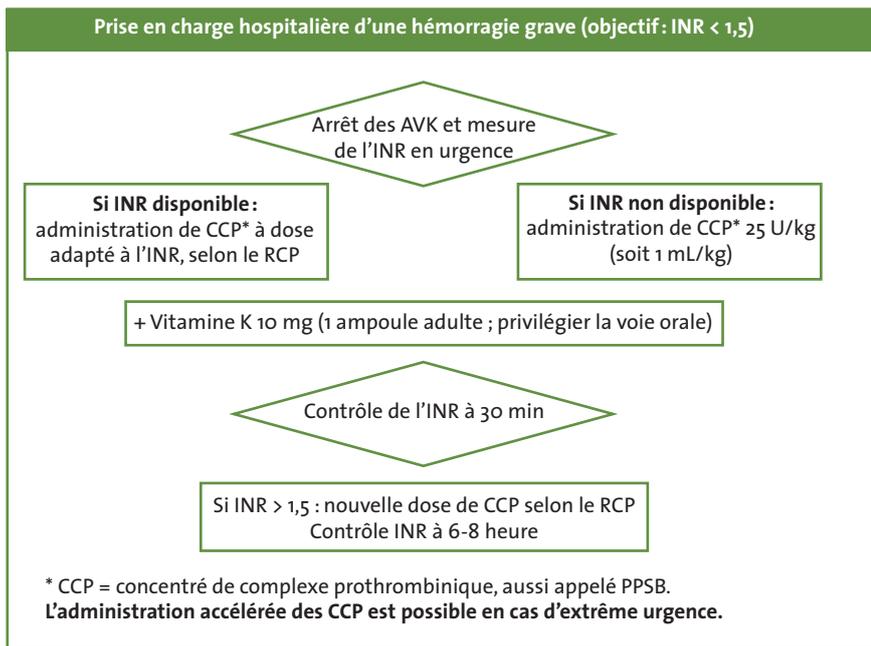


FIG. 1: Conduite à tenir en cas d'hémorragie.

que le PPSB réverse l'INR en quelques minutes. Les données de la littérature sont spectaculaires à ce sujet. Mais son effet est court, si bien que l'administration de vitamine K, cette fois-ci par voie veineuse, est obligatoire pour maintenir un INR bas et éviter un rebond. Ces protocoles doivent surtout être connus des urgentistes puisque le PPSB nécessite une prescription particulière.

En cas d'hémorragie non grave (épistaxis, hématurie non grave...), la prise en charge ambulatoire est conseillée. En revanche, en cas de traumatisme qui intéresse le crâne, un scanner de contrôle est de rigueur.

Dans tous les cas, la survenue d'une hémorragie sous AVK doit faire rechercher la cause du surdosage et faire remettre en cause le rapport bénéfice/risque de l'AVK.

**3. Situations à risque hémorragique**

Ce chapitre des recommandations a essayé de faire la synthèse de l'existant. Il

rappelle que beaucoup de gestes peuvent se faire sans arrêter les AVK (tableau II).

Dans chacune de ces spécialités pratiquant ces actes à risque hémorragique,

Actes programmés nécessitant l'interruption des AVK (objectif: INR au moment de l'intervention < 1,5 ou < 1,2 si neurologique)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ ACFA sans antécédent embolique</li> <li>■ MTEV à risque modéré</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Arrêt des AVK sans relais préopératoire par héparine.</li> <li>▶ Reprise des AVK dans les 24-48 heures ou, si elle n'est pas possible, héparine à dose curative si le risque hémorragique est contrôlé**.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Valves mécaniques (tout type)</li> <li>■ ACFA avec antécédent embolique</li> <li>■ MTEV à haut risque*</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Arrêt des AVK et relais préopératoire par héparine à dose curative.</li> <li>▶ Reprise des AVK dans les 24-48 heures ou, si elle n'est pas possible, héparine à dose curative si le risque hémorragique est contrôlé**.</li> </ul>
<p>* i.e. TVP proximale et/ou EP &lt; 3 mois, MTEV récidivante idiopathique (n ≥ 2, au moins un accident sans facteur déclenchant). La mise en place d'un filtre cave en préopératoire est discutée au cas par cas.</p> <p>** L'héparinothérapie à dose curative ne doit pas être reprise avant la 6<sup>e</sup> heure postopératoire. Si le traitement par héparine à dose curative n'est pas repris à la 6<sup>e</sup> heure, dans les situations où elle est indiquée, la prévention postopératoire précoce de la MTEV doit être réalisée selon les modalités habituelles.</p>	
<p>(MTEV: maladie thrombo-embolique veineuse, TVP: thrombose veineuse profonde; EP: embolie pulmonaire; ACFA: arythmie complète par fibrillation auriculaire).</p>	

TABLEAU II: Les situations à risque hémorragique.

des recommandations ont été élaborées et précisent les "dits" gestes à risque pouvant se faire sans arrêter les AVK. Savoir si chaque praticien spécialiste est au courant des recommandations de sa spécialité est une autre affaire. Mais le cardiologue peut savoir en particulier que les dentistes, les gastro-entérologues et les rhumatologues ont établi ces règles.

La chose se complique pour les trois pathologies que sont la fibrillation auriculaire, la maladie thrombo-embolique veineuse et les valves mécaniques :

>>> Pour la FA à faible risque thrombotique et les MTEV de plus de 3 mois, l'accord a été que les AVK peuvent être diminuées ou arrêtées sur une très courte durée pour être reprises dès le geste terminé.

>>> Pour les fibrillations auriculaires à risque thrombo-embolique plus important et les thromboses veineuses ou les embolies pulmonaires de moins de 3 mois, ainsi que pour toutes les valves mécaniques, les AVK, si elles ne peuvent être continuées, doivent être relayées par une héparine.

# REVUES GÉNÉRALES

## Thérapeutique

### POINTS FORTS

- ➔ Les AVK représentent la première cause de iatrogénie grave en France.
- ➔ La gestion des surdosages et des saignements repose maintenant sur des recommandations qui sont opposables.
- ➔ Les relais AVK-héparine doivent être mûrement réfléchis. Ils correspondent à des situations à risque
- ➔ La gestion des surdosages et saignements avec les nouveaux anticoagulants oraux manque de recul clinique, mais des règles simples permettent d'éviter le pire.

>>> Notons que quelques leaders d'opinion anglo-saxons intègrent les valves aortiques de récente génération en rythme sinusal dans le même groupe que l'arythmie et la maladie thromboembolique veineuse de plus de 3 mois, et préconisent d'arrêter les AVK sans relais. Cette position se défend tout à fait.

#### 4. Les relais par héparines

Le **tableau III** présente les modalités des relais AVK-héparines. Insistons

sur le fait que le relais est toujours une situation à risque et que son aspect qui peut "rassurer" est très trompeur. Dans des études prospectives, malgré une gestion de ces relais qui se voulait parfaite, des taux de complications thrombotiques et hémorragiques surviennent dans 3 à 5 % des cas dans les semaines suivantes.

L'auteur voudrait insister sur un point important. **Lorsqu'un relais est nécessaire, il faut laisser 24 à 48 heures de**

**décalage entre l'arrêt de l'AVK et la mise en route du traitement (le plus souvent par HBPM) substitutif.** L'erreur trop souvent commise est d'arrêter l'AVK le dimanche soir et de débiter une HBPM à dose curative le lundi matin. Le patient cumule alors l'effet de l'AVK encore à pleine efficacité et l'administration de l'HBPM curative... et ainsi surviennent les hémorragies lors de ces relais.

### Les NOAC (nouveaux anticoagulants oraux)

La gestion des hémorragies sous dabigatran et rivaroxaban n'a pas encore donné lieu à des recommandations consensuelles par des experts indépendants. Certes, les résumés des caractéristiques des produits des deux médicaments existent, mais elles n'intègrent pas une grande expérience clinique.

Les deux inconvénients de ces traitements sont :

- qu'il n'existe pas de test biologique fiable pouvant mesurer le niveau de surdosage,
- et qu'il n'existe pas non plus d'antidote spécifique.

**Il est possible, comme l'indiquent de récents travaux, que le PPSB (antidote des AVK qui contient du facteur X) reverse l'effet du rivaroxaban (anti-X), alors que le même PPSB (qui contient du facteur II) ne réverserait pas l'effet du dabigatran (qui est un anti-II).**

En cas d'hémorragie, la demi-vie courte de ces traitements, et particulièrement celle du dabigatran, pourrait être un facteur rassurant. Certains préconisent une chélation de l'absorption digestive de ces drogues par du charbon, d'autres plutôt une dialyse pour le dabigatran qui est éliminé par le rein.

**Quid des gestes à risques hémorragiques sous dabigatran ?**

#### Relais préopératoire en cas d'acte programmé

##### 1. Mesurer l'INR 7 à 10 jours avant l'intervention

- Si l'INR est en zone thérapeutique, arrêt des AVK 4 à 5 jours avant l'intervention et l'introduction des héparines à dose curative :
  - 48 heures après la dernière prise de fluindione (Previscan) ou de warfarine (Coumadine).
  - 24 heures après la dernière prise d'acénocoumarol (Sintrom).

- Si l'INR n'est pas en zone thérapeutique, l'avis de l'équipe médico-chirurgicale doit être pris pour adapter les modalités du relais.

##### 2. Mesurer l'INR la veille de l'intervention

Les patients ayant un INR supérieur à 1,5 la veille de l'intervention reçoivent 5 mg de vitamine K per os.  
Un INR de contrôle est réalisé le matin de l'intervention.

##### 3. Il est souhaitable que les interventions aient lieu le matin.

##### 4. L'arrêt préopératoire des héparines est recommandé comme suit :

- HNF intraveineuse à la seringue électrique : arrêt 4 à 6 heures avant la chirurgie.
- HNF sous-cutanée : arrêt 8 à 12 heures avant la chirurgie.
- HBPM : dernière dose 24 heures avant l'intervention.

TABLEAU III : Les relais par héparine.

>>> **En cas de geste à risque hémorragique modéré**, les RCP du médicament recommandent de l'arrêter :

– 24 heures avant lorsque la clairance de la créatinine est parfaitement normale,

– 24 à 48 heures avant si la clairance de la créatinine se situe entre 50 et 80 mL/mn,

– et 2 à 3 jours si la clairance de la créatinine est entre 30 et 50 mL/mn, étant entendu qu'une clairance de la créatinine < 30 mL/mn est une contre-indication au dabigatran.

>>> **En cas de geste à risque hémorragique élevé**, les RCP du médicament recommandent de l'arrêter :

– 48 heures avant lorsque la clairance de la créatinine est parfaitement normale,

– 2 à 3 jours avant si la clairance de la créatinine se situe entre 50 et 80 mL/mn, – et 4 jours si la clairance de la créatinine est entre 30 et 50 mL/mn.

étant entendu qu'une clairance de la créatinine < 30 mL/mn est une contre-indication au dabigatran.

Ces RCP peuvent surprendre, puisque dans la même pathologie lorsque le patient est traité par AVK, le premier conseil serait de ne pas arrêter l'AVK... Principe de précaution autour d'un médicament nouveau, mais qui risque de poser des problèmes thrombotiques sur des arrêts répétés de longues durées.

### Bibliographie

1. Prise en charge des patients traités par AVK ou AAP. [www.has.fr](http://www.has.fr) (Déc. 2008).
2. Prise en charge des surdosages, des accidents et du risque hémorragique liés à l'utilisation des antivitamines K. [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) (Avril 2008).

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

## réalités

## Bulletin d'abonnement

Je m'abonne à  
**réalités** Cardiologiques

**Médecin**  1 an : 60 €  
 2 ans : 95 €

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

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

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

**4**  
crédits  
FMC/an

Déductible des  
frais professionnels

Nom

Prénom

Adresse

Ville

Code Postal

E.mail

**Règlement**  Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

Par carte bancaire (sauf American Express)

carte n°

cryptogramme  date d'expiration

Signature

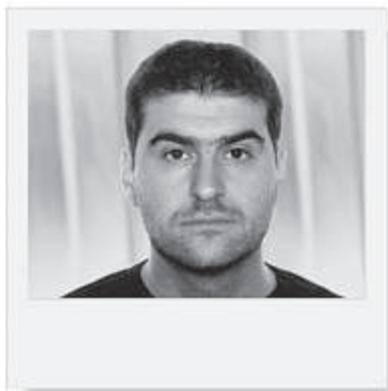
## REVUES GÉNÉRALES

### Hypertension artérielle

# Hypertension artérielle du sujet âgé : comment traiter sans être iatrogène ?

**RÉSUMÉ :** L'hypertension artérielle (HTA) est un facteur de risque de morbidité cardio-neuro-vasculaire fréquent, dans une population âgée de plus en plus nombreuse. Si, dans le passé, on considérait que le traitement de l'HTA ne procurait pas de bénéfice chez les patients de plus de 65 ans [1], de nombreuses études aujourd'hui prouvent le contraire.

La iatrogénie médicamenteuse est fréquente et grave dans la population âgée. La difficulté d'équilibration de l'HTA du sujet âgé oblige souvent à associer plusieurs antihypertenseurs, augmentant ainsi les risques d'accident iatrogène dans cette population souvent polypathologique et sous polymédication. L'utilisation des antihypertenseurs, spécifiquement chez le sujet âgé, exige alors des précautions particulières de la part du médecin prescripteur, mais aussi du patient.



→ **G. FENECH, J. BLACHER**

Unité Hypertension Artérielle, Prévention et Thérapeutique Cardiovasculaire, Centre de Diagnostic et de Thérapeutique, Hôtel-Dieu, PARIS.

### Définition et épidémiologie

L'OMS définit les "sujets âgés" les personnes de plus de 75 ans, ou de plus de 65 ans polypathologiques. En 2010, les personnes âgées de plus de 65 ans représentaient 16 % de la population française et ce chiffre continuera d'augmenter dans les années à venir, selon les prévisions de l'Insee. La prévalence de l'HTA augmente avec l'âge. D'après l'étude MONA LISA [2], elle est en France de 80 % et 71 %, respectivement chez les hommes et les femmes, dans la classe d'âge 65-74 ans.

L'HTA chez le sujet âgé est un facteur de risque de morbidité principalement cardio-neuro-vasculaire, dont l'accident vasculaire cérébral (ischémique et hémorragique), la coronaropathie, l'insuffisance cardiaque et rénale et possiblement la démence (vasculaire et Alzheimer). Elle est définie, comme à tout âge chez l'adulte, par une pression artérielle systolique (PAS) > 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) > 90 mmHg. La PAS augmente

avec l'âge, la PAD augmente jusqu'à 50-60 ans, se stabilise puis décroît. D'où la fréquente présentation d'HTA systolique isolée dans la population âgée.

Plusieurs études observationnelles ont montré que, chez les sujets âgés, le risque est directement proportionnel à la PAS et, pour un niveau donné de celle-ci, inversement proportionnel à la PAD [3], ce qui donne une forte valeur prédictive à la pression pulsée (PAS – PAD) [4]. Parmi les sujets âgés et porteurs d'une HTA systolique, la pression pulsée pourrait ainsi permettre d'identifier ceux qui sont à risque particulièrement élevé.

### Bénéfice du traitement antihypertenseur chez le sujet âgé

Le traitement antihypertenseur réduit la morbidité cardiovasculaire des sujets âgés, que leur hypertension soit systolo-diastolique ou systolique isolée [3, 5]. Une méta-analyse de 5 essais randomisés contrôlés ayant inclus 12 483 sujets

âgés de plus de 60 ans sur un suivi de cinq ans a montré que la réduction de risque relatif était de 34 % pour les AVC ( $p < 0,001$ ), de 19 % pour les cardiopathies ischémiques ( $p < 0,005$ ), de 23 % pour les décès vasculaires ( $p < 0,001$ ) [3].

Sur le plan thérapeutique, les différentes études (SHEP, SYST-EUR, STOP 2, ALLHAT, LIFE, VALUE...) comparant l'efficacité préventive des classes d'antihypertenseurs chez les sujets âgés ont prouvé un bénéfice avec au moins un représentant de plusieurs classes d'antihypertenseurs, à savoir les diurétiques, les antagonistes calciques, les IEC et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine. Une analyse de 31 essais concernant 190 606 patients n'a pas montré de différence d'efficacité hypotensive des différentes classes d'antihypertenseurs chez les hypertendus âgés de plus ou de moins de 65 ans [6]. Il n'y a pas de preuves formelles en faveur d'une différence entre les principales thérapeutiques antihypertensives, concernant leurs bénéfices vis-à-vis du risque cardiovasculaire global, des événements cardiovasculaires spécifiques – comme les AVC ou les infarctus du myocarde – ou pour préserver ou améliorer les fonctions cognitives. D'où l'absence de stratégie thérapeutique privilégiée dans une tranche d'âge donnée par les sociétés savantes dont la société européenne d'hypertension artérielle dans les versions les plus récentes de leurs recommandations.

Depuis l'étude HYVET [7], le bénéfice associé à un traitement antihypertenseur a été montré chez les patients "très âgés", soit de plus de 80 ans. Cette étude, ayant inclus 3 845 hypertendus ( $160 < \text{PAS} < 199$  mmHg et  $\text{PAD} < 110$  mmHg) très âgés, a évalué le bénéfice du traitement par indapamide ± perindopril versus placebo. L'objectif tensionnel a été une  $\text{PAS}/\text{PAD} < 150/80$  mmHg. L'étude a été précocement interrompue après deux ans de suivi, du fait d'une baisse significative de la mortalité totale, avec une diminution des événements cardiovasculaires

et un effet préventif sur l'insuffisance cardiaque dans le groupe traitement actif. L'efficacité hypotensive de moins de 150/60 mmHg dans le groupe traitement ne s'est accompagnée d'aucune différence significative d'effets adverses métaboliques dans les deux groupes. La population de l'étude, dont la moyenne d'âge était de 83,5 ans, avait néanmoins la particularité d'être initialement en bonne santé, de ne pas être en institution et de présenter peu de facteurs de risques vasculaires ou comorbidités.

### Iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé

La iatrogénie médicamenteuse est fréquente, grave, avec un coût humain et économique très élevé chez le sujet âgé. L'incidence des accidents iatrogéniques chez des sujets âgés vivant à domicile a été estimée à 50/1 000 personnes-années [8] et seraient responsables de plus de 10 % des hospitalisations chez les sujets âgés, et de près de 20 % chez les sujets très âgés. En 2001, les personnes âgées de plus de 65 ans représentaient 39 % de la consommation de médicaments en ville [9]. Cette population est "polymédicamentée", avec en moyenne une consommation quotidienne de 3,6 médicaments/jour/sujet âgé. Cette polymédication, qui est un facteur de risque d'accidents iatrogènes est la conséquence d'un terrain polypathologique, lui-même lié à l'âge. L'âge et la polypathologie sont des facteurs de gravité des accidents iatrogéniques.

Ce sont les médicaments à visée cardiovasculaires qui semblent être le plus consommés chez les sujets âgés et qui continuent à être en augmentation, selon l'Enquête santé et protection sociale (ESPS) de l'Institut de recherche en économie de la santé (IRDES, ex-CREDES). D'après une enquête ESPS en 2000, 51 % des personnes de 65 ans et plus avaient acheté en un mois au moins un médicament cardiovasculaire [10]. Dans la classe des médicaments cardiovasculaires, vien-

ent en premier les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les sartans, puis les hypolipémiants et antiathéromateux, puis les digitaliques et les antiarythmiques, et enfin les vasodilatateurs nitrés. Par ailleurs, nombre de ces médicaments cardiovasculaires cités nécessitent une précaution d'emploi lorsqu'ils sont associés à certains antihypertenseurs (digitaliques, antiarythmiques/inhibiteurs calciques, béta-bloquants...). Car en plus d'être les plus consommés, les médicaments à visée cardiovasculaire seraient les plus responsables d'effets adverses chez le sujet âgé. Une étude française, prospective, réalisée à partir de 2 814 admissions de sujets âgés de 70 ans et plus, retrouve 500 effets adverses liés aux médicaments présents à l'admission [11] dont les plus impliqués sont ceux du système cardiovasculaire (43,7 %). Une interaction médicamenteuse était impliquée dans 60,6 % des accidents.

Dans le cas de l'HTA, les patients âgés n'échappent pas à ce schéma :

Age → polypathologie → polymédication → accidents iatrogènes

Les sujets âgés cumulent fréquemment d'autres facteurs de risques cardiovasculaires, une atteinte des organes cibles, qui les classent dans un risque cardiovasculaire élevé. Chez nombre de ces patients, une bithérapie antihypertensive ou plus sera nécessaire, du fait de la difficulté chez le sujet âgé d'abaisser la PAS au-dessous de 140 mmHg [12]. Outre l'hypotension orthostatique, dont les risques principaux sont la chute et la sous-perfusion des organes vitaux, les antihypertenseurs peuvent être responsables d'autres accidents iatrogènes.

### Risque du traitement antihypertenseur chez le sujet âgé

L'hypotension orthostatique – définie par une baisse de la PAS d'au moins

# REVUES GÉNÉRALES

## Hypertension artérielle

20 mmHg et/ou de la PAD d'au moins 10 mmHg, 1, 2, ou 3 minutes après l'orthostatisme – est le risque majeur d'un traitement antihypertenseur chez le sujet âgé. Ce risque est majoré en cas de plurithérapie antihypertensive et en cas d'association – fréquemment prescrit – avec des dérivés nitrés, des psychotropes et alphabloquants à visée urologique. Le risque principal de l'hypotension orthostatique chez le sujet âgé est la chute qui, outre un risque fracturaire, est un facteur d'entrée de la dépendance responsable de 12 000 décès par an à court terme en France.

Les effets adverses et les associations thérapeutiques déconseillées des différentes classes d'antihypertenseurs sont présentés dans le **tableau I**. La fréquence et la gravité des accidents iatrogéniques associées aux risques des traitements antihypertenseurs chez les sujets âgés ne doivent pas conduire à leur refuser le traitement optimal susceptible d'améliorer leur santé et leur qualité de vie. Or de nombreuses études ont montré qu'il existe une insuffisance de traitement de l'HTA du sujet âgé [13]. L'étude MONA LISA 2 a montré que si l'HTA du sujet âgé est connue et traitée dans près de 90 % des cas, elle n'est contrôlée qu'entre 20 et 28 % des cas. Cette insuffisance de traitement pourrait aussi être expliquée par d'autres facteurs spécifiques aux personnes âgées (troubles cognitifs, inobservance, isolement social, problèmes financiers, etc.).

En raison du bénéfice prouvé d'un traitement antihypertenseur et du risque inhérent à ce traitement chez cette population âgée sous-traitée, l'enjeu est de savoir comment traiter l'HTA du sujet âgé sans être iatrogène.

### Comment traiter sans être iatrogène ?

Une étude en 2003 a montré que 27,6 % des nouveaux cas d'accidents iatro-

	Effets adverses	Associations déconseillées ou précaution d'emploi	Surveillance
<b>Thiazidiques</b>	Insuffisance rénale fonctionnelle Majoration d'une IRC Hyponatrémie Dyskaliémie	Médicaments néphrotoxiques Médicaments hypokaliémants : Laxatifs, corticoïdes Médicaments hyperkaliémants : IEC/ARA2, Spironolactone Autres diurétiques épargneurs de K+	Poids Signes DEC Na+/K+ Créatinine
<b>IEC/ARA2</b>	Insuffisance rénale fonctionnelle Majoration d'une IRC Hyperkaliémie	Spironolactone Autres diurétiques épargneurs de K+	Poids Signes DEC Na+/K+ Créatinine
<b>Bêtabloquants</b>	Bradycardie Ralentissement conduction AV Décompensation IC à FEVG abaissée Aggravation asthme ou BPCO	Digitaliques Antiarythmiques Vérapamil, Diltiazem Amiodarone Anticholinestérasiques	Fréquence cardiaque ECG Dyspnée
<b>Inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques (Vérapamil, Diltiazem)</b>	Bradycardie	Anti arythmiques Bêtabloquants Digitaliques	Fréquence cardiaque ECG
IRC : Insuffisance Rénale Chronique, IC : Insuffisance Cardiaque, AV : Auriculo-Ventriculaire, DEC : Déshydratation extracellulaire, FEVG : Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche.			

TABLEAU I : Les classes d'antihypertenseurs.

gènes par an ont été considérés comme évitables [8]. Certaines mesures sont à prendre par le médecin et le patient pour tenter d'éviter ces accidents iatrogènes.

### 1. Mesures non médicamenteuses

Les mesures non pharmacologiques, présentées dans le **tableau II**, sont indispensables et ont fait la preuve de leur efficacité. En plus de diminuer la pression artérielle sans être iatrogène, elles permettent de réduire la dose et le nombre d'antihypertenseurs prescrits. Ces mesures doivent être renforcées, et instaurées avec une aide comportementale et diététique, afin notamment de les adapter aux capacités du sujet âgé (acti-

vité physique) et d'éviter le piège de la dénutrition.

### 2. Prescription et suivi du traitement antihypertenseur

La majorité des erreurs à l'origine des accidents iatrogéniques se situeraient au niveau de la prescription (erreur de choix du médicament, plus rarement de la dose, ou déficit d'éducation du malade) et du suivi du traitement (clinique et/ou biologique) [8].

Le traitement pharmacologique peut être débuté quand la PAS est supérieure à 140 mmHg (160 mmHg pour les sujets très âgés), et la PAS peut être abaissée en dessous de 140 mmHg (de 150 mmHg

Tabac	Apport sodé	Activité physique	Poids	Alcool		Conseils diététiques
				Hommes	Femmes	
Arrêt	Réduction à 6 g/j	– Régulière – Adaptée – 30-45 min/j	Réduction et stabilisation en cas de surcharge (discuté chez le sujet âgé)	20-30 g/j	10-20 g/j	– Consommer plus de fruits, de légumes et de poisson. – Réduire l'apport en graisse saturée et cholestérol.
L'arrêt du tabac n'abaisse pas la pression artérielle [14] mais est probablement la mesure la plus efficace pour diminuer le risque d'événements cardio-neuro-vasculaires.						

TABLEAU II : Mesures hygiéno-diététiques. Recommandations ESH/ESC 2007.

pour les sujets très âgés) pourvu que le traitement soit bien toléré et surveillé [15].

L'initiation d'un traitement antihypertenseur chez un sujet âgé doit suivre les recommandations générales, mais doit être plus progressive, avec une posologie initiale plus faible. Il n'y a pas de stratégie thérapeutique liée à l'âge concernant le choix du médicament de première intention pour certains experts. Ce choix doit être adapté aux caractéristiques propres de chaque individu, à l'atteinte des organes cibles, aux comorbidités cardiovasculaires ou non, et aux polymédications associées.

Comme l'initiation au traitement, l'ajout d'un traitement antihypertenseur justifié par des difficultés d'équilibration de la pression artérielle chez le sujet âgé doit être progressif, avec une augmentation modérée des doses, et une surveillance régulière (*tableau I*).

Avant et pendant le traitement, la pression artérielle doit toujours être mesurée en position assise puis debout, en raison d'un risque d'hypotension orthostatique, qui peut être aggravé par les médicaments [16] et qui doit systématiquement être recherché à l'interrogatoire ou à la MAPA au moindre doute. En cas de prescription de bêtabloquants ou d'inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques, surtout lorsqu'ils sont associés aux antia-

rythmiques ou aux digitaliques, une surveillance régulière de la fréquence cardiaque et de l'ECG est recommandée, en raison du risque de trouble de la conduction. En cas de prescription de diurétiques, d'IEC ou ARA2, la surveillance clinique consiste aussi en la prévention du risque d'insuffisance rénale fonctionnelle et des troubles hydroélectrolytiques par le contrôle du poids et de l'état d'hydratation du patient. Cette prévention est complétée par la surveillance biologique de la natrémie, de la kaliémie et de la fonction rénale. Par ailleurs, la surveillance biologique de la fonction rénale est particulièrement importante chez le sujet âgé, surtout en cas de médicaments antihypertenseurs à potentiel néphrotoxique (diurétiques thiazidiques) et de polymédications ou automédications (AINS). De manière générale, la surveillance de la tolérance thérapeutique doit être renforcée en cas d'insuffisance rénale, et en cas de déshydratation et/ou de troubles hydroélectrolytiques (fièvre, chaleur, infection, troubles digestifs, troubles endocriniens).

La prescription et l'indication des classes d'antihypertenseurs doivent régulièrement être réévaluées. L'apparition d'une hypotension orthostatique, les effets adverses des antihypertenseurs, l'apparition de nouvelles pathologies à l'origine de nouvelles médicaments, justifient une réévaluation, voire une modification du traitement antihypertenseur par le méde-

cin prescripteur. L'ensemble de l'ordonnance doit être revue en cas de nouvelles prescriptions, en hiérarchisant la place des antihypertenseurs dans les traitements du sujet âgé poly pathologique. En somme, la balance bénéfique/risque des antihypertenseurs doit systématiquement être évaluée à chaque consultation.

L'éducation du patient vise principalement à l'informer des risques du traitement antihypertenseur, de la nécessité d'avertir les autres médecins prescripteurs potentiels, et du danger de l'automédication. Il doit reconnaître les signes évocateurs de l'hypotension orthostatique, en connaître le danger et la nécessité de consulter son médecin traitant en cas de survenue de ces symptômes. Une surveillance clinico-biologique régulière, un renforcement de l'éducation thérapeutique du patient et une réévaluation systématique de la prescription des antihypertenseurs sont des paramètres de prévention des accidents iatrogéniques des personnes âgées hypertendues poly pathologiques.

## Questions non résolues concernant l'hypertension artérielle du sujet âgé

### 1. Objectifs tensionnels

Dans certains essais thérapeutiques, notamment l'étude HYVET, l'objectif

## REVUES GÉNÉRALES

# Hypertension artérielle

tensionnel était de 150 mmHg pour la systolique. Cet objectif "prudent" n'a en fait jamais été comparé à un autre objectif tensionnel chez le sujet âgé. Cet objectif étant donc aujourd'hui plus un objectif de "consensus d'experts" qu'un objectif basé sur des faits scientifiques prouvés. De plus, la pression pulsée étant un facteur de risque cardiovasculaire indiscutable dans cette population, on peut se poser la question de la stratégie à adopter chez les patients âgés ayant une pression pulsée particulièrement élevée avec une pression systolique qui n'est pas encore à la cible (diastolique très basse). Ces sujets sont à l'évidence à risque élevé. A-t-on intérêt à pousser plus avant la thérapeutique antihypertensive ou au contraire à "lever le pied" afin de ne pas trop baisser la pression diastolique, et donc la perfusion coronaire ?

Quoi qu'il en soit, il semble raisonnable en 2012 de conseiller de prendre nos décisions thérapeutiques chez les patients les plus âgés sur des pressions artérielles mesurées en position debout et non pas sur des pressions artérielles mesurées en position couchée. Il est clair qu'un individu ayant 160 mmHg en position couchée mais 110 mmHg en position debout aura plus de risques que de bénéfices attendus à l'intensification de son traitement antihypertenseur.

Enfin, on pourrait se poser la question d'un objectif qui ne soit pas exclusivement lié au niveau de la pression artérielle systolique mais aussi au nombre d'antihypertenseurs. Certains experts considèrent qu'il n'est pas raisonnable de dépasser trois antihypertenseurs chez les sujets âgés ou très âgés quel que soit le niveau tensionnel. Par exemple, chez un patient âgé présentant une systolique à 180 mmHg et qui prend déjà trois antihypertenseurs, il n'existe pas de réponse claire à la question de la stratégie thérapeutique optimale; doit-on augmenter le traitement ou doit-on se satisfaire de cet objectif médiocre ?

### POINTS FORTS

- ↳ L'HTA est un facteur de risque de morbi-mortalité cardio-neuro-vasculaire fréquent, difficile à équilibrer et sous-traité chez le sujet âgé.
- ↳ Le bénéfice de la prise en charge de l'HTA a été prouvé chez le sujet âgé et très âgé.
- ↳ Les risques iatrogènes des antihypertenseurs sont : l'hypotension orthostatique, leurs effets adverses, les interactions médicamenteuses.
- ↳ L'instauration des antihypertenseurs doit être progressive, en débutant par de faibles posologies.
- ↳ Les règles hygiéno-diététiques, la réévaluation systématique des prescriptions médicamenteuses, la surveillance clinico-biologique régulière et l'éducation thérapeutique des patients devraient permettre de diminuer les risques d'accidents iatrogènes.

### 2. Quelle classe privilégier chez les sujets âgés ?

Cette question a bien entendu fait couler beaucoup d'encre. Les différents comités d'experts ont répondu différemment. Avant 2005, il était licite de recommander en première intention chez les sujets âgés de débiter un traitement par un diurétique thiazidique ou par un antagoniste calcique vu les résultats des études type SHEP ou SYST-EUR.

Puis, avec les résultats d'autres essais thérapeutiques ayant expérimenté d'autres antihypertenseurs chez les sujets âgés, les recommandations ont été moins directives et n'ont pas jugé nécessaire de recommander telle classe antihypertensive au détriment de telle autre. Récemment, les recommandations canadiennes proposent de ne pas débiter le traitement antihypertenseur chez les sujets âgés par un bêtabloquant, classe qui aurait, d'après ce groupe d'experts, le niveau de preuves le plus faible actuellement dans cette population.

### 3. Jusqu'où pousser le bilan étiologique chez les sujets âgés ?

De nombreux sujets âgés ont une variabilité tensionnelle accrue et/ou une hyper-

tension artérielle résistante et, donc, une hypertension artérielle secondaire est plus fréquemment suspectée dans cette population que dans une autre. Néanmoins, le bilan étiologique est rarement contributif dans cette population et, même lorsqu'un diagnostic d'hypertension artérielle secondaire est posé, un traitement spécifique est souvent très délicat. En particulier, en cas d'hyperaldostéronisme primaire, les anti-aldostérones sont de maniement difficile en rapport avec la réduction néphronique liée à l'âge; en cas d'hypertension artérielle rénovasculaire, il n'existe que très peu d'indications validées de la revascularisation artérielle rénale.

### Conclusion

L'HTA du sujet âgé est fréquente, sous-traitée, et présente un risque cardio-neuro-vasculaire plus élevé que chez le sujet jeune. Il est prouvé que sa prise en charge diminue ce risque, même chez les sujets très âgés. Cette population est exposée aux accidents iatrogéniques par sa polypathologie et polymédication fréquentes. L'objectif est donc de prendre en charge l'HTA du sujet âgé en évitant les accidents iatrogènes. Les mesures

non pharmacologiques, par définition non iatrogènes, ont prouvé leur efficacité mais ne suffisent généralement pas. Elles doivent fréquemment être associées à un traitement antihypertenseur, dont la prescription doit obéir à certaines règles. Le choix de l'antihypertenseur est principalement motivé par les caractéristiques du sujet, ses comorbidités et ses comédications. Leur instauration doit être progressive, en débutant par de faibles posologies. La réévaluation systématique de la prescription médicamenteuse, la surveillance clinico-biologique régulière et l'éducation thérapeutique des patients sont au centre de cette prise en charge qui doit pencher en faveur du bénéfice du traitement antihypertenseur versus son risque.

Néanmoins, en raison du risque iatrogénique majeur des multithérapies antihypertensives et de l'absence d'un nombre seuil défini d'antihypertenseurs, la HAS en mars 2011 [17] propose une mesure test chez le sujet âgé. Elle serait effectuée d'une part sur l'exposition des personnes âgées à 2 diurétiques ou plus, et d'autre part sur l'exposition des personnes âgées à 4 antihypertenseurs ou plus (intégrant les diurétiques).

### Bibliographie

1. FRY J. Natural history of hypertension. A case for selective non-treatment. *Lancet*, 1974; 2: 431-433.
2. WAGNER A. Etat des lieux sur l'hypertension artérielle en France en 2007: Etude MONA LISA. *BEH*, 2008.
3. STAESSEN JA, GASOWSKI J, WANG JG *et al.* Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: Meta-analysis of outcome trials. *Lancet*, 2000; 355: 865-872.
4. BLACHER J, STAESSEN JA, GIRERD X *et al.* Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med*, 2000; 160: 1085-1089.
5. COLLINS R, MACMAHON S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull*, 1994; 50: 272-298.
6. TRIALISTS C, TURNBULL F, NEAL B *et al.* for Blood Pressure Lowering Treatment. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*, 2008; 336: 1121-1123.
7. BECKETT NS, PETERS R, FLETCHER AE *et al.* Group HS. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*, 2008; 358: 1887-1898.
8. GURWITZ JH, FIELD TS, HARROLD LR *et al.* Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA*, 2003; 289: 1107-1116.
9. Rapport annuel au parlement sur la sécurité sociale. 2003.
10. AUVRAY L. Consommations et prescriptions pharmaceutiques chez les personnes âgées. *Gerontol Soc*, 2002.
11. DOUCET J. Preventable and non-preventable risk factors for adverse drug events related to hospital admissions in the elderly. A prospective study. *Clin Drug Invest*, 2002.
12. MANCIA G, GRASSI G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. *J Hypertens*, 2002; 20: 1461-1464.
13. O'CONNOR PJ. Overcome clinical inertia to control systolic blood pressure. *Arch Intern Med*, 2003; 163: 2677-2678.
14. GROPELLI A, GIORGI DM, OMBONI S *et al.* Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens*, 1992; 10: 495-499.
15. MANCIA G, LAURENT S, AGABITI-ROSEI E *et al.* European Society of H. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: A European society of hypertension task force document. *J Hypertens*, 2009; 27: 2121-2158.
16. LAKATTA EG. Deficient neuroendocrine regulation of the cardiovascular system with advancing age in healthy humans. *Circulation*, 1993; 87: 631-636.
17. HAS. Prescription médicamenteuse chez le sujet âgé, prévention de la iatrogénie. Programmes Pilotes. *Impact Clinique*. 2011

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

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

### Les flux

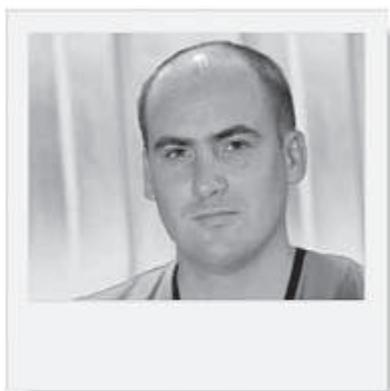
Abonnez-vous directement aux flux d'informations et vous serez régulièrement avertis de la publication sur le site des articles dans les sous-spécialités qui vous intéressent particulièrement.

Abonnement gratuit.

## REPÈRES PRATIQUES

### Imagerie

# Peut on faire un scanner coronaire en cas de FA suffisamment ralentie ?



→ **T. HOVASSE,  
E. BOUVIER**  
Institut hospitalier  
Jacques Cartier,  
MASSY.

Chez les patients en rythme sinusal, la performance diagnostique du scanner coronaire a été largement démontrée [1, 2]. En respectant les bonnes indications (douleurs thoraciques aiguës ou chroniques, sans modification ECG spécifique ni élévation enzymatique, test d'ischémie douteux chez les patients à risque bas ou intermédiaire), cet examen permet d'éliminer formellement une coronaropathie avec une spécificité et une valeur prédictive négative voisine de 100 %. La sensibilité chez ces patients est bonne, comprise entre 70 et 85 % selon les études.

Un rythme régulier, inférieur à 70 bpm, a longtemps été un prérequis indispensable à la réalisation d'examen de qualité. Même chez les patients en rythme sinusal, un ralentissement trop brutal du rythme cardiaque lié à l'apnée ou une accélération lié à la sensation de chaleur due à l'injection d'iode peuvent entraîner des artefacts de reconstruction parfois rédhibitoire pour une analyse correcte du scanner [3]. La FA est donc longtemps restée, de manière tout à fait logique, une contre-indication relative au scanner coronaire.

Un rythme irrégulier va entraîner, lors de la reconstruction, des anomalies de raccord entre les blocs d'acquisition dues au déplacement des structures d'un cycle à l'autre, avec une perte de continuité des coronaires et des artefacts

de mouvement rendant l'interprétation souvent difficile, voire impossible.

Sur les appareils "plus anciens", les essais de logiciels avec des algorithmes de reconstruction permettant une augmentation de la résolution temporelle dédiés à la FA sont restés très décevants. **L'arrivée de scanners de dernière génération** possédant 128, 256 ou 320 détecteurs, ainsi que certains scanners double tube qui permettent de couvrir l'ensemble du massif cardiaque en un à deux cycles cardiaques au lieu de 6 à 8 pour les scanners 64 détecteurs "standard", **permet de réaliser cet examen chez les patients en FA, sous certaines conditions :**

- **la fréquence cardiaque** doit être, encore plus qu'en rythme sinusal, ralentie si supérieure à 65 bpm, par l'administration de bêtabloquant *per os* (100 mg d'aténolol au moins 1 heure avant l'examen) ou IV (aténolol 5 mg pouvant être répété jusqu'à 4 fois). En cas de contre-indication au bêtabloquant, les anticalciques bradycardisants, bien que moins efficaces, sont utilisés (diltiazem 5 mg IV). En cas de rythme persistant à plus de 80 bpm, le scanner ne doit pas être réalisé, la qualité étant alors trop aléatoire,
- **les mêmes précautions nécessaires** à toute bonne acquisition doivent bien sûr être prises (répétition de l'apnée avec le patient, trinitrine sublinguale).

Avec un scanner 320 détecteurs, Uehara *et al.* [5] ont montré une équivalence de résultat entre les patients porteurs d'une FA et ceux en rythme sinusal. Marwan *et al.* [6], en utilisant un scanner double source, ont montré aussi d'excellents résultats chez les patients en FA (spécificité 100 % et sensibilité 85 %). Dans cette dernière étude, et c'est un point important, les auteurs ont souligné l'importance d'avoir la possibilité d'analyser plusieurs phases de reconstruction sur plusieurs cycles et donc la nécessité d'augmenter la dose de rayons X délivrée (16 millisieverts en moyenne dans cette étude). En effet, chez 55 % des patients au moins, une phase en systole et une phase en diastole ont été nécessaires à la reconstruction totale de l'arbre coronaire.

De plus, l'acquisition sur plusieurs cycles cardiaques permet, en post-traitement, de supprimer les cycles courts et

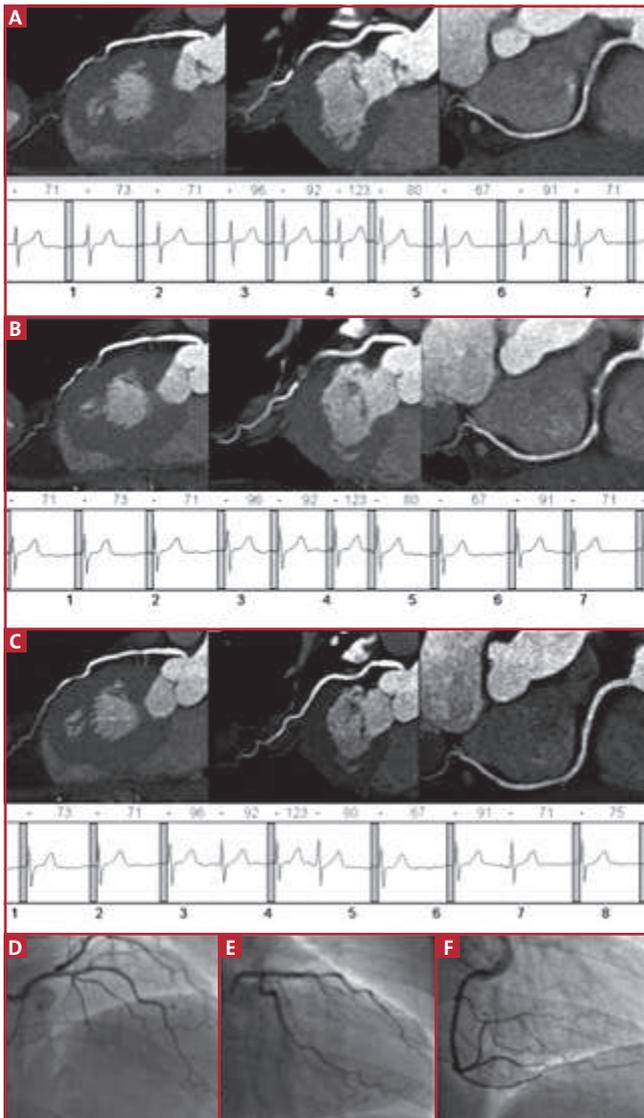


FIG. 1.

de s'affranchir des artefacts de mouvement et de raccord de bloc liés à ceux-ci. Cela entraîne aussi une irradiation accrue.

Dans la **figure 1**, la reconstruction standard à 70 % de l'espace RR (A) montre des "lésions" de l'IVA moyenne, de la circonflexe moyenne et de la droite au segment 2. La reconstruction en utilisant une phase diastolique 100 ms avant chaque onde R (B) montre à nouveau des "lésions" sur les segments moyens des trois troncs coronaires. Enfin, grâce à une reconstruction "optimale" 100 ms avant chaque onde R en éliminant les cycles RR courts (C) ce qui permet d'éliminer ces artefacts, on visualise des artères tout à fait normales. La coronarographie (D) confirme l'absence de lésions.

## POINTS FORTS

- ➞ Le scanner coronaire peut être utilisé chez les patients en FA.
- ➞ Le rythme cardiaque doit être suffisamment ralenti.
- ➞ Un appareil de dernière génération va diminuer le nombre d'examen non contributifs.
- ➞ La dose de rayon X est généralement supérieure à celle d'un examen en RS.
- ➞ Le post-traitement au cas par cas reste la clef d'un examen réussi.

Le post-traitement et l'édition de l'ECG doit être réalisé au cas par cas et peut rendre l'analyse plus longue pour une visualisation correcte des coronaires. Malgré l'utilisation de ces nouvelles machines, les études montrent que chez 5 à 8 % de ces patients en FA, une coronaire au moins n'est pas analysable, contre 1 à 3 % chez les patients en rythme sinusal. Ces résultats nous semblent un peu optimistes par rapport à la pratique courante. Les progrès attendus chez les patients en FA seront plus obtenus avec des vitesses de rotation du tube élevées qu'avec la "simple" augmentation du nombre de détecteurs.

## Bibliographie

1. SUN Z, JIANG W. Diagnostic value of multislice computed tomography angiography in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur J Radiol*, 2006; 60: 79-86.
2. ACHENBACH S. CARDIAC CT. State of the art for the detection of coronary arterial stenosis. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2007; 1: 3-20.
3. ALKADHI H, SCHEFFEL H, DESBIOLLES L *et al*. Dual-source computed tomography coronary angiography: influence of obesity, calcium load, and heart rate on diagnostic accuracy. *Eur Heart J*, 2008; 29: 766-776.
4. WANG Y, ZHANG Z, KONG L *et al*. Dual-source CT coronary angiography in patients with atrial fibrillation: comparison with single-source CT. *Eur J Radiol*, 2008; 68: 434-441.
5. UEHARA M, FUNABASHI N, UEDA M *et al*. Quality of coronary arterial 320-slice computed tomography images in subjects with chronic atrial fibrillation compared with normal sinus rhythm. *Int J Cardiol*, 2011; 150: 65-70.
6. MARWAN M, PFLEDERER T, SCHEPIS T *et al*. Accuracy of dual-source computed tomography to identify significant coronary artery disease in patients with atrial fibrillation: comparison with coronary angiography. *Eur Heart J*, 2010; 31: 2230-2237.

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

HTA  
essentielle\*

Une association unique  
pour un nouvel horizon

 **SEVIKAR®**  
Olmésartan médoxomil - amlodipine  
Comprimé pelliculé

20 mg / 5 mg

40 mg / 5 mg

40 mg / 10 mg

**SEVIKAR® 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg et 40 mg/10 mg, comprimés pelliculés. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE.** Olmésartan médoxomil 20 mg et amlodipine 5 mg (6,944 mg sous forme de bésilate d'amlodipine), olmésartan médoxomil 40 mg et amlodipine 5 mg (6,944 mg sous forme de bésilate d'amlodipine) ou olmésartan médoxomil 40 mg et amlodipine 10 mg (13,888 mg sous forme de bésilate d'amlodipine) par comprimé pelliculé. **DONNEES CLINIQUES\***. **Indications thérapeutiques.** Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. SEVIKAR® est indiqué chez les patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'olmésartan médoxomil ou l'amlodipine en monothérapie. **Posologie et mode d'administration\***. Le comprimé doit être avalé avec une quantité suffisante de liquide (par exemple un verre d'eau). Le comprimé ne doit pas être mâché et doit être pris au même moment chaque jour. **Adultes.** Un comprimé par jour. SEVIKAR® 20 mg/5 mg : patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par 20 mg d'olmésartan médoxomil ou 5 mg d'amlodipine seuls. SEVIKAR® 40 mg/5 mg : patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par SEVIKAR® 20 mg/5 mg. SEVIKAR® 40 mg/10 mg : patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par SEVIKAR® 40 mg/5 mg. Adaptation progressive de la dose de chacun des composants recommandée avant de passer à l'association à dose fixe. **Sujets âgés (65 ans et plus).** **Insuffisance rénale.** **Insuffisance hépatique.** **Population pédiatrique.** **Contre-indications.** Hypersensibilité aux substances actives, aux dihydropyridines ou à l'un des excipients. 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse. Insuffisance hépatique sévère et obstruction des voies biliaires. En raison de la présence d'amlodipine, SEVIKAR® est également contre-indiqué chez les patients présentant : une hypotension sévère, un choc (y compris un choc cardiogénique), une obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (par exemple une sténose aortique de haut grade), une insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après un infarctus du myocarde en phase aiguë. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi\***. **Patients présentant une hypovolémie ou une déplétion sodée.** **Autres affections liées à la stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone.** **Hypertension rénovasculaire.** **Insuffisance rénale et transplantation rénale.** **Insuffisance hépatique.** **Hyperkaliémie.** **Lithium.** **Sténose des valves aortique ou mitrale, cardiomyopathie hypertrophique obstructive.** **Hyperaldostéronisme primaire.** **Insuffisance cardiaque.** **Différences ethniques.** **Patients âgés.** **Grossesse.** **Autres précautions.** **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions\***. **Associations déconseillées.** Médicaments modifiant la kaliémie. Lithium. **Grossesse et allaitement\***. **Grossesse.** 1<sup>er</sup> trimestre : utilisation déconseillée. 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres : utilisation contre-indiquée.

L'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est déconseillée au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse. L'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est contre-indiquée aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse.

**Allaitement.** Utilisation déconseillée. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines\***. **Effets indésirables\***. Fréquents : sensations vertigineuses, fatigue, céphalées, œdème, œdème périphérique, œdème prenant le godet. **Surdosage\***. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES\***. **Propriétés pharmacodynamiques\***. **Antagonistes de l'angiotensine II et inhibiteurs calciques, code ATC : C09DB02.** **Propriétés pharmacocinétiques\***. **Données de sécurité préclinique\***. **DONNEES PHARMACEUTIQUES\***. **Durée de conservation.** 4 ans. **Nature et contenu de l'emballage extérieur.** NUMEROS D'AMM. SEVIKAR® 20 mg/5 mg. 3400938858266 : 30 comprimés. 3400938858495 : 90 comprimés. SEVIKAR® 40 mg/5 mg. 3400938857894 : 30 comprimés. 3400938858037 : 90 comprimés. SEVIKAR® 40 mg/10 mg. 3400938857436 : 30 comprimés. 34009388 57726 : 90 comprimés. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION.** 3 octobre 2008. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE.** SEVIKAR® 20 mg/5 mg et SEVIKAR® 40 mg/5 mg : 16 juin 2011. SEVIKAR® 40 mg/10 mg : 6 juin 2011. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE.** Médicament soumis à prescription médicale. Liste I. **PRIX.** 26,94 € (30 cp). CTJ : 0,90 € - 69,38 € (90 cp). CTJ : 0,77 €. Remb Séc Soc à 65%. Agréé Coll. **TITULAIRE DE L'AMM/EXPLOITANT.** DAIICHI SANKYO FRANCE SAS - 1, rue Eugène et Armand Peugeot - 92500 Rueil-Malmaison - Tél. : 01 55 62 14 60. \*Une information complète est disponible sur le site Internet de l'Afssaps (<http://www.afssaps.sante.fr>) ou peut être demandée auprès de notre laboratoire. SEV/MLA/06.2011

 Issu de la recherche  
DAIICHI SANKYO

\*Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. SEVIKAR® est indiqué chez les patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'olmésartan médoxomil ou l'amlodipine en monothérapie.



Daiichi-Sankyo