



LE DOSSIER Angor stable

Billet du mois: Tir groupé contre les cibles

**Anticoagulants dans la FA:
quid avant et après ablation?**

Traitement percutané des insuffisances mitrales



TRAITEMENT MÉDICAL
STANDARD*

20%

**RÉDUCTION ABSOLUE DE LA MORTALITÉ
TOUTES CAUSES CONFONDUES À 1 AN¹**

IMPLANTATION TRANSCATHETER
D'UNE VALVE AORTIQUE (TAVI)
DÉPLOYÉE PAR BALLONNET

Une nouvelle option pour vos patients à haut risque présentant une sténose aortique en cas de contre-indication chirurgicale

Dans la cohorte B de l'étude clinique de référence - l'étude PARTNER - chez les patients ayant reçu une valve aortique Edwards SAPIEN déployée par ballonnet par implantation transcathéter, il a été constaté une diminution absolue de 20 % de la mortalité toutes causes confondues à un an¹ par rapport au groupe contrôle (traitement médical standard).

*Les patients du groupe contrôle ont reçu la meilleure prise en charge médicale qui fréquemment (78,2 %) comprenait une valvuloplastie aortique par ballonnet.

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

Pour usage professionnel. Pour une information complète notamment concernant les indications, contre-indications, mises en garde, précautions d'emploi et effets indésirables, se référer à la notice d'utilisation fournie avec les produits Edwards, Edwards Lifesciences, le logo en E stylisé, PARTNER et SAPIEN sont des marques d'Edwards Lifesciences Corporation.
©2011 Edwards Lifesciences. Tous droits réservés. EF2391/10-11/THV.

Edwards Lifesciences

Irvine, USA | Nyon, Switzerland | Tokyo, Japan | Singapore, Singapore | São Paulo, Brazil
Edwards Lifesciences SAS (France): tél. 01 30 05 29 29



Edwards

Tir groupé contre les cibles

Une statine en fonction du niveau de risque et non du LDL

Plusieurs articles ont été récemment publiés afin d'inciter à modifier les recommandations pour la pratique concernant ce qui est désigné par le terme de "dyslipidémies". Et ces articles vont dans le même sens : proposer une statine, et uniquement une statine, en fonction du niveau de risque et non du LDL, et sans cible de LDL.



→ F. DIEVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Par exemple, dans le premier article de l'année de la revue *Clinical Lipidology* (2012 ; 7, 1 : 1-4), deux cardiologues de l'université de Séoul (Corée du Sud) recommandent une prescription de statine même si le LDL est inférieur à 0,70 g/L, dès lors que le risque cardiovasculaire est élevé. Surtout, dans *Circulation Cardiovascular Quality and Outcomes*, deux cardiologues américains de l'université de Yale (USA) ont publié une lettre ouverte aux experts chargés de rédiger les nouvelles recommandations nord-américaines pour la prise en charge des dyslipidémies. Cette lettre ouverte a pour titre "Trois raisons pour abandonner les cibles de LDL" et les trois arguments mis en avant sont :

- il n'y a aucune base scientifique pour recommander un traitement basé sur une cible de LDL ;
- la sécurité à traiter jusqu'à une valeur cible de LDL n'est pas connue ;
- un traitement adapté est plus simple, plus sûr, plus efficace et mieux validé.

Si l'on y réfléchit, la démarche proposée est une évolution majeure. En effet, le LDL disparaîtrait du discours de prévention et seuls deux paramètres seraient à prendre en compte : le niveau de risque et l'utilisation d'une statine.

Face aux données acquises de la science en matière de thérapeutique, c'est-à-dire lorsqu'est faite l'analyse et la synthèse des essais cliniques ayant évalué des molécules modifiant les paramètres lipidiques plasmatiques, il est possible d'envisager qu'une seule attitude, claire et nette, puisse se dégager. De fait, plusieurs attitudes sont possibles, qui dépendent non pas de la valeur brute des preuves, mais de l'interprétation de ces données qui sera faite par les personnes chargées d'élaborer des recommandations. L'analyse des divergences entre les recommandations indique que l'attitude choisie dépend souvent d'une idée préconçue de la conduite à tenir, et non d'une analyse stricte et complète des données acquises de la science. Il existe donc des analyses différentes des données de la science reposant sur des arguments différents. Quels sont les éléments mis en avant dans les publications récentes pour modifier une attitude guidée par des cibles absolues de LDL-cholestérol ?

BILLET DU MOIS

Les arguments contre les cibles absolues de LDL

1. Quand suivre des recommandations fait courir un risque ou est une perte de chance

Le premier argument pour remettre en cause un guide de pratique clinique reposant sur des cibles absolues de LDL-cholestérol peut être illustré par les deux exemples suivants.

>>> **Premier cas:** soit un patient ayant un risque cardiovasculaire très élevé et dont le LDL avant tout traitement est à 2,60 g/L; en suivant les recommandations, l'objectif est d'atteindre un LDL inférieur à 1,00 g/L, voire inférieur à 0,80 g/L, voire encore 0,70 g/L selon la recommandation sur laquelle on se base. Proposons-lui une statine puissante à la dose maximale admise et supposons que celle-ci soit bien tolérée. La diminution relative du LDL ainsi obtenue sera légèrement supérieure à 50 %, donc le LDL atteint sous traitement sera au mieux de 1,30 g/L. Si l'on suit les recommandations, on est "fautif" (le Conseil d'Etat dirait même "hors la loi") car le patient n'est pas à la cible. Pour être en conformité avec les recommandations, il est donc nécessaire d'ajouter à la statine un traitement baissant encore plus le LDL. Quel est le rapport bénéfice-risque d'une telle stratégie? Il n'est pas connu. Et les trois études disponibles ayant évalué l'ajout d'un traitement des dyslipidémies à une statine ont montré que, soit cette stratégie est inefficace, comme ce fut le cas dans les études ACCORD Lipides, évaluant un fibraté, et AIM HIGH, évaluant l'acide nicotinique, soit délétère avec une augmentation de la mortalité totale. C'est en effet ce qui a été démontré dans l'étude ILLUMINATE évaluant un inhibiteur de la CETP. De cette étude on retient que la molécule évaluée avait permis d'augmenter de 72 % le HDL-cholestérol et que l'effet délétère constaté dans l'essai a été imputé à la molécule. Mais il paraît aussi utile de rappeler que cette même molécule, dans ce même essai ayant montré une augmen-

tation de la mortalité totale, avait permis de diminuer de 25 % supplémentaires le LDL lorsqu'il a été ajouté à une statine... Alors, est-ce que diminuer plus encore le LDL, c'est-à-dire au-delà de ce qui est possible avec une statine, apporte un bénéfice clinique? Nul ne le sait encore. Et donc, proposer une cible absolue de LDL est un objectif qui ne repose pas sur des preuves et qui, en l'état actuel des connaissances, n'apporte pas de bénéfice clinique et voire même pourrait faire courir un risque. On ne peut donc que s'interroger sur la valeur d'un texte proposant une cible de LDL avec une recommandation de classe 1 et de niveau de preuve A...

>>> **Deuxième cas:** soit un patient diabétique, coronarien et fumeur, dont le bilan lipidique hors traitement montre un LDL à 0,69 g/L et un HDL à 0,35 g/L. Il est à l'objectif de LDL proposé et même en-dessous si l'on considère les recommandations françaises en vigueur. Donc, il n'est pas utile de lui proposer une statine. Or, que montrent les études de prévention secondaire et primaire et leurs méta-analyses? Que prescrire une statine, même si le LDL est inférieur à 2 mmol/L (0,80 g/L), permet de réduire le risque d'événements cardiovasculaires (cf. *Lancet*, 2010; 376: 1670-81). Ne pas proposer de statine parce que des recommandations ont postulé que ce n'était pas utile constitue donc une perte de chance pour ce patient. Cet exemple montre, de même, que proposer une cible absolue de LDL est un objectif qui ne repose pas sur des preuves et fait courir un risque.

2. Le cholestérol ou le traitement?

Si la cholestérolémie (totale ou LDL) occupe la part principale du discours de prévention, c'est que les études épidémiologiques ont montré la relation forte et puissante entre ces paramètres et le risque d'infarctus du myocarde. Dès lors, la cholestérolémie a été définie comme un critère intermédiaire ou un critère de substitution et un raisonnement simple en a été la conséquence: plus la cholestérolémie est élevée, plus le risque d'infarctus du myo-

carde augmente; ce traitement diminue la cholestérolémie, donc ce traitement diminue le risque d'infarctus du myocarde...

Ce raisonnement est-il valide? Au-delà de l'étude ILLUMINATE citée plus haut, 40 ans d'essais cliniques ont montré que ce raisonnement n'est valide que lorsqu'une statine est utilisée pour réduire le LDL-cholestérol. De nombreux essais n'ont pas confirmé que la diminution de la cholestérolémie avec une autre stratégie qu'une statine apporte un bénéfice clinique. Ainsi, dans l'étude WHO clofibrate, ayant enrôlé 10000 patients suivis 5 ans, il a été démontré qu'utiliser le clofibrate en prévention primaire pour modifier les paramètres lipidiques plasmatiques augmente significativement et de 31 % la mortalité totale. Dans l'étude *Coronary Drug Project*, trois des traitements évalués en prévention secondaire et qui ont diminué significativement la cholestérolémie ont augmenté la mortalité totale (des estrogènes à différentes doses et des hormones thyroïdiennes). Il est possible d'objecter, a posteriori, que ces traitements pouvaient être à risque. Toutefois, la démonstration a été apportée il y a plus de 30 ans maintenant, qu'il n'y a pas de relation prévisible entre la diminution pharmacologique de la cholestérolémie totale et le pronostic.

S'il convient de diminuer la cholestérolémie, cette proposition doit être assortie d'une précision sur les moyens à utiliser pour que cette stratégie soit cliniquement utile.

3. Risque relatif versus risque absolu

Qu'en est-il si l'on ne traite que les patients à haut risque, définis par des valeurs élevées de cholestérolémie totale ou LDL? On fera perdre une chance aux patients à haut risque mais dont la cholestérolémie totale ou LDL est basse.

En effet, s'il est vrai que, toute chose étant égale par ailleurs, plus la cholestérolémie totale ou LDL est élevée, plus élevé est le risque d'infarctus, il s'agit cependant d'un risque relatif. Mais, un patient ayant

un LDL à 1 g/L peut être à beaucoup plus haut risque d'infarctus du myocarde qu'un patient ayant un LDL à 2 g/L. C'est le cas par exemple, si le premier patient est un homme de 60 ans, coronarien, diabétique et fumeur et le second une femme de 20 ans, sans autre facteur de risque: les risques absolus d'infarctus étant respectivement de 50 % et de moins de 1 %. Appliquer un traitement par une statine permettant de diminuer de 30 % le risque relatif d'infarctus du myocarde évitera 1 IDM tous les 6 à 7 patients traités en 10 ans dans le premier cas, et 1 IDM tous les 350 patients traités en 10 ans dans le deuxième cas. Il peut donc être très utile de traiter des patients dont le LDL est bas, voire d'envisager de traiter ces patients indépendamment de leur valeur de LDL.

Enfin, les études épidémiologiques ont montré qu'il y a un chevauchement important entre les valeurs de LDL d'une population ayant eu un infarctus et celles d'une population qui en est indemne. Le LDL pris isolément est donc un mauvais élément prédictif du risque. En fonction des caractéristiques d'une population, on peut même envisager qu'un cardiologue soit amené à voir plus de patients faisant un IDM et ayant un LDL peu élevé que de patients faisant un IDM avec un LDL élevé. Ainsi, par exemple, dans une analyse de l'étude PROVE-IT, il a été mis en évidence que près de la moitié des patients hospitalisés pour syndrome coronaire aigu avaient un LDL-cholestérol inférieur à 1 g/L et que plus de 17 % d'entre eux avaient un LDL inférieur à 0,70 g/L.

Il faut donc, pour savoir qui est à risque, recourir à des équations de risque plutôt que de porter un jugement uniquement en fonction d'un paramètre lipidique, et considérer un risque absolu plutôt qu'un risque relatif.

4. Des recommandations trop complexes

En proposant des cibles absolues de cholestérolémie LDL dépendant du niveau de risque, les recommandations sont

devenues complexes. Il suffit pour cela de comparer les schémas thérapeutiques les plus récemment proposés dans des recommandations, l'un en décembre 2009 par la Société canadienne de cardiologie et l'autre en 2011 conjointement par la Société européenne de cardiologie et la Société européenne d'athérosclérose pour comprendre le problème.

Schématiquement, au **Canada**, quel que soit le niveau de risque, la cible absolue ou relative est la même: diminuer le LDL en dessous de 2 mmol/L (0,80 g/L) ou de 50 %. Les deux éléments modulés selon le niveau de risque des patients sont: le niveau de preuve, d'autant plus élevé que le patient est à risque élevé, et le fait que lorsque le risque cardiovasculaire est faible (inférieur à 10 % à 10 ans, selon l'équation de risque de Framingham), il n'y a pas de cible absolue de LDL qui soit proposée, mais une diminution de 50 % de la valeur initiale du LDL. Le texte propose par ailleurs d'utiliser une statine et précise que les autres stratégies thérapeutiques sont en cours d'évaluation.

Les recommandations européennes quant à elles, associent un niveau de risque et une valeur de base du LDL (et pour cela propose un tableau comprenant 20 possibilités de choix...) et une valeur cible de LDL pour la prise de décision. Il faut donc raisonner sur un niveau de risque, une valeur de LDL et atteindre une valeur absolue de LDL dépendant du niveau de risque et 3 cibles de LDL sont alors fournies: moins de 1,8 mmol/L (0,70 g/L) ou moins de 2,5 mmol/L (1,0 g/L) ou moins de 3 mmol/L (1,15 g/L). Qui suivra des recommandations aussi complexes ?

Une évolution perceptible mais une difficulté à franchir le pas

Si des cibles absolues de LDL-cholestérolémie persistent dans les recommandations canadiennes et européennes récentes, il

est apparu un élément nouveau: il est en effet maintenant proposé des cibles relatives de LDL cholestérol. Ainsi, au Canada, diminuer de 50 % le LDL est une option thérapeutique, qui est même la seule option en cas de risque cardiovasculaire absolu inférieur à 10 %. En Europe, il est précisé que chez les patients à plus haut risque, si la cible absolue de moins de 0,70 g/L de LDL ne peut être atteinte, une diminution de 50 % du LDL cholestérol peut être considéré comme un objectif suffisant.

Ainsi, les recommandations évoluent progressivement mais semblent encore avoir des difficultés à franchir le pas vers une attitude qui paraît en accord avec ce qu'ont montré les essais cliniques: plus la statine est puissante et plus sa dose est importante, plus le bénéfice clinique sera important.

Des implications simples

1. Une statine en fonction du niveau de risque et non pas du LDL

Dix ans exactement après que l'étude HPS eut démontré qu'il existe un moyen simple de réduire le risque cardiovasculaire, la prescription d'une statine chez les patients à risque, indépendamment du niveau de cholestérolémie totale ou HDL, les recommandations évoluent très progressivement vers l'application clinique de l'enseignement des essais cliniques.

Si les études sont concordantes pour montrer que lorsque le risque d'événements athérotrombotiques est augmenté, une statine permet de le réduire, indépendamment du niveau de la cholestérolémie totale, de la cholestérolémie HDL, de la cholestérolémie LDL et de la triglycéridémie, faut-il proposer un moyen de réduire le risque en fonction du niveau de ce risque ou en fonction du niveau des paramètres lipidiques? Tout indique que c'est le niveau de risque et non la valeur des paramètres lipidiques

BILLET DU MOIS

qui doit primer dans la plupart des situations cliniques de pratique courante.

Ce mode de raisonnement aurait plusieurs implications :

- dès lors qu'un niveau de risque est atteint, une statine serait à proposer, quel que soit le bilan lipidique ;
- montrer qu'un patient est à risque cardiovasculaire impliquerait de lui proposer une statine. Dès lors, par exemple, le premier traitement à proposer à un coronarien ou à un diabétique serait une statine. L'indication de ce traitement serait donc consécutive à un statut clinique et non à l'évaluation des paramètres lipidiques ;
- extraire du langage de la prévention pharmacologique "le cholestérol" permettrait de limiter les allégations de bénéfice portées par tout produit, notamment alimentaire, diminuant la cholestérolémie, sans preuve aucune d'un bénéfice clinique et sans garantie d'une absence de risque ;
- simplifier la prise en charge.

2. Une statine puissante ou pourquoi s'arrêter en chemin ?

Dès lors qu'une statine est proposée, quelle dose faut-il envisager ? Doit-on moduler la dose en fonction du niveau de risque ? Les recommandations canadiennes de 2009 proposent que la diminution du LDL – de 50 % – pour tous les patients auxquels sera prescrite une statine et ne différencient donc pas des doses de statines et/ou des cibles lipidiques en fonction du niveau de risque.

On peut penser que ces recommandations portent un jugement logique et pragmatique sur les données acquises de la science et un exemple peut illustrer un des bien-fondés d'une telle attitude. Ainsi, imaginons que, sur un terrain verglacé, une voiture roule à 110 km/h. A force de dérapages incontrôlés, son conducteur finit par penser qu'il roule trop vite et qu'il risque un accident. Il décide donc de ralentir et, quand il atteint la vitesse de 90 km/h, il estime qu'il a suffisamment

réduit son risque d'accident et continue sa route à 90 km/h. Cependant, s'il roulait à 70 voire 50 km/h, sa probabilité d'accident serait encore plus faible qu'à 90 km/h. Pourquoi s'est-il fixé comme attitude de rouler à 90 km/h alors qu'il sait qu'il peut encore réduire son risque ? Ce que nous ont appris les essais thérapeutiques, c'est que, quel que soit le niveau de risque cardiovasculaire, réduire le LDL avec une statine apporte un bénéfice clinique, jusqu'à une réduction relative du LDL de 50 % et, qu'au-delà d'une réduction relative de 50 % le rapport bénéfice/risque des statines disponibles n'est pas connu. Alors pourquoi ne pas tenter de réduire le LDL de 50 % avec une statine et pourquoi s'arrêter à 20 ou 30 % de réduction du LDL ?

Il semble donc possible d'envisager que lorsqu'un certain niveau de risque cardiovasculaire est atteint, une statine doit être prescrite en utilisant les statines les plus puissantes, et ce, jusqu'à la dose maximale tolérée et autorisée.

3. Que faire des paramètres lipidiques ?

L'attitude proposée ici a été évaluée dans un modèle théorique, appliquée à une population (*Ann Intern Med*, 2010 ; 152 : 69-77). Cette étude a montré que proposer une statine en fonction du niveau de risque permet une meilleure adaptation du traitement (les patients à risque seront traités et pas uniquement les patients à LDL élevé), et surtout permet une réduction plus importante du risque d'infarctus et de la mortalité totale à l'échelle de la population, qu'une prescription guidée par des cibles de LDL, que celles-ci soient fortement ou non contraignantes. Dans ce travail, les auteurs proposaient même de ne pas doser du tout le LDL-cholestérol. La question est donc posée : faut-il alors utiliser les paramètres lipidiques pour prendre une décision contribuant à réduire le risque cardiovasculaire par un traitement du risque ? Il est peut-être encore tôt pour franchir ce pas et il reste probablement des utilisations possibles

des paramètres lipidiques tant avant traitement que sous traitement.

4. Vers une médecine basée sur l'évaluation des traitements et non sur des critères intermédiaires

Cette façon de concevoir la prévention a l'avantage d'être simple. Dans les derniers mois, plusieurs publications ont montré qu'elle était plus en accord avec les données validées de la science, que celle consistant à proposer des cibles d'un critère intermédiaire, le LDL, car elle est basée sur la validation de stratégies thérapeutiques, c'est-à-dire de molécules.

Une telle stratégie de traitement pourra donc évoluer, non pas vers des cibles de LDL encore plus basses comme l'ont fait les recommandations successives depuis 20 ans, poursuivant ce qui pourrait apparaître comme une même erreur, mais en fonction de l'évolution des traitements. En effet, si demain les essais conduits avec des molécules pouvant augmenter le HDL-cholestérol (comme l'acide nicotinique associé au laropirant ou comme les nouveaux inhibiteurs de la CETP) démontrent que ces traitements apportent un réel bénéfice clinique, ils pourront être associés à la statine. Dans tous les cas, si ces études sont bénéfiques, elles démontreront le bénéfice des molécules qu'elles évaluent, et non la valeur du critère intermédiaire qui ne pourra être qu'un critère de substitution. Pourquoi ? Parce que jusqu'ici, au terme de plus de 100 études ayant enrôlé plus de 300 000 patients, il n'a pas pu être démontré que l'augmentation du HDL apporte un réel bénéfice clinique. Si un bénéfice était mis en évidence dans un essai, il serait à assimiler au bénéfice de la molécule et non à celui d'une modification du critère intermédiaire. De même, de nombreux traitements diminuent la cholestérolémie totale et LDL mais ne modifient pas le risque cardiovasculaire. C'est donc en termes de molécules qu'il paraît utile de raisonner et non en termes de critères de substitution.

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. Gourgou, 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. Gbelin, Pr T. Gillebert, Pr X. Girerd, Pr P. Guéret, Pr P.J. Guillausseau, Pr A. Hagege, Pr T. Hannedouche, Pr O. Hanon, Pr L. Hittinger, Pr B. Jung, Pr Y. Juillière, Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche, Pr A. Leenhardt, Pr J.Y. Le Heuzey, Pr D. Loisançe, Pr J. Machecourt, Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer, Dr J.P. Monassier, Pr J.J. Mourad, Pr G. Montalescot, Pr A. Pavie, Pr R. Roudaut, Pr D. Sidi, Pr M. Slama, Pr G. Slama, Pr J.L. Schlienger, Pr G. Steg, Pr D. Thomas, Pr C. Tribouilloy, Pr P. Valensi, Pr E. Van Belle

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

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

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr Marc Genest

CONSEILLER SCIENTIFIQUE

DIRECTEUR DES OPÉRATIONS SPÉCIALES

Dr François Diévert

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr Richard Niddam

RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

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

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

Evelyne Guitard, 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^{er} trimestre 2012



Février 2012 #284

➔ BILLET DU MOIS

- 3 Tir groupé contre les cibles**
F. Diévert

➔ LE DOSSIER

Angor stable

- 9 Editorial**
H. Douard
- 10 Qui revasculariser depuis l'étude COURAGE?**
P. Coste
- 15 Comment ne pas oublier les troncs communs et les tritronculaires?**
Y. Cottin, L. Lorgis, C. Richard, A. Gudjoncik, P. Buffet, V. Fernandez, C. Ez-Zemman, S. Parrel, M. Zeller
- 22 Observance des traitements : a-t-on des résultats?**
E. Puymirat
- 25 Pronostic des patients angineux stables**
H. Douard, J. Jausaud
- 29 En pratique, on retiendra**

➔ REVUES GÉNÉRALES

- 30 Le traitement anticoagulant de la fibrillation auriculaire (FA) : quelles sont les différences avant et après ablation?**
A. Jadidi, P. Pascale, M. Hocini
- 35 Le traitement percutané des insuffisances mitrales**
D. Himbert, D. Messika-Zeitoun, E. Brochet, A. Vahanian

Un bulletin d'abonnement est en page 28.
Image de couverture : ©KingPhoto – Fotolia.com

Version Premium

www.realites-cardiologiques.com

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

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

Inscription gratuite

Les flux

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

Abonnez-vous gratuitement aux flux sur
www.realites-cardiologiques.com

Les cours de Réalités Cardiologiques

Dans la rubrique Formation, le site vous propose des

Cours d'Echocardiographie

Cinq cours sont actuellement en ligne :

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

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

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

La webothèque de Réalités Cardiologiques

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

Trois films sont actuellement en ligne :

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

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



LE DOSSIER

Angor stable

Editorial

L'étude SYNTAX et les recommandations européennes récentes ont marqué ces dernières années la prise en charge des patients angineux stables. Contrastant avec une évolutivité majeure des recommandations de prise en charge dans les syndromes coronariens aigus, concernant notamment l'environnement pharmacologique antithrombotique, la prise en charge des patients coronariens stables objective surtout un fossé grandissant entre les réalités pratiques de la vraie vie et les recommandations savantes : revascularisation endoluminale croissante, y compris dans les atteintes les plus sévères, manque de stratification du risque spontané à l'aide des outils non invasifs, traitement médical optimisé non performant.



→ **H. DOUARD**
Hôpital Cardiologique
du Haut-Levêque, PESSAC.

Critiquable à bien des égards, l'étude COURAGE a eu un impact éphémère dans la pratique quotidienne, alors que le seul avantage de l'angioplastie réside en une réduction temporaire des symptômes (s'estompant à 36 mois de la revascularisation), sans impact sur la survie. Il est vrai qu'un grand nombre de patients du bras médical ont été revascularisés secondairement, mais au moins après une période d'essai du seul traitement médical, sans que cette attente ait été préjudiciable.

Une réflexion sur cette prise en charge, portant principalement sur l'adhérence thérapeutique, s'impose ; les données de l'étude française de la Caisse d'assurance maladie présentées dans ce dossier de *Réalités Cardiologiques* remettent même en question l'absolue nécessité du traitement bêtabloquant chez les coronariens (même après syndrome coronarien aigu).

Le problème récurrent, et actuellement encore irrésolu, est l'appréhension de l'évolutivité clinique dans l'angor stable, car si ce sont les sténoses les plus serrées qui génèrent l'angor par réduction du flux sanguin myocardique à l'effort, ce sont les plaques les moins serrées qui sont les plus vulnérables et responsables de 90 % des syndromes coronariens aigus ultérieurs ! Le but de cette prise en charge est donc non seulement de contrôler les symptômes, mais aussi de stabiliser ces plaques les plus vulnérables afin de diminuer l'incidence des événements aigus ultérieurs... Difficile challenge !

Bonne lecture

LE DOSSIER

Angor stable

Qui revasculariser depuis l'étude COURAGE ?

RÉSUMÉ : Oui, il existe une place pour la revascularisation en complément d'un traitement médical optimal : ischémie d'effort avec altération de la qualité de vie, ischémie d'effort étendue, en rapport avec une sténose proximale d'un vaisseau coronaire majeur, tronc commun ou interventriculaire antérieure.

En l'absence de preuve objective d'ischémie, la revascularisation coronaire "prophylactique" n'a pas de place dans la prise en charge d'un coronarien stable, et cela quel que soit l'aspect des lésions à la coronarographie. En 2012, une discussion médico-chirurgicale et le consentement éclairé du patient sont incontournables pour les coronariens avec lésions multitronculaires à la coronarographie.



→ **P. COSTE**

USIC et Plateau Technique de Cardiologie Interventionnelle, Hôpital Cardiologique du Haut-Lévêque, PESSAC.

L'étude COURAGE est-elle toujours d'actualité en ce début d'année 2012 ?

Rappelons que l'étude COURAGE n'avait pas pour objectif de comparer le traitement médical à la revascularisation myocardique, mais qu'elle a évalué la valeur ajoutée de l'angioplastie **en complément** d'un traitement médical optimal (TMO) chez des coronariens stables avec des sténoses dites angiographiquement "significatives" [2]. Les bases du TMO comprenaient des mesures hygiéno-diététiques, avec arrêt du tabagisme, alimentation pauvre en acides gras saturés, exercice physique au moins 30 minutes 5 fois par semaine, et réduction de la surcharge pondérale (< 25 kg/m²). Parallèlement, les patients ont reçu une association d'aspirine, de statine, de bêtabloquants et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion et/ou d'inhibiteur calcique. Les objectifs n'étaient donc pas très différents de ceux recommandés aujourd'hui par la Société européenne de cardiologie (ESC) chez le sujet à très haut risque cardiovasculaire [1], avec respectivement une pression artérielle à 130/85 mmHg, un LDL-cholestérol

< 0,80 g/L et un taux d'HbA1c < 7 % chez les diabétiques (*tableau I*).

Les patients ont été suivis pendant au moins 2 ans et demi (précisément entre 2,5 et 7 ans, avec une médiane à 4,6 ans). L'intérêt de l'angioplastie ajoutée au TMO n'a pas été prouvé par cette étude puisque les incidences de la mortalité de toutes causes et/ou de l'infarctus du myocarde non fatal n'ont pas été différentes entre les deux cohortes (risque relatif : 1,05 ; IC 95 % : 0,87-1,27 ; *fig. 1*). Le seul bénéfique est l'amélioration des symptômes fonctionnels, ce qui en soi n'est pas un résultat totalement négligeable.

Pour adopter la stratégie d'un traitement médical "intensif", terme plus adapté que celui d'"optimal", nos patients doivent avoir les mêmes caractéristiques que ceux de l'étude COURAGE. Or il faut reconnaître certaines spécificités : – l'inclusion des patients et l'indication d'une revascularisation était basée sur l'angiographie coronaire ; les sténoses étaient peu complexes et accessibles à l'angioplastie, les atteintes du tronc commun ont été ainsi écartées ;

Paramètres	Objectifs
Tabagisme	Sevrage
Apports lipidiques totaux	< 30 % calories
Graisses saturées	< 7 % calories
Apports en cholestérol	< 200 mg/j
LDL-cholestérol	0,60-0,85 g/L
HDL-cholestérol	< 0,40 g/L
Triglycérides	< 1,50 g/L
Activité physique	Modérée, 30-45 mm x 5/semaine
IMC (kg/m ²)	IMC initial 25-27,5 < 27,5 Perte de poids IMC < 25 10 % perte de poids
Pression artérielle	< 130/85 mmHg
Diabète	HbA1c < 7,0 %

TABLEAU 1: Objectifs du traitement médical "optimal" dans l'étude COURAGE.

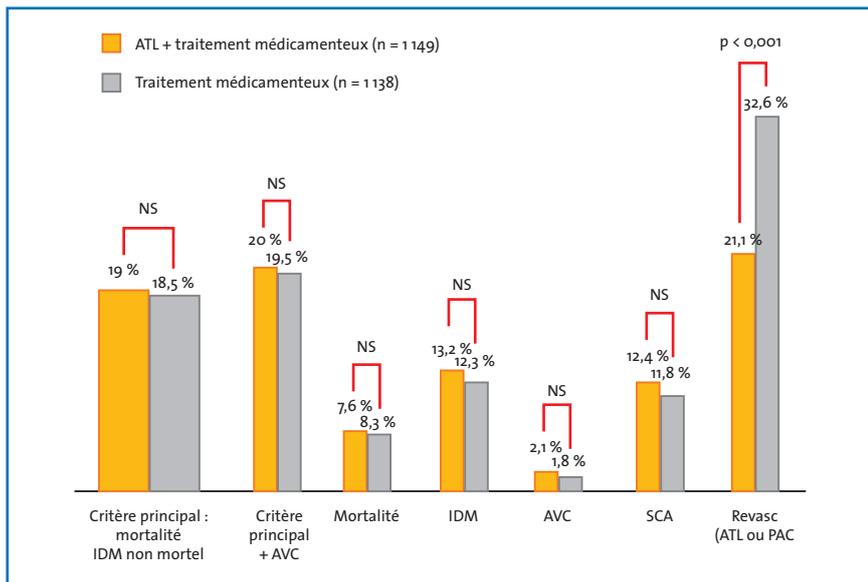


FIG. 1: Résultats cliniques de l'étude COURAGE après un suivi de 4,6 ans. ATL: angioplastie coronaire transluminale, PAC: pontage aorto-coronarien, SCA: syndrome coronarien aigu, IDM: infarctus du myocarde, AVC: accident vasculaire cérébral.

– les patients avec une fraction d'éjection < 30 %, ou ceux ayant une ischémie mal tolérée ont été exclus;
– peu de malades ont eu une quantification précise de l'ischémie avant le geste, environ 14 % d'entre eux ont eu une scintigraphie [3];

– les stents actifs ont été très peu employés;
– les patients étaient très encadrés pour améliorer l'observance thérapeutique sur le long terme, et les traitements étaient... fournis. Ce point est probablement essentiel pour prendre en charge

un coronarien stable, car il devra faire l'effort de maîtriser son risque spontané dans la durée;

– le traitement médical, certes "optimal", n'a pas réussi à contrôler tous les marqueurs de risque cardiovasculaire, puisque le poids n'a pas varié. Une analyse récente du sous-groupe de patients avec syndrome métabolique montre toutefois l'absence d'effet de la revascularisation sur le pronostic, mais elle conforte ce paramètre comme un marqueur indépendant de mauvais pronostic [4].

Ainsi, malgré ses imperfections, l'étude COURAGE est toujours d'actualité, mais au final le message scientifique n'a pas été suivi d'un effet fantastique puisqu'aux Etats-Unis le taux de TMO délivré après une angioplastie a augmenté de 63 % à 66 % après la diffusion des résultats [5]. Cette modification des pratiques de soins souligne une certaine résistance des médecins, des cardiologues, mais aussi de la population.

Pourtant, d'autres travaux randomisés de grande taille ont retrouvé des résultats similaires dans des populations à haut risque cardiovasculaire comme celle des diabétiques [6], et les méta-analyses ont beaucoup de mal à dégager une diminution de la mortalité à long terme ou un autre bénéfice clinique après revascularisation myocardique chez le coronarien stable [7].

Peut-on prédire le risque d'incident coronarien aigu en face d'une lésion coronaire ?

L'élément fondamental à prendre en compte est le risque spontané d'un patient donné, paramètre très difficile à chiffrer puisqu'il peut varier dans le temps en fonction de la maîtrise des facteurs de risque et de la compliance au traitement. Rappelons que le seul arrêt du tabagisme réduit le risque de survenue d'un infarctus de près de 50 %. Le terme "stable" est assez ambigu, mais on

LE DOSSIER

Angor stable

pourrait retenir que les patients qui ont présenté un événement athérombotique dans l'année précédente ont spontanément presque 2 fois plus de risques de présenter un événement cardiovasculaire majeur (mort, infarctus, accident vasculaire cérébral) au cours des 4 années suivantes [8].

Cependant, au sein d'une même population de patients avec syndrome coronarien aigu (SCA), l'étude PROSPECT note que les événements cliniques sont souvent en rapport avec d'autres lésions que celles traitées par angioplastie [9]. Le traitement médical est donc indispensable pour traiter l'athérombose, maladie généralisée qui tue par des complications focales. Dans cette étude portant sur plus de 600 patients avec un traitement médical optimal après angioplastie, le suivi prospectif à 3 ans par coronarographie montre que dans 1 cas sur 2, les événements cliniques sont liés à l'évolution de lésions qui ne sont pas responsables du premier SCA. L'analyse systématique par échographie endocoronaire retrouve un paramètre prédictif important en routine clinique : la surface de section de la sténose (< 4 mm²). Ce travail a une fois de plus prouvé la médiocrité de la coronarographie pour définir une lésion "significative", et la majorité de sténoses responsables d'événements ultérieurs ont été jugées "non significatives" avec un pourcentage de sténose en moyenne à 32 % (dont 30 % des lésions avec une sténose < 30 % en diamètre). Elles ont donné lieu à un infarctus du myocarde non mortel, mais avec une incidence finalement très faible, environ 1 % de toutes les lésions analysées.

Ce travail confirme que le risque annuel d'infarctus sous traitement médical demeure faible, même dans un groupe de coronariens à haut risque, et que la coronarographie n'est sûrement pas le meilleur outil pour identifier les sujets à risque d'événement cardiovasculaire.

Quelles sont les recommandations de revascularisation chez le patient coronarien stable ?

Elles ont été actualisées en 2010 par les recommandations de l'ESC [10] qui stipulent qu'elle doit être envisagée schématiquement dans deux situations parfois associées :

>>> Pour les patients qui demeurent symptomatiques malgré un traitement dit "optimal" :

- en cas d'angor avec une sténose > 50 % en diamètre,
- en cas d'insuffisance cardiaque et preuve d'une ischémie > 10 % de masse ventriculaire gauche en rapport avec une sténose coronaire > 50 % en diamètre.

>>> Pour améliorer le pronostic cardiovasculaire chez des patients qui ont une ischémie myocardique étendue, ce qui sous-entend une quantification de la zone à risque :

- preuve d'une ischémie > 10 % de masse ventriculaire gauche en rapport avec une sténose coronaire > 50 % en diamètre,
- sténose du tronc commun de la coronaire gauche > 50 %,
- sténose de la portion proximale de l'interventriculaire antérieure > 50 %,
- atteinte de 2 ou 3 vaisseaux avec altération de la fonction ventriculaire gauche.

En revanche, la prise en charge d'une seule lésion coronaire n'est pas indiquée chez le coronarien stable, sauf en cas de sténose de l'interventriculaire antérieure ou d'ischémie myocardique étendue (> 10% de la masse ventriculaire en scintigraphie, ou plus de 3 segments en échocardiographie) (*fig. 2*).

Les marqueurs angiographiques du risque de mortalité et/ou d'infarctus sont corrélés avec la précocité de l'ischémie sur les épreuves fonctionnelles telles que l'échographie de stress (pharmacologique ou effort), la scintigraphie, ou l'IRM

de perfusion. C'est surtout l'étendue de la masse ventriculaire soumise à l'ischémie chronique qui reste un puissant prédicteur d'événements cardiovasculaires, et ce indépendamment des seules lésions angiographiques. Le seuil arbitraire de 10 à 12 % a été choisi à partir de cohortes et d'un sous-groupe de l'étude COURAGE dans lequel on a observé une amélioration du pronostic dans le groupe traité par angioplastie en complément du traitement médical [3, 10].

Certaines méta-analyses ont rapporté une diminution de la mortalité avec l'angioplastie ou avec le pontage aortocoronarien en comparaison avec le traitement médical (risque relatif : 0,82 ; IC 95 % : 0,68-0,99) [7]. Cependant, elles ont inclus des séries très anciennes qui ne permettent pas de conclure plus de vingt ans après, quand les deux protagonistes, médicaments et chirurgie et/ou angioplastie ont fait des progrès fantastiques.

En résumé, les malades symptomatiques sans ou avec peu d'ischémie myocardique ne profitent pas de la revascularisation, alors que les patients asymptomatiques mais avec une large souffrance myocardique ont un gain substantiel, surtout s'ils ont une insuffisance cardiaque. Lorsque l'on compare l'angioplastie coronaire au traitement médical "optimal" (TMO), il n'y a aucun signal en faveur du traitement médical sur une réduction de la mortalité ou du risque d'une nouvelle revascularisation.

Les différentes techniques de revascularisation sont-elles équivalentes : pontage ou angioplastie percutanée chez le coronarien stable ?

Le sujet dépasse le cadre de cette revue, mais on peut néanmoins retenir que les indications de revascularisation complexes, comme celle du tronc commun ou les lésions tritronculaires, doivent

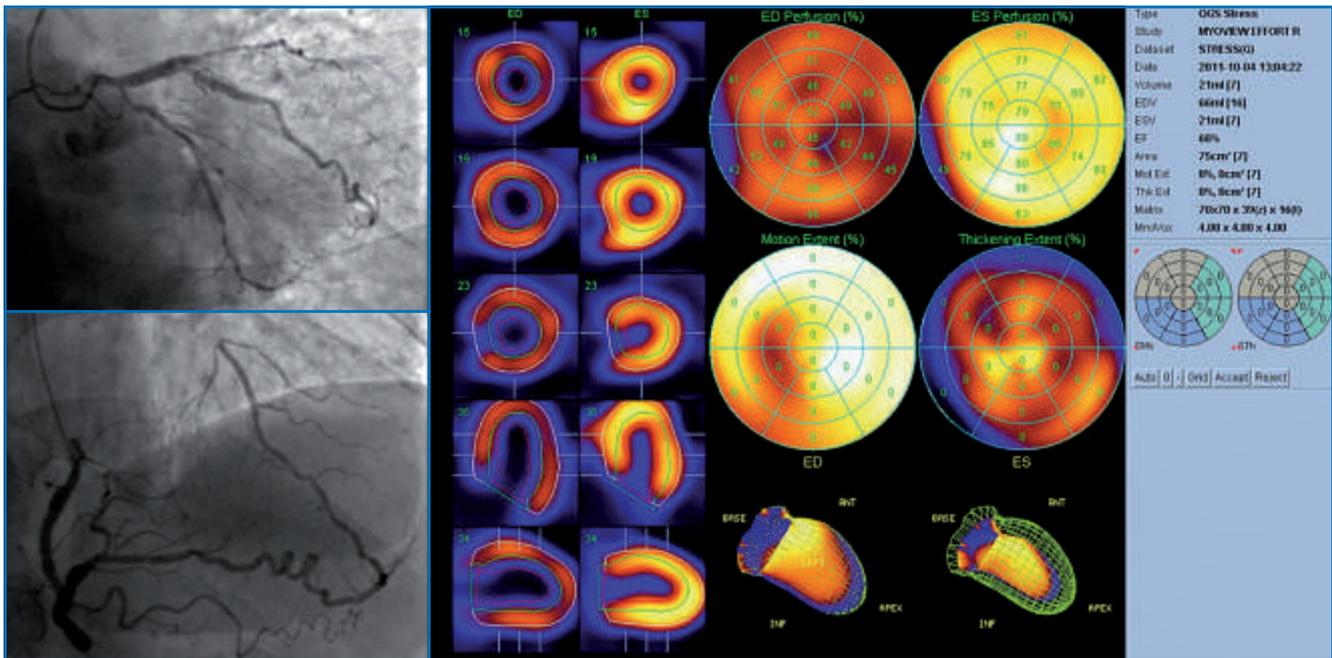


FIG. 2 : A GAUCHE : Angiographie coronaires droite et gauche d'un patient sportif avec une épreuve d'effort positive au plan électrique. Remarquer la circulation collatérale issue de la coronaire droite qui a permis de préserver le ventricule gauche en reprenant l'interventriculaire antérieure qui est occluse à sa portion moyenne. L'indication d'une revascularisation est tentante, mais elle doit être validée par l'existence d'une ischémie. **A DROITE :** Scintigraphie myocardique à l'effort chez ce même patient : absence d'ischémie dans le territoire antérieur. Pas de détérioration de la fonction ventriculaire pour une charge de 150 W à 97 % de la fréquence maximale théorique. Le patient est laissé au traitement médical optimal avec une surveillance régulière par son cardiologue.

être soumises à l'appréciation d'une décision multidisciplinaire en confrontation avec un chirurgien cardiaque.

Un cardiologue angioplasticien n'a plus le droit d'imposer sa propre vision au patient qui peut choisir son traitement après information loyale, et... compréhensible. A ce jour, les recommandations européennes suggèrent que seules les lésions d'un ou de deux vaisseaux sans atteinte de l'IVA proximale sont redevables de l'angioplastie. La première resténose reste une bonne indication d'angioplastie dans le même temps que la coronarographie si le risque de l'intervention est inférieur à celui d'une revascularisation chirurgicale [10].

Le pontage aorto-coronarien permet une prise en charge plus complète sur les lésions du tronc commun, de la portion proximale de l'IVA, ou des atteintes pluritrunculaires évaluées à l'aide de

scores comme le score de SYNTAX [10]. Lorsque les greffons sont fonctionnels, il peut prévenir les conséquences d'une progression de l'athérosclérose sur le segment coronaire en amont de l'anastomose. L'angioplastie coronaire a le mérite de sa simplicité, mais elle ne traite qu'un segment coronaire et son impact à long terme dépend de la progression des autres plaques d'athérome [9]; enfin, les lésions complexes telles les occlusions chroniques sont parfois difficiles à traiter.

Finalement, la prise en charge doit être individualisée, car un patient avec des pontages ne sera pas traité comme un malade vierge de toute thérapeutique. L'objectif d'une amélioration à long terme est incontournable, mais il doit aussi tenir compte des besoins du patient, de son âge et de son statut professionnel. C'est redire que le principe d'une discussion et d'une informa-

tion claire et adaptée à chaque patient demeure un point essentiel pour améliorer le pronostic de nos coronariens.

Comment vont évoluer les indications de revascularisation chez le patient avec angor stable dans les années à venir ?

Le futur sera celui des indications validées par des mesures et non plus par des images d'angiographie coronaire très imprécises. La revascularisation sera faite après avoir une garantie sur le potentiel d'amélioration de la perfusion myocardique, elle sera donc une revascularisation physiologique et non plus cosmétique.

Deux études multicentriques internationales sont en cours d'inclusion : FAME2 (NCT01132495) et ISCHEMIA (NCT01471522). Elles vont probable-

LE DOSSIER

Angor stable

ment bouleverser les indications de revascularisation, au-delà du traitement médical dit "optimal". Elles vont en effet tester l'intérêt de la revascularisation guidée par la physiologie coronaire.

ISCHEMIA évaluera l'hypothèse du seuil d'ischémie de 10 ou 12 % pour indiquer la revascularisation. Cette recherche académique mondiale sous l'égide du NHLBI prévoit d'inclure 8000 patients avec une maladie coronaire stable, une fraction d'éjection ventriculaire gauche supérieure à 35 %, et une quantification de l'ischémie (par scintigraphie, échocardiographie ou imagerie par résonance magnétique). Les patients recevront tous un traitement médical optimal (TMO) et seront randomisés dans un groupe revascularisation ou TMO seul. Un suivi de 4 ans est prévu pour recueillir les événements suivants : décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, arrêt cardiaque ressuscité, hospitalisation pour angor instable ou insuffisance cardiaque.

FAME 2 est une étude qui fait suite à FAME [11] où l'on avait montré que la coronarographie ne permettait pas une bonne appréciation du retentissement d'une sténose coronaire puisque 37 % des sténoses traitées par angioplastie ou pontage n'étaient pas responsables d'une ischémie. La mesure du gradient de pression en hyperhémie par la technique de FFR (*fractional flow reserve*) permet une évaluation objective du frein circulatoire provoqué par la lésion, mais surtout d'apprécier la suppléance fonctionnelle du réseau collatéral qui soutient la région soumise à une ischémie chronique. Le seuil de 80 % a été validé comme étant corrélé aux examens non invasifs qui testent l'ischémie. Il permet d'affirmer que 20 % du débit coronaire maximal en hyperhémie peut être restauré si on supprime l'obstacle focal d'une sténose coronaire. FAME a déjà prouvé que la revascularisation n'apporte pas de bénéfice si la FFR est supérieure à 80 % [11-12], cependant, on ne sait pas encore si

les lésions avec un gradient de pression significatif méritent un geste d'angioplastie ou un pontage. Le critère de jugement principal est l'association de mortalité totale, infarctus du myocarde et hospitalisation urgente pour revascularisation.

Conclusion

On a encore de bonnes raisons de proposer une revascularisation à un coronarien stable s'il reste gêné par son angor, mais le traitement médical optimal a lui aussi évolué et nous disposons aujourd'hui de molécules puissantes capables de faire régresser l'athérosclérose [13] ou de maîtriser l'ischémie [14].

Au moment de décider pour un patient donné, il faudra prendre en compte sa personnalité et sa psychologie, pour mesurer sa capacité à maintenir la pression sur les facteurs qui vont favoriser la progression de son athéro-thrombose. Les paramètres techniques, étendue de l'ischémie ou possibilité anatomique de réaliser un geste d'angioplastie ou pontage sont importants, mais on peut regretter que ces paramètres soient faciles à définir, et donc prioritaires dans le débat d'idées [15].

Bibliographie

1. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*, 2011, 32 : 1769-1818.
2. 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.
3. LESLEE J, SHAW LJ, BERMAN DS *et al*. Revascularization and aggressive drug evaluation (COURAGE) trial nuclear to reduce ischemic burden : results from the clinical outcomes utilizing optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 2008, 117 : 1283-1291.
4. MARON DJ, BODEN WE, SPERTUS JA *et al*. Impact of metabolic syndrome and diabetes on prognosis and outcomes with early percutaneous coronary intervention in the COURAGE (Clinical

Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2011 ; 58 : 131-137.

5. BORDEN WB, REDBERG RF, MUSHLIN AI *et al*. Patterns and intensity of medical therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA*, 2011 ; 30 : 1882-1889.
6. DAGEAIS GR, LU J, FAXON DP *et al*. Effects of optimal medical treatment with or without coronary revascularization on angina and subsequent revascularizations in patients with type 2 diabetes mellitus and stable ischemic heart disease. *Circulation*, 2011 ; 123 : 1492-1500.
7. JEREMIAS A, KAUL S, ROSENGART TK *et al*. The impact of revascularization on mortality in patients with nonacute coronary artery disease. *Am J Med*, 2009 ; 122 : 152-161.
8. BHATT DL, EAGLE KA, OHMAN EM *et al*. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA*, 2010 ; 304 : 1350-1357.
9. STONE GW, MAEHARA A, LANSKY AJ *et al*. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*, 2011 ; 364 : 226-235.
10. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*, 2010 ; 31 : 2501-2555.
11. PIJLS NHJ, FEARON WF, TONINO P *et al*. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease. 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) Study. *J Am Coll Cardiol*, 2010 ; 56 : 177-184.
12. MULLER O, MANGIACAPRA F, NTALIANIS A *et al*. Long-term follow-up after fractional flow reserve - guided treatment strategy in patients with an isolated proximal left anterior descending coronary artery stenosis. *J Am Coll Cardiol Intv*, 2011 ; 4 : 1175-1182.
13. STEPHEN J, NICHOLLS SJ, BALLANTYNE CM *et al*. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med*, 2011 ; 365 : 2078-2087.
14. TARDIF JC, PONIKOWSKI P, KAHAN T *et al*. Efficacy of the If current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy : a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*, 2009, 30 : 540-548.
15. CHAN PS, PATEL MR, KLEIN LW *et al*. Appropriateness of percutaneous coronary intervention. *JAMA*, 2011 ; 306 : 53-61.

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

LE DOSSIER

Angor stable

Comment ne pas oublier les troncs communs et les tritronculaires ?

RÉSUMÉ : La prise en charge des patients présentant un angor stable est un problème clinique mais également économique.

Les nouvelles recommandations européennes et anglaises mettent en première ligne l'optimisation du traitement médical mais, parallèlement, tous les registres récents montrent l'importance d'une évaluation anatomique. Cette dernière permet la confirmation du diagnostic, mais également d'évaluer les stratégies de revascularisation potentielles dont on sait qu'elles améliorent le pronostic en cas d'atteinte tritronculaire ou de sténose du tronc commun.

Cependant, ces dernières années, de nombreux travaux ont mis l'accent sur l'évaluation de l'ischémie myocardique et surtout sur les stratégies ciblées en cas d'atteinte tritronculaire.



→ Y. COTTIN, L. LORGIS,
C. RICHARD, A. GUDJONCIK,
P. BUFFET, V. FERNANDEZ,
C. EZ-ZEMMAN, S. PARREL,
M. ZELLER
Service de Cardiologie,
CHU Le Bocage, DIJON.

La prise en charge des patients présentant un angor stable est un problème clinique mais également économique. En effet, la *Health Survey* anglaise a démontré qu'environ 8 % des hommes et 3 % des femmes âgés entre 55 et 64 ans ont un angor ou ont eu un angor, et ces chiffres augmentent à 14 % et 8 % respectivement pour les hommes et les femmes âgés de 65 à 74 ans [1].

Si les essais randomisés indiquent que les patients avec un angor stable ont un bon pronostic avec une mortalité toutes causes de l'ordre de 1,5 % par an, les registres rapportent une mortalité plus élevée. De plus, l'étude *Euro Heart Survey* qui a porté sur 3 779 patients présentant un angor stable a démontré des différences considérables entre les pays participants dans la prescription des traitements antiangineux, dans les explorations non invasives et/ou invasives, mais également dans le pourcentage de revascularisation par angioplasties percutanées ou pontages aortocoronariens [2].

Ces différences de pratiques reflètent donc l'incertitude dans la prise en charge la plus appropriée de ces patients. Cet article va essayer de répondre à trois questions chez le coronarien stable :

- Quel est le pourcentage de patients avec une lésion du tronc commun et/ou une atteinte tritronculaire ?
- L'ischémie reste-t-elle la cible ?
- Quelles sont les nouvelles recommandations ?

Quel est le pourcentage de patients avec une lésion du tronc commun et/ou une atteinte tritronculaire ?

Les recommandations du NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) ont été publiées en juillet 2011 et, en cas d'angor récent, le NICE met l'accent sur l'importance d'une évaluation clinique pour établir un diagnostic d'angor. En effet, la notion de symptôme est fondamentale et, dans le travail de Daly, publié dans le *BMJ* en

LE DOSSIER

Angor stable

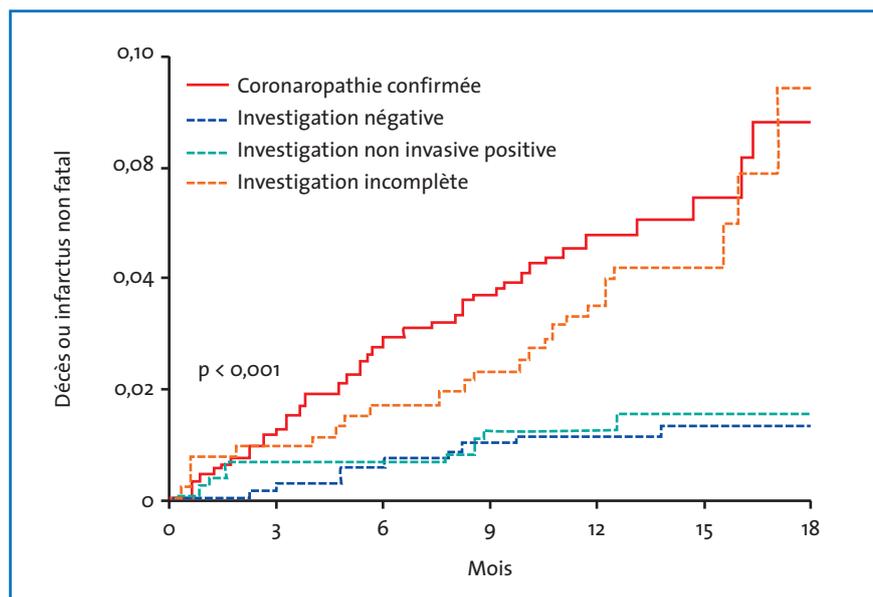


Fig. 1 : Probabilité cumulée de décès ou d'infarctus du myocarde non fatal chez les coronariens stables en fonction de la confirmation diagnostique selon C.A. Daly [3].

2006, 3 031 patients ont été inclus sur la base d'un diagnostic clinique d'angor stable de découverte récente, avec un suivi d'un an [3].

A la fin de la période de suivi, 994 patients (33 %) avaient bénéficié d'une confirmation diagnostique par une coronarographie, 486 patients avaient des tests ischémiques positifs mais pas d'exploration invasive (16 %), 1 528 patients des investigations incomplètes (17 %) et surtout 1 023 patients présentaient une coronarographie normale ou des tests non invasifs négatifs (34 %). Les taux de décès et non-infarctus du myocarde durant la première année étaient respectivement de 2,3 pour 100 patients-années et de 3,9 pour 100 patients-années dans le sous-groupe avec confirmation angiographique de la maladie coronarienne (**fig. 1**). Pour ces auteurs, les facteurs cliniques et d'investigation prédictifs d'événements cardiovasculaires majeurs (décès cardiovasculaires ou infarctus du myocarde) étaient les comorbidités, le diabète, des symptômes récents (< 6 mois), la sévérité croissante des symptômes, la fonction

ventriculaire anormale, et des tests d'ischémie positifs ou non réalisés. Dans un autre travail récent, Johnston démontre, sur une base de 12 200 coronariens stables bénéficiant d'une coronarographie que, chez les patients de moins de 60 ans, 78,8 % des femmes et 42,3 % des hommes ne présentent pas de lésion significative et que, en revanche, 18,2 % des hommes ont une lésion du tronc commun ou une atteinte tritronculaire contre seulement 4,2 % des femmes [4].

Ces deux études montrent donc que les coronariens stables représentent une population très hétérogène, et que l'évaluation angiographique reste au centre du débat. Pour la Société européenne de cardiologie et le NICE, l'évaluation du risque et l'exploration par des tests non invasifs restent majeures. Un article publié en 2010 dans le *New England Journal of Medicine* le confirme [5]. En effet, l'analyse du registre national américain qui a porté sur 398 978 patients a montré que :

- les tests non invasifs ont été effectués chez 83,9 % des patients ;
- avec l'étude angiographique, seule-

ment 149 739 patients – soit 37,6 % de la population – présentaient des lésions significatives ;

– les facteurs prédictifs indépendants de la maladie coronarienne étaient : le sexe masculin, l'âge, la présence de diabète insulino-dépendant et la présence d'une dyslipidémie ;

– les patients ayant un résultat positif sur un test non invasif étaient plus susceptibles d'avoir une maladie coronarienne obstructive que ceux qui n'en avaient pas bénéficié (41,0 % vs 35,0 % ; $p < 0,001$) ;

– une atteinte tritronculaire était retrouvée chez 22,5 % des patients ayant une atteinte coronaire significative.

La mise en évidence d'une ischémie est donc majeure avant la stratégie de revascularisation. En effet, dès 2003, les travaux d'Hachamovitch, qui ont porté sur 10 627 patients consécutifs, ont démontré l'absence de bénéfice de la revascularisation par rapport au traitement médical chez les patients sans ischémie ou avec une ischémie limitée [6]. Dans la sous-étude nucléaire de l'essai COURAGE, une réduction de l'ischémie myocardique a été observée dans les deux groupes de traitement – optimisation du traitement médical (OTM) ou OTM + angioplastie – et surtout la réduction de l'ischémie a été associée à une réduction significative des décès ou d'infarctus du myocarde [7]. A ce jour, ces études génèrent des hypothèses, mais elles ne fournissent pas de preuves définitives sur lesquelles des recommandations peuvent être fondées. Néanmoins, la Société européenne de cardiologie publiait en 2010 une mise au point sur les indications de la revascularisation chez le coronarien stable et soulignait que les indications de la revascularisation étaient la persistance de symptômes malgré une OTM et/ou un mauvais pronostic établi sur les lésions coronaires [8] (**tableaux I et II**). Mais le débat rebondit sur la notion d'ischémie et donc sur la notion de revascularisation ciblée chez les pluritronculaires.

Lésions anatomiques		Classe	Niveau
Pour le pronostic	Tronc commun > 50 %	I	A
	IVA proximale > 50 %	I	A
	2 ou 3 vaisseaux avec dysfonction VG	I	B
	Ischémie étendue (> 10 %) documentée	I	B
	1 seul vaisseau perméable avec sténose > 50 %	I	C
	1 vaisseau sans IVA proximale et avec ischémie < 10 %	III	A
Pour les symptômes	Toute sténose supérieure à 50 % avec angor limitant ou équivalent et non-réponse à OTM	I	A
	Dyspnée/IC et > 10 % ischémie/viabilité VG sous la dépendance d'une sténose > 50 %	IIa	B
	Pas de symptôme limitant et OTM	III	C

OTM: optimisation du traitement médical.

TABEAU I : Recommandations de la Société européenne de cardiologie pour la revascularisation du coronarien stable pour le pronostic et les symptômes [8].

Lésions anatomiques	En faveur de la chirurgie	En faveur de l'angioplastie
1 ou 2 vaisseaux IVA non proximale	IIb C	IC
1 ou 2 vaisseaux IVA proximale	IA	IIa B
3 vaisseaux (lésions complexes), revascularisation complète envisageable par angioplastie, score Syntax \leq 22	IA	IIa B
3 vaisseaux (lésions simples), non entièrement accessibles à l'angioplastie, score Syntax > 22	IA	III A
Tronc commun (isolé ou + 1 vaisseau, lésion ostiale)	IA	III A
Tronc commun (isolé ou + 1 vaisseau, bifurcation distale)	IA	IIa B
Tronc commun + 2 ou 3 vaisseaux, score Syntax \leq 32	IA	IIb B
Tronc commun + 2 ou 3 vaisseaux, score Syntax > 32	IA	III B

TABEAU II : Recommandations de la Société européenne de cardiologie pour la revascularisation du coronarien stable: angioplastie versus pontages aorto-coronariens en fonction des lésions et du score Syntax [8].

L'ischémie reste la cible

Les recommandations de la Société européenne de cardiologie pour l'angioplastie ne retiennent en classe IA que les larges ischémies documentées en raison des résultats des études ACME et ACIP [9, 10].

ACIP, pour *Asymptomatic cardiac ischemia pilot study*, avait pour objectif de répondre à la question de la meilleure

stratégie thérapeutique chez des patients stables présentant une ischémie documentée et des lésions coronaires revascularisables, mais surtout au moins un épisode d'ischémie asymptomatique par 24 heures diagnostiqué au holter. Trois groupes ont été suivis: traitement médical guidé par les symptômes; traitement médical guidé par les symptômes et l'ischémie, et enfin revascularisation par pontage aortocoronarien ou angio-

plastie. Deux ans après la randomisation, la mortalité totale est de 6,6 % dans le bras traitement médical guidé par les symptômes, 4,4 % pour le bras guidé par l'ischémie et 1,1 % dans le bras revascularisation ($p < 0,02$), et pour le critère combiné infarctus ou décès respectivement 12,1 %; 8,8 % et 4,7 % ($p < 0,04$). Ce travail souligne l'importance de la mise en évidence d'une ischémie sévère. En effet, chez les patients pauci- ou asymptomatiques, les résultats des études et en particulier d'AVERT ne montrent pas de bénéfice de l'angioplastie [11]. Dans AVERT, 18 mois après la randomisation, seulement 13 % des patients recevant le traitement médical associé à une prise en charge agressive des anomalies lipidiques présentaient des épisodes ischémiques (décès cardiovasculaires, infarctus du myocarde, AIT/AVC, revascularisation, hospitalisation pour angor) contre 21 % dans le bras angioplastie. Mais deux limitations doivent être soulignées: d'une part, une prise en charge moins agressive des anomalies lipidiques associée à l'angioplastie, le taux très faible de stenting de l'ordre de 30 %, et en conséquence le taux très élevé de réinterventions; et d'autre part, l'étude ne démontre pas d'effet anti-ischémique des statines, mais une réduction des événements cardiovasculaires avec cette classe thérapeutique.

Mais les patients pluritronculaires représentent une population très hétérogène et l'impact de la revascularisation des lésions sténosantes qui n'induisent pas d'ischémie n'était pas établi. L'étude FAME (*Fraction Flow Reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention*) [12] a été réalisée chez 1 000 patients pour évaluer l'impact de la stratégie de revascularisation (angioplastie versus pontage) sur les événements cardiovasculaires majeurs à long terme. En effet, si toutes les sténoses ne sont pas fonctionnelles, la revascularisation percutanée peut être discutée, et réciproquement, s'il existe des sténoses fonctionnelles sur les trois vaisseaux, la chirurgie sera

LE DOSSIER

Angor stable

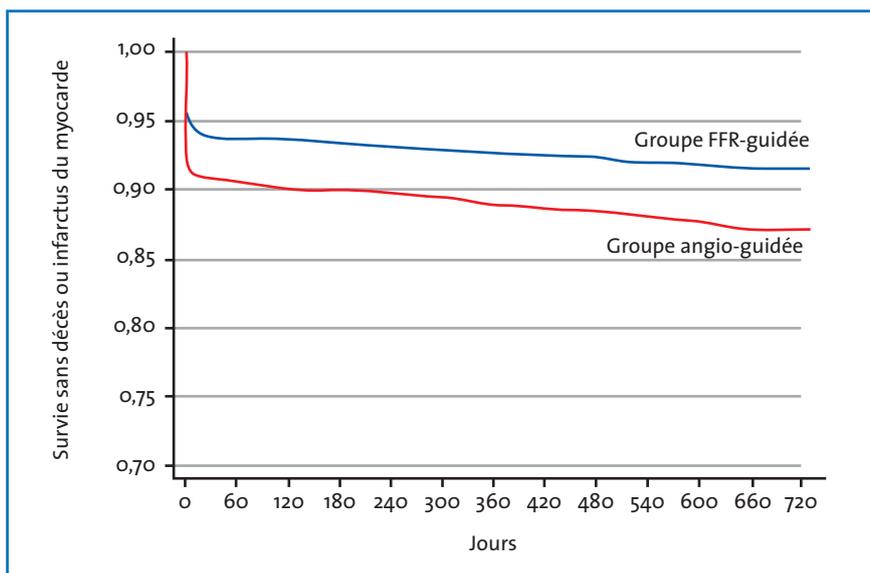


Fig. 2 : Courbes de Kaplan-Meier à 2 ans entre les 2 groupes de l'étude FAME. Patients tritronculaires revascularisés selon deux stratégies, angio-guidée ou FFR-guidée [12].

alors privilégiée. Les premiers travaux où le choix de la revascularisation a été guidé par la FFR chez ce type de patient ont montré des résultats encourageants. L'étude FAME a comparé l'angioplastie conventionnelle à l'angioplastie guidée par les résultats de la FFR. A un an, cette stratégie a montré sa supériorité puisqu'elle a permis de réduire les décès, les infarctus du myocarde et le recours à une nouvelle revascularisation (angioplastie ou pontages) d'environ 30 %, 18,3 % vs 13,2 % ; p = 0,02. Mais surtout, FAME souligne que 37 % des lésions angiographiques ne sont pas considérées comme ischémiques avec la mesure de la FFR. De plus, les données de FAME viennent d'être confirmées à 2 ans avec, pour le critère décès et infarctus, 12,9 % dans le groupe angioplastie guidée et 8,4 % dans le bras FFR guidée (fig. 2). Un autre point majeur de FAME est le pourcentage de patients asymptomatiques à la randomisation dans les deux groupes qui est de 23,2 % dans le bras angio-guidé et de 25,9 % dans le bras FFR-guidé, qui s'améliore dans les 2 bras à 1 an et qui reste stable à 2 ans, avec respectivement 75,8 % et 79,9 %.

Quelle stratégie en clinique ?

Les recommandations du NICE soulignent les axes prioritaires de la prise en charge des coronariens stables et donc la place de l'exploration angiographique :

- le traitement médicamenteux optimal pour la prise en charge initiale de l'angor stable ;

- la revascularisation ne doit être envisagée que pour les personnes présentant des symptômes qui ne sont pas contrôlés de manière satisfaisante avec un traitement médical optimal ;
- en cas de revascularisation, le choix de la procédure la plus appropriée tient compte de l'avantage potentiel sur la survie des pontages aortocoronariens par rapport à l'angioplastie chez les patients pluritronculaires, mais également chez les diabétiques et/ou les patients de plus de 65 ans ;
- l'approche thérapeutique doit tenir compte de la gravité et de la complexité des lésions coronaires, mais également des comorbidités.

Ainsi, l'approche du NICE optimise le traitement médical dans un premier temps, puis répond à une question simple : le patient reste-t-il symptomatique ou non ?

1. Le patient dont les symptômes sont contrôlés par l'optimisation du traitement médical

L'algorithme du NICE propose une évaluation en 4 points (fig. 3) qui tient compte :

- du pronostic sans évaluation complémentaire,

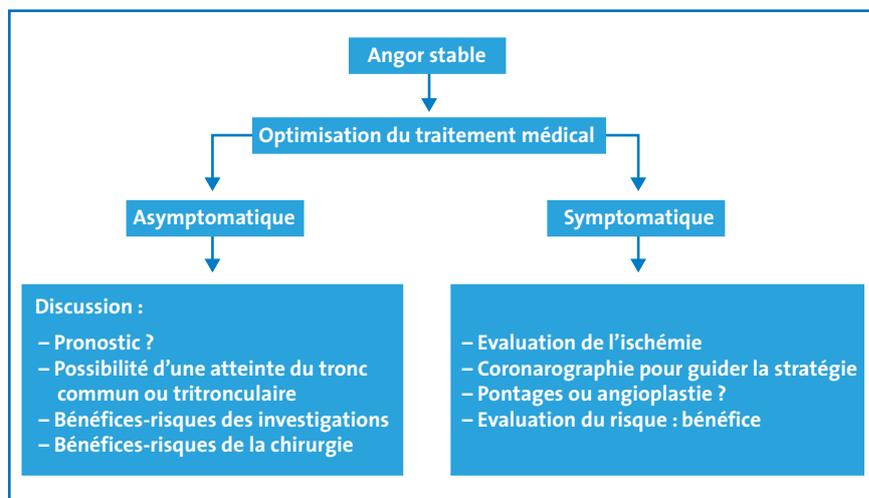


Fig. 3 : Algorithme selon les recommandations récentes du NICE.

- de la probabilité d’avoir une atteinte du tronc commun ou une atteinte tritronculaire ;
- du bénéfice/risque des investigations, et du bénéfice/risque des pontages, en particulier sur le pronostic.

A l’issue, une évaluation anatomique ou ischémique peut être proposée pour identifier les personnes qui pourraient bénéficier d’une chirurgie, c’est-à-dire les patients avec une atteinte du tronc commun ou une atteinte tritronculaire. Mais la prévalence d’une atteinte du tronc commun chez les patients stables dont les symptômes sont contrôlés par le traitement médical n’est pas connue. En effet, dans le registre CASS qui a inclus 20137 patients qui ont bénéficié d’une coronarographie, une sténose du tronc commun est mise en évidence chez 1477 patients, soit 7,3 %, et seulement 53 patients étaient asymptomatiques [22]. Dans le registre récent de Ragosta qui a inclus 132 228 patients, une sténose du tronc commun était retrouvée chez 3,6 % des patients [23].

2. Le patient dont les symptômes ne sont pas contrôlés par l’optimisation du traitement médical

Le NICE nous apporte un algorithme simple et qui répond à la question en trois points :

- la coronarographie doit être réalisée pour guider la stratégie thérapeutique ;
- l’anatomie coronaire selon le score SYNTAX doit guider la revascularisation ;
- si l’anatomie rend possible l’angioplastie ou les pontages, en raison du bénéfice sur la survie, les pontages doivent être privilégiés chez les pluritronculaires avec un diabète, ou chez les pluritronculaires de plus de 65 ans, et chez les pluritronculaires avec des lésions complexes avec ou sans atteinte du tronc commun.

Ainsi, les recommandations anglaises comme celles de la Société européenne de cardiologie reposent beaucoup sur

deux études : RITA-2 et COURAGE. La première apporte d’importantes d’informations, en particulier sur le long terme [7, 13]. Dans cette étude, 1 018 patients ont été inclus et suivis pendant 7 ans ; les résultats sur les critères durs (décès, infarctus, revascularisation) sont identiques entre les deux groupes, mais les auteurs montrent une amélioration des symptômes dans les deux bras. Ainsi, 3 mois après la randomisation, 19,4 % et 35,9 %, respectivement après angioplastie et traitement médical, présentent des crises d’angor grade 2 ou plus. Et à 5 ans, si le bras angioplastie est stable avec 15 % de patients symptomatiques, le groupe traitement médical a continué à s’améliorer avec seulement 21,4 % de patients symptomatiques ($p = 0,011$). Une autre information majeure de RITA-2 porte sur les facteurs prédictifs indépendants de mortalité ou d’infarctus non fatals à 5 ans. Henderson en identifie seulement deux : la présence d’un angor de classe supérieure ou égale à 2 ($p = 0,007$) et des lésions coronariennes au moins bitronculaires comprenant l’artère interventriculaire antérieure ($p = 0,025$).

L’étude COURAGE publiée en 2007 dans le *New England Journal of Medicine* avait pour objectif de répondre à la question chez le coronarien stable de l’impact sur le long terme de la stratégie invasive initiale par rapport à une optimisation du traitement médical [7]. Ce travail randomisé a été conduit sur plus de 2 000 patients coronariens stables avec au moins une lésion coronaire supérieure à 70 % et une ischémie documentée et parmi eux, le pourcentage de patients avec atteinte tritronculaire était comparable entre les 2 groupes, respectivement, 30 % dans le groupe angioplastie + OTM versus 31 % dans le groupe optimisation du traitement médical.

Pour le critère de jugement incluant décès toutes causes et infarctus du myocarde, aucune différence n’apparaissait entre le bras angioplastie et le bras trai-

tement médical, respectivement 19,0 % et 18,5 % ($p = 0,62$) à 5 ans, de même que pour les hospitalisations pour syndrome coronaire aigu, respectivement 12,4 % et 11,8 % ($p = 0,33$). De plus, par l’analyse des sous-groupes de cette large cohorte, les auteurs n’identifiaient aucun facteur prédictif pour le critère principal, en particulier parmi les antécédents d’infarctus, l’extension des lésions coronaires, le stade CCS de l’angor, ou la fraction d’éjection. Ces constatations ont conduit les auteurs à conclure que, chez les patients stables, l’angioplastie peut être différée même en cas de lésions étendues ou d’ischémie inductible.

Conclusion

Chez le coronarien stable, l’atteinte du tronc commun ou les lésions tritronculaires doivent être recherchées en raison de l’impact pronostique mais également thérapeutique. Cependant, l’ensemble de la littérature montre que l’optimisation du traitement médical pharmacologique doit être obtenue et que les stratégies de revascularisation peuvent être proposées, mais qu’elles seront guidées par l’anatomie coronaire et surtout par l’évaluation de l’ischémie qui prend une place de plus en plus importante et en particulier en perprocédural pour les stratégies guidées.

Bibliographie

1. HENDERSON RA, O’FLYNN N on behalf of the Guideline Development Group. Management of stable angina: summary of Nice Guidance. *Heart*, 2012 ; 23 : 1136-1144.
2. DALY CA, CLEMENS F, SENDON JLL *et al.* The initial management of stable angina in Europe, from the Euro Heart Survey. *Eur Heart J*, 2005 ; 26 : 1011-1122.
3. DALY CA, DE STAVALO B, LOPEZ SENDON LL *et al.* Predicting prognosis in stable angina: results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ*, 2006 ; 332 : 262-267.

LE DOSSIER

Angor stable

4. JOHNSTON N, SCHENCK-GUSTAFSSON K, LAGERQVIST B *et al.* Are we using cardiovascular medications and coronary angiography appropriately in men and women with chest pain. *Eur heart J*, 2011; 32: 1331-1336.
5. PATEL MR, PETERSON ED, DAI D *et al.* Low Diagnostic Yield of Elective Coronary Angiography. *New Engl J Med*, 2010; 362: 886-895.
6. HACHAMOVITCH R, HAYES SW, FRIEDMAN JD *et al.* Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation*, 2003; 107: 2900-2907.
7. BODEN WE, O'ROURKE RA, TEO KK *et al.* Optimal medical therapy with or without PCI for stable angina. *N Engl J Med*, 2007; 356: 1503-1516.
8. WIJNS W, KOLH P, DANCHIN N *et al.* Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Euro Heart J*, 2010; 31: 2501-2555.
9. DAVIES RF, GOLDBERG DA, FORMAN S *et al.* Asymptomatic cardiac ischemia pilot (ACIP) study two-year follow up. Outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation*, 1997; 95: 2037-2043.
10. SILBER S, AVILES FF, CAMICI PG *et al.* Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task force for percutaneous coronary interventions of the European society of cardiology. *Eur Heart J*, 2005; 26: 804-847.
11. PITT B, WATERS B, BROWN WV *et al.* Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med*, 1999; 341: 70-76.
12. TONINO PA, DE BRUYNE B, PIJLS NH *et al.* Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention. *New Engl J Med*, 2009; 360: 213-224.
13. HENDERSON RA, POCOCK SJ, CLAYTON TC *et al.* Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 42: 1161-1170.

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

PROCORALAN 5 mg : comprimés pelliculés sécables. **PROCORALAN 7,5 mg** : comprimés pelliculés. **Composition** : Ivabradine 5 mg ou 7,5 mg. EEN : lactose. **Indications** : Traitement de la maladie coronaire : Traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal. L'ivabradine est indiquée : - chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants, - ou en association aux bêtabloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêtabloquants, et dont la fréquence cardiaque reste supérieure à 60 bpm. Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique : L'ivabradine est indiquée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA II à IV avec dysfonction systolique, chez les patients en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque est supérieure ou égale à 75 bpm, en association au traitement standard comprenant les bêtabloquants ou en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants. **Posologie et mode d'administration** * : **Traitement de la maladie coronaire** : la posologie initiale recommandée est de 5 mg d'ivabradine 2 fois/j par voie orale, une prise le matin et une le soir au cours des repas. Après 3 à 4 semaines de traitement, la poso. peut être augmentée à 7,5 mg 2 fois/j, selon réponse thérapeutique. Si la fréquence cardiaque (FC) de repos descend en dessous de 50 bpm ou si symptômes liés à la bradycardie, la dose doit être diminuée en sachant qu'une posologie de 2,5 mg 2 fois/j peut être envisagée. Le traitement doit être interrompu si la FC reste < 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent. **Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique** : instaurer traitement uniquement chez les insuffisants cardiaques stables. La poso. initiale recommandée est de 5 mg d'ivabradine 2 fois/j. Après 2 semaines de traitement, la poso. peut être augmentée à 7,5 mg 2 fois/j si FC de repos persiste au-dessus de 60 bpm, ou diminuée à 2,5 mg 2 fois/j si FC de repos persiste en dessous de 50 bpm ou en cas de symptômes liés à la bradycardie. Si la FC est comprise entre 50 et 60 bpm, la poso. de 5 mg 2 fois/j peut être maintenue. Si, durant le traitement, la FC de repos descend de façon persistante en dessous de 50 bpm ou en cas de symptômes liés à la bradycardie, la dose doit être diminuée à la poso. inférieure. Si la FC de repos persiste au-dessus de 60 bpm, la poso. peut être augmentée à la poso. supérieure. Le traitement doit être interrompu si la FC reste inférieure à 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent. Instaurer le traitement à 2,5 mg 2 fois/j chez le sujet âgé de 75 ans et plus. Utiliser avec précaution chez l'insuffisant hépatique modéré et l'insuffisant rénal si Cl_{créat} < 15 ml/min. Pas de données disponibles chez les enfants de moins de 18 ans. CTJ : 2,26 €. **Contre-indications** : Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients ; Fréquence cardiaque de repos < 60 bpm avant le traitement ; Choc cardiogénique ; Infarctus aigu du myocarde ; Insuffisance cardiaque chronique ; Insuffisance hépatique sévère ; Maladie du sinus (« sick sinus syndrome ») ; Bloc sino-auriculaire ; Insuffisance cardiaque instable ou aiguë ; Patient pacemaker-dépendant (fréquence cardiaque exclusivement imposée par le pacemaker) ; Angor instable ; Bloc auriculo-ventriculaire du 3^e degré (BAV III) ; Association à des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 tels que les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole), les antibiotiques de la famille des macrolides (clarithromycine, érythromycine *per os*, josamycine, télithromycine), les inhibiteurs de protéases (nelfinavir, ritonavir) ou la néfazodone ; Grossesse, allaitement. **Mises en garde et précautions d'emploi** * : arythmies cardiaques ; patients avec BAV du 2^e degré ; patients présentant une bradycardie ; Assoc. avec inhibiteurs calciques réduisant la FC (vérapamil/diltiazem) ; l'insuffisance cardiaque doit être stabilisée avant d'envisager un traitement avec l'ivabradine ; insuffisants cardiaques de classe NYHA IV ; AVC ; fonction visuelle ; patients hypotendus ; fibrillations auriculaires ; patients présentant un QT long congénital ou traités par des médicaments allongeant le QT ; patients hypertendus nécessitant une modification de leur traitement antihypertenseur ; contient du lactose. **Interactions** * : Assoc. contre-indiquée : inhibiteurs puissants du CYP3A4. Assoc. déconseillée : Inhibiteurs modérés du CYP3A4 : diltiazem/vérapamil ; Médicament allongeant le QT. Assoc. nécessitant des précautions d'emploi : autres inhibiteurs modérés du CYP3A4 ; Jus de pamplemousse ; Inducteurs du CYP3A4. **Grossesse et allait.** * : Contre-indiqués. **Conduite et utilisation de machines** * : prise en compte de possibles phosphènes. **Effets indésirables** * : Très fréquent : Phosphènes ; Fréquent : Bradycardie, BAV I – allongement de l'intervalle PQ à l'ECG, extrasystoles ventriculaires, vision trouble, céphalées, sensations vertigineuses ; pression artérielle non contrôlée ; Peu fréquent : Hyperuricémie, éosinophilie, syncope, vertiges, palpitations, extrasystoles supraventriculaires, hypotension, dyspnée, nausées, constipation, diarrhée, œdème, rash, crampes musculaires, asthénie, fatigue, élévation de la créatininémie ; Rare : érythème, prurit, urticaire, malaise ; Très rare : Fibrillation auriculaire ; BAV du 2^e et du 3^e degré ; maladie du sinus. **Propriétés** * : ATC : C01EB17. L'ivabradine agit en réduisant uniquement la fréq. cardiaque par inhibition sélective et spécifique du courant pacemaker I_f qui contrôle la dépolarisation diastolique spontanée au niveau du nœud sinusal et régule la fréquence cardiaque. **Prescription et délivrance** : Liste I. **Procoralan 5 mg** : 34009 371 676 2 8, EU/1/05/316/003 (56 cp) : 63,35 € - 34009 567 208 1 1, EU/1/05/316/006 (100 cp, modèle hosp.). Procoralan 7,5 mg : 34009 371 679 1 8, EU/1/05/316/010 (56 cp) : 63,35 € - 34009 567 209 8 9, EU/1/05/316/013 (100 cp, modèle hosp.). Collect. Remb. Séc. soc 65 % dans le traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants. Non remboursable à la date du 14/02/2012 : - dans le traitement de la maladie coronaire, en association aux bêtabloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêtabloquants, et dont la fréquence cardiaque reste supérieure à 60 bpm, - dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique. **Info. méd.** : Biopharma – 35 rue de Verdun 92284 Suresnes Cedex - Tél. 01 55 72 60 00. **Titulaire/Exploitant** : Les Laboratoires Servier – 50, rue Carnot 92284 Suresnes Cedex. **AMM du 25/10/2005, rév. 02/2012.** 12 PA 5037 GF. * **Pour une information complète, consulter le RCP disponible sur le site Internet de l'EMA.**



Cher Confrère,

Nous avons le plaisir de vous informer que l'Agence Européenne du Médicament vient d'accorder à notre spécialité **Procoralan®** (ivabradine) une **nouvelle indication dans l'insuffisance cardiaque chronique stable**.

Procoralan® est désormais indiqué comme :

“ traitement de l'insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA II à IV avec dysfonction systolique, chez les patients en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque est supérieure ou égale à 75 bpm, en association au traitement standard comprenant les bêtabloquants, ou en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants. ”

Cette décision fait suite aux résultats de l'**étude de morbidité SHIFT¹** réalisée chez 6 505 patients et publiée dans le *Lancet* en septembre 2010.

Une demande de remboursement dans cette nouvelle indication va être soumise prochainement.

Dans le cadre de cette modification d'autorisation de mise sur le marché, la contre-indication de **Procoralan®** en cas d'insuffisance cardiaque NYHA III-IV a été supprimée et remplacée par une contre-indication en cas d'insuffisance cardiaque instable ou aiguë.

Nos équipes dédiées à l'information médicale restent mobilisées à votre service pour vous fournir toute information et répondre à toute question éventuelle.

Nous vous prions de croire, Cher Confrère, à l'expression de notre considération distinguée.

Docteur Philippe Gonnard
Directeur Général

1. LK Swedberg, M Komajda, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *The Lancet*. 2010;376;9744:875-885.

LE DOSSIER

Angor stable

Observance des traitements : a-t-on des résultats ?

RÉSUMÉ : L'adhérence thérapeutique est reconnue comme un enjeu majeur de Santé publique. En effet, une mauvaise observance est associée à une augmentation de la morbi-mortalité et des coûts de santé.

Les données de la CPAM montrent qu'à 6 mois seulement après un infarctus du myocarde, 32 % des patients ne prennent plus régulièrement de bêtabloquant, 24 % de statines, 22 % d'IEC/ARA2 et 18,3 % d'antiagrégant plaquettaire ; enfin, un patient sur deux ne prend plus régulièrement cette quadrithérapie.

L'adhérence au traitement constitue donc un défi pour le cardiologue. Pour cela, l'éducation thérapeutique, l'utilisation des associations médicamenteuses et la simplification des ordonnances sont primordiales.



→ E. PUYMIRAT

Hôpital Européen Georges Pompidou,
Service de Cardiologie, PARIS.

L'adhérence au traitement : un défi pour le cardiologue !

L'adhérence thérapeutique est reconnue comme un enjeu majeur de Santé publique. Elle concerne aussi bien le mode de vie que les prises médicamenteuses. Elle peut être facilement évaluée en pourcentage du traitement pris par rapport au traitement prescrit. Une mauvaise observance est associée à une augmentation de la morbi-mortalité et des coûts de santé. Cela a été particulièrement démontré dans l'hypertension artérielle. Dans un travail publié en 2009, Perreault *et al.* ont suivi une population de plus de 82 000 patients nouvellement traités par leur médecin généraliste pour une hypertension artérielle et ils ont évalué les événements cardiovasculaires à 5 ans. La non-adhérence (définie lorsque les prises sont inférieures à 80 % de la posologie prescrite) était associée à un surrisque cardiovasculaire : augmentation de 11 % du risque d'insuffisance cardiaque, de 10 % des coronaropathies et de 22 % des accidents vasculaires cérébraux [1]. Une autre étude européenne, récemment publiée dans *Circulation* par Mazzaglia, a suivi pen-

dant 5 ans 18 800 patients hypertendus sans cardiopathie au moment de l'inclusion. La non-adhérence (définie cette fois-ci lorsque les prises sont inférieures à 40 % de la posologie prescrite) était la référence. Les auteurs ont constaté une réduction de 13 % du nombre des événements cardiovasculaires chez les patients peu adhérents (de 40 à 80 %), mais surtout une diminution de 50 %, hautement significative, chez les plus adhérents, c'est-à-dire prenant au moins 80 % des traitements [2].

Les données dans la maladie coronaire sont un peu moins nombreuses, mais elles montrent également que la non-adhérence est associée à une augmentation de la mortalité et des événements cardiovasculaires majeurs [3-5]. Une étude publiée dans *l'American Heart Journal* en 2008 a suivi une cohorte de 15 767 patients coronariens pendant une durée moyenne de 4 ans. La non-adhérence était définie par des prises inférieures à 80 % de la posologie prescrite. La proportion de non-adhérents était de 28,8 % pour les bêtabloquants, de 21,6 % pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et de 26 % pour les statines. Après ajustement sur

les caractéristiques cliniques et la prise en charge, la non-adhérence était significativement associée, pour chacune de ces trois classes thérapeutiques, à une augmentation de la mortalité, des événements cardiovasculaires majeurs (confortant les résultats d'études similaires [6,7]), mais aussi des nouvelles hospitalisations et des procédures de revascularisation [3].

Observance thérapeutique : les données de la Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM)

Une étude récente a évalué l'adhérence thérapeutique et son impact sur la mortalité et les réadmissions pour un syndrome coronarien aigu (SCA) après un infarctus du myocarde en France à partir des données de la Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM) [5].

L'adhérence aux principaux traitements (bêta-bloquant, antiagrégant plaquettaire, IEC/antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 [ARA2] et statines) a été évaluée sur les patients ayant été hospitalisés pour un infarctus du myocarde entre janvier et juin 2006. Seuls les patients couverts par le régime général et encore vivants à 6 mois après leur hospitalisation ont été sélectionnés. Au total, 11 604 patients ont été suivis pendant 30 mois. Les données de ces patients ont été obtenues à partir de la base nationale des hospitalisations (PMSI) et ont été reliées à celle des remboursements. Dans cette étude, l'adhérence au traitement était définie lorsque la proportion de jours de traitements remboursés rapportée aux 30 mois de suivi était supérieure à 80 %. La proportion de non-adhérents était de 32 % pour les bêta-bloquants, 24 % pour les statines, 22,7 % pour les IEC/ARA2, 18,3 % pour les anti-

agrégants plaquettaires et de 50 % pour leur association. En d'autres termes, un patient sur deux ne prenait pas l'association "BASIC" recommandée par les sociétés savantes.

La proportion d'adhérents à la quadrithérapie diminuait significativement après 74 ans, avec l'existence de comorbidités et d'une couverture maladie universelle (CMU). En revanche, la prise des traitements avant l'hospitalisation et la pose d'un stent amélioraient l'adhérence. La classe d'âge la plus "observante" était 55-75 ans (**fig. 1**). Après ajustement sur les caractéristiques et la prise en charge, l'observance des antiagrégants plaquettaires, des IEC/ARA2, des statines et de la quadrithérapie était associée à une diminution significative de la mortalité et des réadmissions pour SCA. En revanche, ces résultats n'étaient pas significatifs pour les bêta-bloquants (**fig. 2**).

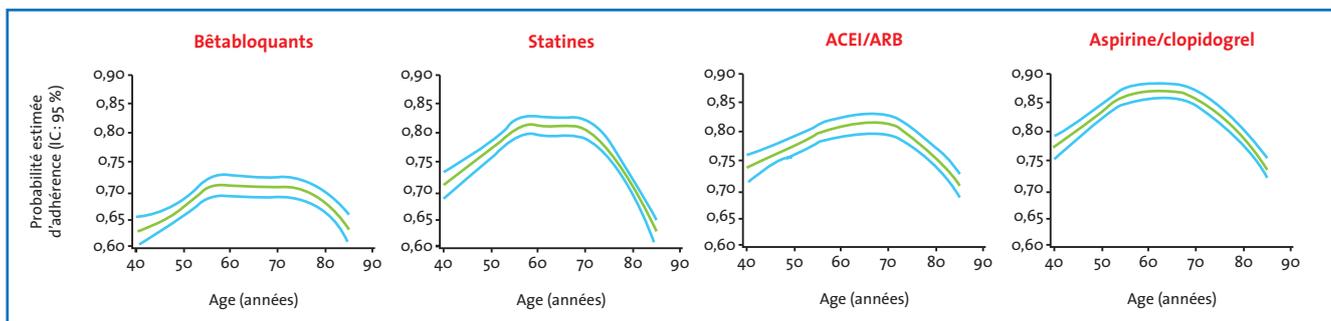


Fig. 1 : Adhérence thérapeutique aux principales classes thérapeutiques après un infarctus du myocarde (bêta-bloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion/antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2, statines, antiagrégants plaquettaires) selon l'âge. D'après P. Tuppin et al. [5].

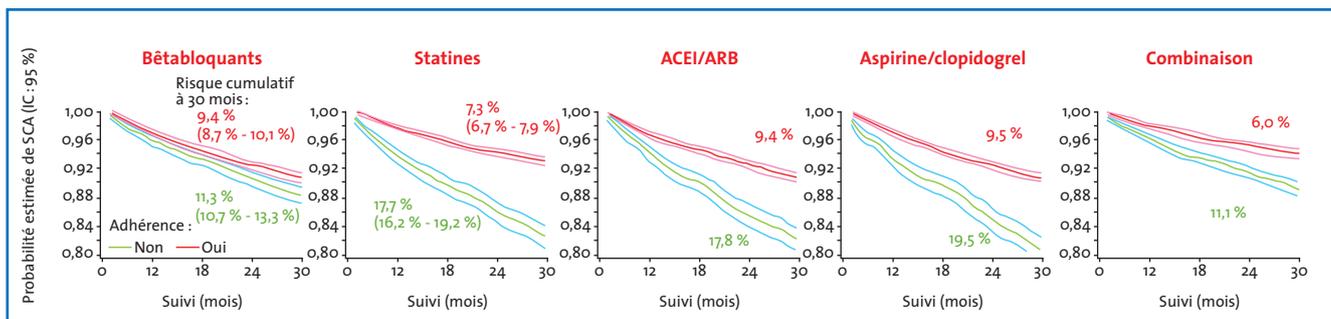


Fig. 2 : Survenue des syndromes coronariens aigus (SCA) à 30 mois selon l'adhérence aux différents traitements chez les survivants des patients hospitalisés pour un infarctus du myocarde. D'après P. Tuppin et al. [5].

LE DOSSIER

Angor stable

Comment améliorer l'observance?

1. Rôle majeur de l'éducation thérapeutique

L'observance thérapeutique peut être améliorée tout d'abord par l'éducation thérapeutique qui, d'après l'Organisation mondiale de la santé (OMS), doit "permettre aux patients d'acquérir et de conserver les capacités et les compétences qui les aident à vivre de manière optimale leur vie avec leur maladie. Il s'agit par conséquent d'un processus permanent, intégré dans les soins, et centré sur le patient".

En pratique, l'éducation thérapeutique consiste à former les patients sur la maladie coronaire, leur faire comprendre les enjeux ainsi que les bénéfices de leurs traitements. Pour avoir un réel impact, cette éducation doit être continue et concerner également l'entourage [8]. De véritables programmes d'éducation se développent à l'hôpital (au sein des services de cardiologie) et en dehors. Parmi eux, le projet DRAKKAR devrait être disponible prochainement (début 2012). Il s'agit d'une banque de données mise à disposition dans une clef USB dans laquelle un patient coronarien doit pouvoir avoir les réponses aux questions qu'il se pose. Cette base de données interactive a été élaborée en collaboration avec des cardiologues et des informaticiens pour éviter aux patients de récupérer sur Internet des informations qui sont le plus souvent erronées et pour les "éduquer" dans le but d'augmenter leur observance.

2. Rôle des associations médicamenteuses

L'observance peut également être améliorée en simplifiant au maximum les ordonnances des patients (suppression des traitements inutiles, utilisation des associations médicamenteuses). Pour cela, les choix de l'arsenal thérapeutique à notre disposition est un des éléments

majeurs permettant de favoriser une bonne adhérence. Il n'est pas utile de souligner l'importance des associations médicamenteuses à doses fixes par rapport à la multiplication des prises.

Ainsi, dans une méta-analyse récente publiée en 2010 par Gupta *et al.* dans *Hypertension* et portant sur 6 études randomisées (plus de 30 000 patients au total), l'utilisation de combinaisons à doses fixes s'est traduite par un bénéfice de 30 % en termes d'adhérence [9]. Un travail de Zeng *et al.* a comparé 2 000 patients recevant une association fixe ARA2/inhibiteur calcique à 2 312 patients bénéficiant d'une association non fixe. Une différence significative de plus de 40 % en termes de persistance au traitement a été constatée entre les deux groupes après seulement 300 jours de suivi [10].

3. Simplification des ordonnances

Enfin, l'observance thérapeutique pourrait être probablement améliorée par la suppression des traitements non indispensables. Si les antiagrégants plaquettaires et les statines apparaissent indispensables chez les coronariens stables, en est-il de même pour les bêtabloquants et les IEC? Autrement dit, faut-il prescrire ces traitements systématiquement à tous les coronariens? Pour les patients ayant eu un infarctus, les bêtabloquants et les IEC sont recommandés (niveau IA) [11]. En revanche, pour les patients ayant eu un SCA sans sus-décalage du segment ST, les bêtabloquants et les IEC ne sont plus recommandés systématiquement et doivent être réservés notamment en cas de dysfonction ventriculaire gauche (définie par une FEVG < 40 %) [12]. Par extrapolation, les patients présentant de l'angor stable sans dysfonction ventriculaire gauche peuvent être traités de façon identique après revascularisation complète.

Bibliographie

1. KETTANI FZ, DRAGOMIR A, COTE R *et al.* Impact of a better adherence to antihypertensive agents on cerebrovascular disease

- for primary prevention. *Stroke*, 2009; 40: 213-220.
2. MAZZAGLIA G, AMBROSIONI E, ALACQUA M *et al.* Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation*, 2009; 120: 1598-1605.
3. HO PM, MAGID DJ, SHETTERLY SM *et al.* Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *Am Heart J*, 2008; 155: 772-779.
4. SHALEV V, CHODICK G, SILBER H *et al.* Continuation of statin treatment and all-cause mortality: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*, 2009; 169: 260-268.
5. TUPPIN P, NEUMANN A, DANCHIN N *et al.* Evidence-based pharmacotherapy after myocardial infarction in France: adherence-associated factors and relationship with 30-month mortality and rehospitalization. *Arch Cardiovasc Dis*, 2010; 103: 363-375.
6. N. HO PM, MAGID DJ, MASOUDI FA *et al.* Adherence to cardioprotective medications and mortality among patients with diabetes and ischemic heart disease. *BMC Cardiovasc Disord*, 2006; 6: 48.
7. M. NEWBY LK, LAPOINTE NMA, CHEN AY *et al.* Long-term adherence to evidence-based secondary prevention therapies in coronary artery disease. *Circulation*, 2006; 113: 203-212.
8. HAS 2007. La prise en charge de votre maladie coronarienne.
9. GUPTA AK, ARSHAD S, POULTER NR *et al.* Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of anti-hypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*, 2010; 55: 399-407.
10. ZENG F, PATEL BV, ANDREWS L *et al.* Adherence and persistence of single-pill ARB/CCB combination therapy compared to multiple-pill ARB/CCB regimens. *Curr Med Res Opin*, 2010; 26: 2877-2887.
11. WIJNS W, KOLH P, DANCHIN N *et al.* Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2010; 31: 2501-2555.
12. HAMM CW, BASSAND JP, AGEWALL S *et al.* ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2011 Sep 21.

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

LE DOSSIER

Angor stable

Pronostic des patients angineux stables

RÉSUMÉ : L'angor stable est défini par une symptomatologie clinique survenue depuis au moins deux mois, sans aggravation clinique. Sa fréquence est élevée, estimée à 2 millions de personnes en France.

Le pronostic de ces patients sous traitement médical bien conduit a été évalué dans différents registres assez concordants dans le sens d'un faible nombre d'événements cardiaques graves (entre 1 et 2,5 % par an).

Malgré une évolutivité très variable et parfois déconcertante de la maladie coronaire, la sélection appropriée des patients les plus à risque, par les scores pronostiques des explorations fonctionnelles ou d'imagerie, guide les indications d'exploration invasive et de revascularisation appropriées.

L'EURO HEART SURVEY study a montré une grande disparité de cette prise en charge en Europe. L'optimisation du traitement médical reste essentielle et souvent incomplète dans cette pathologie chronique.



→ **H. DOUARD, J. JAUSSAUD**
Hôpital Cardiologique
du Haut-Levêque, PESSAC.

“ **L**a revascularisation myocardique est appropriée quand les bénéfices escomptés en termes de survie et de santé (symptômes, statuts fonctionnels, qualité de vie) dépassent les conséquences négatives de la procédure : ainsi, l'évaluation du risque et du pronostic est un aspect de la pratique clinique essentielle pour les médecins et les malades [1]”.

Prévalence de l'angor stable

L'angor stable est défini par une symptomatologie survenue depuis au moins deux mois, sans aggravation clinique. La réalité des chiffres avancés (10 millions d'angineux aux Etats-Unis, près de 2 millions en France) peut surprendre, car de nos jours il est rare que les premiers symptômes ne conduisent pas à des explorations complémentaires rapides et des gestes de revascularisation. Cette attitude pourrait sembler justifiée puisque 10 % des nouveaux angineux présentent un syndrome coronarien aigu ou une mort subite dans l'année qui suit [2, 3]. Difficile donc de

préconiser une attitude attentiste pour ces nouveaux coronariens, même si le pronostic est spontanément bon pour nombre d'entre eux.

Ailleurs, les angineux stables sont constitués par une population d'anciens revascularisés, pontés ou dilatés, avec des revascularisations incomplètes ou devenues impossibles (thrombose des artères natives pontées, dégradation des pontages saphènes anciens par exemple). Nombre d'angineux stables sont aussi paucisymptomatiques, parce que peu actifs, “bien couverts” par leur traitement antiangineux. Ceux-ci présentent souvent des épisodes d'ischémie silencieuse si on sait les rechercher, sans que ceux-ci ne détériorent toujours leur fonction myocardique à long terme (hibernation, sidération répétée) ou n'induisent d'arythmies ventriculaires graves lors de ces épisodes.

Pronostic

Le pronostic de ces patients sous traitement médical bien conduit a été

LE DOSSIER

Angor stable

évalué dans différents registres, tous critiquables par leur mode de sélection, mais assez concordants dans le sens d'un faible nombre d'événements cardiaques graves (entre 1 et 2,5 % par an). Les approches diagnostiques et thérapeutiques initiées lors des premières douleurs angineuses varient largement selon les centres : bien que non recommandées, la coronarographie et la revascularisation myocardique ad hoc fréquentes excluent souvent la documentation préalable de toute ischémie.

Cette pratique reste sous-tendue par la croyance (non validée) que la revascularisation coronaire prévient la transformation d'un tableau angineux stable vers un infarctus du myocarde et augmente l'espérance de vie. Si la revascularisation est validée et nécessaire chez les patients à haut risque, son bénéfice chez la plupart des patients angineux ou après un infarctus sans évaluation ischémique n'est pas fondé [3-5].

Il apparaît également que, parmi ces patients, malgré un génie évolutif parfois capricieux de la maladie coronaire, la sélection appropriée des patients les plus à risque par les scores pronostiques des explorations fonctionnelles non invasives ou anatomiques d'imagerie invasive (coronarographie) ou non invasive (angio-scanner coronaire) puisse guider les indications de revascularisation appropriées. De même, la notion de traitement médical optimisé mérite d'être renforcée, en favorisant les adhérences thérapeutiques et prescriptions loin d'être toujours conformes "aux guides" de bonne pratique [1].

Plusieurs modèles de scores cliniques ou angiographiques ont ainsi été définis récemment (Euroscore, score Syntax) qui ne doivent pas occulter ceux plus anciens et solidement établis à partir des évaluations fonctionnelles et d'images non invasives.

Les marqueurs du pronostic

Depuis les premières observations de Framingham sur le pronostic de l'angor stable, plusieurs registres [3, 6, 7] l'ont évalué et identifié les facteurs de gravité cliniques de leur suivi : ce sont plus souvent des hommes (55 %) jeunes (61 à 65 ans) ; le tabac et l'obésité sont des facteurs de mauvais pronostic comme certaines comorbidités (AVC, insuffisance rénale). Les populations analysées diffèrent cependant selon qu'il s'agit de cohortes de prévalence ou d'incidence.

Les taux de plusieurs marqueurs biologiques (NT-pro-BNP, protéine C réactive ultra-sensible, gamma glutamyl-transférase...) sont significativement corrélés avec la gravité d'une atteinte coronaire, mais en pratique leur dosage de routine n'améliore pas la valeur prédictive positive apportée par les seuls facteurs de risque traditionnels.

La valeur pronostique de l'épreuve d'effort a été essentiellement étudiée dans le post-infarctus ; les données anciennes ont été établies à une époque où il s'agissait surtout de sélectionner les patients les plus à risque justifiant l'indication d'une coronarographie alors moins banalisée mais motivée par une revascularisation souhaitable. Le paramètre le plus péjoratif était (et reste) de contre-indiquer la réalisation du test d'effort. La capacité d'effort supplante, en termes pronostiques, à la fois la quantification de l'ischémie électrique et l'existence d'une arythmie d'effort. La médiocre montée tensionnelle traduit, comme la capacité d'effort, une déchéance de la fonction myocardique et constitue un facteur pronostique péjoratif à rapprocher de la fraction d'éjection mesurée maintenant plus facilement par échocardiographie au repos [8].

Les scores d'imagerie isotopiques ou échocardiographiques ont une incidence pronostique dans la mesure où plus de 10 % (au moins 2 à 3 seg-

ments/17) sont impliqués dans des phénomènes ischémiques réversibles. Leur valeur quant à la prédiction d'événements cardiaques graves (MACE) est supérieure au simple test d'effort [9, 10]. La mesure du retentissement fonctionnel d'une sténose est désormais possible grâce aux guides intracoronaires de FFR ; c'est une mesure cependant binaire, imparfaite (par exemple forte influence des doses utilisées lors du test d'hyperémie), et qui ne quantifie pas l'importance du myocarde concerné en aval ; outre son coût, la FFR expose au risque de "l'autocratie" du coronarographe, et ne devrait se positionner qu'en seconde intention [11-13].

L'Euroscore permet de prédire le risque de mortalité opératoire, et peut intervenir dans la stratégie de revascularisation éventuelle. Le score Syntax est un prédicteur indépendant des événements cardiaques majeurs pour les patients traités par angioplastie [12] ; son rôle est déterminant pour la sélection des patients à haut risque (et relevant préférentiellement d'une revascularisation chirurgicale), et l'identification d'événements graves après angioplastie. Les autres scores (NCDR, STS) ne sont guère utilisés.

En pratique

L'EURO HEART SURVEY *study* [14, 15] a montré une grande disparité de prise en charge en Europe (étude réalisée sur plus de 150 centres répartis dans 34 pays et regroupant ainsi plus de 3 000 patients nouvellement angineux, afin d'évaluer les pratiques de prise en charge et le pronostic de ces patients). Il existe cependant un biais favorisant le pronostic spontané, puisque seuls dans la première année 41 % des patients ont eu une confirmation coronarographique, et qu'un bon tiers ont eu des investigations secondaires jugées négatives, et ne se sont pas révélés d'authentiques coronariens !

L'expérience rapportée par le Centre de Cardiologie de Pise [16] illustre la (bonne) gestion quotidienne de patients angineux stables, âgés de moins de 70 ans, à travers un suivi, selon qu'ils aient bénéficié ou non d'une revascularisation. Sur cette série de 1442 patients sans antécédents d'infarctus, une recherche ischémique non invasive a été réalisée initialement et retrouvée chez 82 % d'entre eux; 18 % sont donc des faux négatifs puisque présentant au moins une sténose coronaire jugée significative; 67 % des patients ont eu au moins une revascularisation. La survie globale n'est pas significativement différente entre le groupe revascularisé et le groupe traité médicalement (1,8 % de mortalité annuelle) quand il n'y a pas eu de preuve ischémique; à l'inverse, en cas d'ischémie majeure, la revascularisation améliore le pronostic (0,7 % de mortalité annuelle). Cette expérience rejoint les recommandations des sociétés savantes ou le papier princeps de Hachamovitch [17] qui ne montrait un bénéfice de la revascularisation qu'en cas d'atteinte ischémique touchant au moins 10 % du myocarde, stratégie retrouvée également dans la HEART AND SOUL *study* [18].

L'optimisation du traitement médical reste essentielle et repose sur trois points: contrôle ischémique par les antiangineux (en favorisant les bêtabloquants dès que possible par leur impact antiarythmique et antihypertenseur complémentaire éventuel, mais en recherchant de fréquents effets secondaires qui diminuent la compliance thérapeutique), anti-agrégation plaquettaire le plus souvent résumée par l'aspirine à faible dose (75-160 mg), le contrôle optimal des facteurs de risque présents, sans oublier l'initiation d'une activité physique régulière.

C'est sur ce dernier point que le bât blesse le plus souvent, avec des objectifs souvent incomplètement atteints (ainsi, même dans l'étude COURAGE,

la pratique d'activité physique et sportive régulière et la réduction pondérale étaient loin d'être aux objectifs); l'étude EUROASPIRE III [19] montrait également (par rapport aux études des années précédentes) en prévention secondaire une amélioration des contrôles biologiques, lipidiques, mais une flambée des surcharges pondérales et des diabètes associés. Les progrès de ce traitement médical, enrichi récemment par l'ivabradine et bientôt par la ranolazine, ont conduit aux recommandations actuelles qui préconisent une phase initiale de traitement médical optimisé en réservant la revascularisation aux patients dont les symptômes restent mal contrôlés, ou menacés par une zone ischémique étendue [20]. C'est ce que testera l'étude ISCHEMIA.

Conclusion

L'allongement de la durée de vie amène à prendre en charge des patients de plus en plus âgés, fragiles, avec de multiples comorbidités, et un angor parfois très symptomatique, mais comportant un risque opératoire élevé. L'avenir de la revascularisation, quand elle s'avère nécessaire, sera sans doute à la chirurgie hybride ou combinée, moins délétère et offrant des suites opératoires plus simples pour ces patients.

Le pronostic de l'angor stable est cependant globalement bon, et nombre de nos patients coronariens suivis de longue date meurent d'une autre pathologie [21]. La difficulté de gestion des patients en angor stable ou devenus paucisymptomatiques sous traitement est liée à l'évolutivité souvent capricieuse de cette pathologie; l'étude PROSPECT [22] a montré toutes les difficultés de la prédiction des événements coronariens et de l'identification des plaques à risque malgré une exploration ultrasonique invasive très sophistiquée.

Bibliographie

1. TaskForceonMyocardialRevascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Guidelines on myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010; 38 Suppl: S1-S52.
2. HENDERSON RA *et al*. Stable coronary artery disease. *Arch Cardiol Mex*, 2011; 81: 351-360.
3. BUCKLEY BS *et al*. Five year prognosis in patients with angina identified in primary care: incident cohort study. *BMJ*. 2009 Aug 6; 339: b3058. doi: 10.1136/bmj.b3058
4. BORGES JC *et al*. Five-year follow-up of angiographic disease progression after medicine, angioplasty, or surgery. *J Cardiothorac Surg*, 2010; 26; 5: 91.
5. HUEB W *et al*. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation*, 2010; 122: 949-957.
6. DEEDWANIA PC *et al*. Medical therapy versus myocardial revascularization in chronic coronary syndrome and stable angina. *Am J Med*, 2011; 124: 681-688.
7. TABEL JY *et al*. Distribution of left ventricular ejection fraction and heart rate values in a cohort of stable coronary patients: the INDYCE registry. *Arch Cardiovasc Dis*, 2010; 103: 354-362.
8. CHANG JA *et al*. Clinical and exercise test markers of prognosis in patients with stable coronary artery disease. *Curr Probl Cardiol*, 1994; 19: 533-587.
9. BOUZAS-MOSQUERA A *et al*. Prediction of mortality and major cardiac events by exercise echocardiography in patients with normal exercise electrocardiographic testing. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 1981-1990.
10. BERMAN DS *et al*. Incremental value of prognostic testing in patients with suspected or known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 1995; 26: 639-647.
11. TONINO PA *et al*. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 2816-2821.
12. AHMED B *et al*. Recent changes in practice of elective percutaneous coronary intervention for stable angina. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2011; 4: 300-305.
13. PATEL MR *et al*. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med*, 2010; 362: 886-895.
14. DALY CA *et al*. The initial management of stable angina in Europe, from the Euro

LE DOSSIER

Angor stable

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Qui revasculariser depuis l'étude COURAGE ?

- L'angiographie coronaire ne permet pas, à elle seule, de porter une indication de revascularisation.
- Elle est le support incontournable de la discussion technique pour savoir quelle méthode employer pour améliorer l'ischémie myocardique, angioplastie ou chirurgie cardiaque.
- Elle est aussi aujourd'hui la seule technique qui permet des mesures objectives de physiologie coronaire (FFR), indispensables dans un futur proche pour prouver que la sténose angiographique est responsable de l'ischémie myocardique et que la suppression de cet obstacle épicaudique va modifier la perfusion myocardique en aval.

Comment ne pas oublier les troncs communs et les tritronculaires ?

- Les nouvelles recommandations du NICE.
- L'optimisation du traitement médical dans tous les cas.
- L'évaluation de l'ischémie est aussi importante que l'évaluation de l'anatomie.
- Les nouvelles stratégies ciblées de la revascularisation.

Observance des traitements : a-t-on des résultats ?

- L'adhérence au traitement est un défi majeur pour le cardiologue.
- Les données de la CPAM de 2006 montrent qu'à 6 mois seulement après un infarctus du myocarde, 32 % des patients ne prennent plus régulièrement de bêtabloquant, 24 % de statines, 22 % d'IEC/ARA2 et 18,3 % d'antiagrégant plaquettaire ; enfin, un patient sur deux ne prend plus régulièrement cette quadrithérapie.
- La classe d'âge la plus "observante" est celle de 55-75 ans.
- Pour augmenter l'observance, l'éducation thérapeutique, l'utilisation des associations médicamenteuses et la simplification des ordonnances sont primordiales.
- Les bêtabloquants et les IEC sont recommandés après un infarctus. En revanche, en cas de SCA sans sus-décalage de ST, ils ne doivent plus être prescrits de façon systématique et doivent être réservés notamment en cas de dysfonction ventriculaire gauche (FEVG < 40 %).

Pronostic des patients angineux stables

- Le pronostic de l'angor stable est spontanément bon.
- Ce n'est qu'en cas de symptômes non contrôlés ou de territoire myocardique ischémique étendu (>10 %) qu'une revascularisation peut être discutée.
- Les objectifs du traitement médical optimisé sont souvent non atteints.

REVUES GÉNÉRALES

Thrombose

Le traitement anticoagulant de la fibrillation auriculaire (FA) : quelles sont les différences avant et après ablation ?

RÉSUMÉ : L'indication à l'ablation de la FA symptomatique résistante au traitement antiarythmique est bien établie depuis près d'une décennie. Ces dernières années, plusieurs études ont évalué le risque d'accident cérébrovasculaire périprocédural et après arrêt de l'anticoagulation orale en cas de maintien en rythme sinusal par l'ablation.

Bien que certaines recommandations puissent être formulées à ce jour, la décision d'interrompre l'anticoagulation après ablation reste largement basée sur une appréciation individualisée par le praticien de la balance risque-bénéfice.



→ A. JADIDI, P. PASCALE,
M. HOCINI
Hôpital Cardiologique
du Haut-Lévêque,
BORDEAUX-PÉSSAC.

Indications au traitement anticoagulant chez un patient avec FA avant ablation

La FA est l'arythmie cardiaque la plus fréquente chez l'Homme. Elle est notamment associée à un risque d'événements thrombo-emboliques, au développement d'insuffisance cardiaque et à une augmentation de la mortalité. Les attaques cérébrovasculaires (AVC) survenant dans le cadre de FA sont souvent associées à une atteinte cérébrale plus importante, avec un risque élevé d'invalidité en raison de la grande taille des emboles de provenance cardiaque.

Le risque annuel d'événement thrombo-embolique est très variable au sein d'une population avec FA, de l'ordre de 2 à 10 % [1-2]. La décision clinique d'introduire un traitement anticoagulant (p.e. antagonistes de la vitamine K) dépendra d'une évaluation individualisée du risque thrombo-embolique pondérée par l'estimation du risque hémorragique.

A cet effet, plusieurs scores de risque ont été développés. Le score le plus simple et le plus communément utilisé, le CHADS₂, permet de stratifier le risque sur la base d'un score où 2 points sont assignés en cas d'antécédent d'AVC ou d'AIT (*Stroke*) et 1 point en cas d'insuffisance cardiaque (*Congestive heart failure*), d'Hypertension artérielle, d'un Age ≥ 75 ans, ou de Diabète. La validation originale de ce score stratifie le risque d'AVC: de faible pour un score de 0 à modéré pour un score de 1, et à haut pour un score ≥ 2 . Chez ces derniers, le risque d'AVC/AIT étant supérieur à 2,5 % par an (1-3), une anticoagulation thérapeutique (INR cible: 2-3) est recommandée en l'absence de contre-indication.

Afin d'affiner la stratification du risque des patients considérés à risque modéré et de tenir compte d'autres facteurs de risque relevant (dits "non majeurs"), un nouveau score clinique a récemment été proposé sous l'acronyme CHA₂DS₂-VASc. Deux points sont assignés en cas

d'Age ≥ 75 ans et 1 point supplémentaire en cas d'une atteinte Vasculaire ischémique, d'un Age de 65-74 ans et pour les femmes (Sex category) [4]. Pour les patients à risque "modéré" (CHADS₂ score: 0-1), une approche tenant compte des autres facteurs de risque est donc à présent recommandée. Ainsi, pour ces patients, en cas de CHA₂DS₂-VASc score ≥ 2 , une anticoagulation thérapeutique est proposée en l'absence de contre-indications. Pour un score de 1, une évaluation plus individualisée est nécessaire (préférence du patient, compliance, risques...), le choix devant se faire entre l'aspirine et l'anticoagulation, cette dernière sera toutefois privilégiée.

Prévention de l'attaque cérébrovasculaire durant l'ablation de FA

L'indication à l'ablation de la FA symptomatique résistante au traitement antiarythmique est bien établie depuis près d'une décennie. Cette option thérapeutique permettant de s'affranchir d'un traitement antiarythmique potentiellement dangereux et souvent mal toléré, elle est choisie par un nombre toujours croissant de patients et de praticiens.

Malgré l'évolution remarquable des techniques et des outils d'ablation de FA, des complications importantes peuvent survenir, qu'elles soient liées à la pathologie elle-même, aux comorbidités du patient ou à la procédure. Une des principales complications potentiellement invalidantes pour le patient est l'AVC. Malgré les précautions prises avant, pendant et après chaque procédure d'ablation de FA (**tableau I**), la survenue d'AVC/AIT durant les 30 jours après ablation de FA est de l'ordre de 1 % (0,5-2,8 %) [5-9]. Le risque d'AVC fatal est de 0,15 % (1/6 513 patients), selon un registre multicentrique des complications durant l'ablation de FA [9]. Ce registre rapporte les données de 162 centres et l'analyse de 45 115 pro-

Traitements recommandés avant chaque procédure d'ablation de FA:

INR thérapeutique chez les patients avec un CHADS₂ ≥ 2 durant le mois précédant l'ablation et vérification de l'absence de thrombus intracardiaque par une échocardiographie transœsophagienne dans les 48 heures précédant la procédure. Arrêt de l'anticoagulation orale avec relais par HBPM SC ou héparine IV jusqu'à l'obtention d'INR thérapeutiques en postablation

Précautions prises durant chaque procédure d'ablation de FA:

Anticoagulation périprocédurale par héparine (TCA ≥ 300 sec) et perfusion des gaines et cathéters par des solutions salines héparinisées.

Note: L'anticoagulation orale avec une INR 2-3 peut être maintenue durant l'ablation de FA. Cette nouvelle stratégie d'anticoagulation orale maintenue est réalisée en association avec héparinothérapie IV durant l'ablation.

Traitements recommandés après chaque procédure d'ablation de FA:

Anticoagulation thérapeutique (INR 2-3) durant un minimum de 2 mois après la procédure d'ablation de FA pour tous les patients. Arrêt de l'anticoagulation uniquement chez les patients avec un CHADS₂ < 2 sur la base d'une appréciation individualisée de la balance risque-bénéfice. Poursuite de l'anticoagulation orale thérapeutique pour les patients avec CHADS₂ ≥ 2 .

TABLEAU I : Préparation et traitement optimal avant, pendant et après l'ablation de FA.

cédures d'ablation de FA chez 32 569 patients. La survenue de complications fatales rapportée est de 1 sur 1 000 cas (secondaire à une tamponnade, un AVC, une fistule atrio-œsophagienne, une pneumonie, etc.)

Une étude clinique a analysé l'incidence et les facteurs prédictifs d'AVC périprocéduraux [10]. 721 procédures consécutives d'ablation de FA chez 576 patients ont été analysées. L'AVC était considéré périprocédural s'il survenait dans les 30 jours suivant l'ablation. Les patients avaient tous bénéficié d'une anticoagulation thérapeutique durant au moins 4 semaines avant la procédure. Une échographie transœsophagienne (ETO) préablation était systématiquement réalisée et les procédures d'ablation étaient effectuées sous une anticoagulation par héparine IV dont l'efficacité était monitorée par mesure de TCA, avec une cible entre 300 et 400 secondes. L'anticoagulation par antagoniste de la vitamine K était reprise immédiatement après l'ablation sous héparine de bas poids moléculaire (HBPM) jusqu'à l'obtention d'un INR thérapeutique (≥ 2). Le taux d'AVC périprocéduraux confirmé par IRM/CT-scan cérébral et évaluation

neurologique était de 1,4 % (10 parmi les 721 procédures effectuées). 9 AVC survenaient dans les 48 heures suivant la procédure d'ablation. Le risque d'AVC périprocéduraux est resté stable tout au long de l'étude, entre de 2001 et 2008. Le taux d'AVC était significativement corrélé au score CHADS₂, avec un taux de 0,3 %, 1,0 % et 4,7 % pour un score de 0, 1 et ≥ 2 ($p < 0,001$) respectivement. L'analyse multivariée montrait qu'un score CHADS₂ ≥ 2 et la présence d'un ancien AVC étaient des facteurs prédictifs indépendants d'AVC périprocédural.

Pour la plupart des événements thrombo-emboliques survenant dans les jours suivants l'ablation [5, 8, 10-11], une prise en charge optimale de l'anticoagulation avant et après la procédure est nécessaire, afin de minimiser le risque thrombo-embolique mais aussi hémorragique. La plupart des centres effectuent un arrêt de l'anticoagulation orale avec un relais par HBPM en pré- et postablation, comme recommandé par le dernier consensus d'experts publié en 2007 [12].

Toutefois, une première étude comparant ce schéma "classique" d'anticoagulation (205 patients) avec une stratégie

REVUES GÉNÉRALES

Thrombose

de maintien de l'anticoagulation orale avec INR thérapeutique durant la procédure (150 patients) a montré un risque thrombo-embolique périprocédural inférieur chez ces derniers tout en maintenant un taux de complications hémorragiques bas [11]. A noter que l'héparine IV était administrée durant la procédure chez tous les patients. Dans le groupe des patients traités par la stratégie d'anticoagulation classique avec arrêt de warfarine et relais par HBPM, 3 AVC (parmi les 205 patients) ont été observés contre aucun dans le groupe avec maintien de l'anticoagulation orale thérapeutique (150 patients).

Les complications hémorragiques étaient également plus nombreuses dans le groupe "classique" par rapport à la stratégie de maintien de l'anticoagulation orale (hémorragie mineures : 42 patients/205, hémorragies majeures avec besoin de transfusion : 9/205 *versus* 8 hémorragies mineures et aucune hémorragie majeure dans le groupe avec maintien de l'anticoagulation orale thérapeutique). A noter, en ETO effectuée avant la procédure, la présence de contraste spontané chez 26 % des patients dans le groupe schéma "classique" *versus* seulement 2 % dans le groupe avec maintien d'une anticoagulation orale. La présence de contraste spontané à l'ETO étant associée à un risque d'AVC triplé, cette observation tend à confirmer **l'effet possiblement délétère du changement de mode d'anticoagulation en période périprocédurale**.

Une autre étude a analysé de manière rétrospective le taux d'AVC chez 3 052 patients ayant subi une ablation de FA, avec INR le jour de l'intervention $\geq 1,8$, sans arrêt de l'anticoagulation orale durant la période périprocédurale. Seuls 3 patients (0,098 %) ont présenté un AVC (dont 1 hémorragique avec bonne évolution clinique) [13].

Récemment, la première étude multicentrique réalisée a pu montrer les mêmes résultats positifs du maintien

de l'anticoagulation orale thérapeutique durant l'ablation de FA, tout en utilisant l'héparine IV durant l'ablation [14]. Au total, 6 454 procédures d'ablation de FA ont été analysées dont 2 618 au cours de laquelle l'anticoagulation orale était maintenue (AO-maintenue). Malgré un profil de risque thrombo-embolique plus élevé CHADS₂ ≥ 2 chez 35 % des patients *versus* 14 % des patients du groupe traité de façon "classique" (arrêt de l'anticoagulation orale et relais par HBPM) et la présence plus fréquente des formes persistante de FA, aucun événement thrombo-embolique n'est survenu dans le groupe "AO-maintenue" contre 1 % dans le groupe de contrôle "classique". A noter que la survenue des complications hémorragiques n'a pas été différente parmi les deux stratégies d'anticoagulation.

Ces trois différentes études cliniques mises en commun ont inclus un total de 9 809 patients [11, 13, 14]. Le taux d'AVC périprocéduraux rapporté avec la stratégie de maintien de l'anticoagulation orale thérapeutique était de 0,05 % (3/5 768 patients). Les taux d'AVC rapportés avec l'approche classique d'arrêt de l'anticoagulation et relais par HBPM étant 20 fois supérieurs (1 %, 39/3 836 patients); cette nouvelle stratégie pourrait s'imposer à l'avenir. Ces études étant toutes non randomisées et réalisées dans des centres d'expertise, ces résultats sont à confirmer dans le cadre d'une étude randomisée multicentrique.

Le **tableau I** résume la stratégie d'anticoagulation et la préparation "classique" telle qu'appliquée dans notre centre.

Traitement anticoagulant de la fibrillation auriculaire après ablation

Contrairement au risque d'AVC périprocédural, le risque d'AVC tardif (> 30 jours après ablation) est intimement lié d'une part à la récurrence arythmique, et d'autre

part aux caractéristiques cliniques du patient. La poursuite d'une anticoagulation en prévention d'AVC tardif sur récurrence de FA est toutefois grevée d'un risque d'hémorragie majeure de 3 % par année, avec un risque d'AVC hémorragique de 0,12-0,38 % selon la médication utilisée [15]. En conséquence, le choix du maintien d'une anticoagulation doit être individualisé en fonction de la balance risque-bénéfice.

Il existe peu de données sur le risque d'AVC après arrêt de l'anticoagulation orale après ablation de FA et maintien du rythme sinusal. La seule grande étude multicentrique (5 centres participants) a analysé 3 355 patients ayant eu une ablation de FA [16]. L'anticoagulation orale (AO) a été interrompue chez 2 692 patients, 3 à 6 mois après une ablation réussie et remplacée par un traitement d'aspirine (groupe 1 : "AO-off"). Cette décision a été prise sur la base de l'appréciation individuelle du médecin en charge et indépendamment du score CHADS₂. A noter que 347 patients du groupe "AO-off" avaient un CHADS₂ ≥ 2 . De façon générale, l'anticoagulation était interrompue en l'absence de :

- récurrence d'arythmies > 1 min (enregistrement Holter [86 % des patients] et/ou monitoring transtéléphonique [90 %]),
- sténose des veines pulmonaires > 70 %,
- dysfonction mécanique importante de l'oreillette gauche (absence d'onde A sur l'enregistrement Doppler pulsé du flux transmitral).

Le reste des patients (663) a été maintenu sous AO thérapeutique (groupe 2 : "AO-on"). Après un suivi moyen de 28 \pm 13 mois, seuls 2 patients (0,07 %) du groupe "AO-off" ont développé un AVC ischémique. A noter qu'aucun des 347 patients avec un score CHADS₂ ≥ 2 dans le groupe AO-off n'a présenté d'AVC. Dans le groupe des patients "AO-on", 3 patients (0,45 %) ont développé un AVC ischémique après un suivi moyen de 24 \pm 15 mois. Chez 1 patient,

POINTS FORTS

- ⇒ L'anticoagulation est indiquée pour tous les patients après ablation pour un minimum de 2 mois.
- ⇒ Un arrêt de l'anticoagulation n'est pas recommandé chez les patients avec $\text{CHADS}_2 \geq 2$ ou dysfonction mécanique importante de l'oreillette gauche.
- ⇒ Pour les patients sans récurrence arythmique malgré un monitoring rigoureux, la décision d'interrompre l'anticoagulation reste basée sur une appréciation individualisée par le praticien de la balance risque-bénéfice. Elle implique par ailleurs la poursuite du suivi rythmique en raison de possibles récurrences tardives.

l'AVC faisait suite à une cardioversion électrique et chez les 2 autres, l'ablation de FA n'avait pas rétabli le rythme sinusal avec un patient dont l'INR était infrathérapeutique.

Ces résultats encourageants quant à la sécurité d'interrompre l'anticoagulation chez un patient après ablation réussie de FA souffrent toutefois d'importantes limitations. La première est bien sûr le caractère non randomisé de l'étude introduisant des biais évidents en vue d'une application plus large de ces résultats. Une autre limitation est liée au fait que la grande majorité des patients du groupe AO-off (87 %) avait un profil de risque d'AVC bas ($\text{CHADS}_2 < 1$) et n'avait donc pas d'indication stricte à l'anticoagulation. Un des problèmes les plus importants dans la décision d'interrompre l'anticoagulation réside dans la définition même de l'absence de récurrence arythmique. Il est en effet bien établi que plus rigoureux est le mode de recherche de récurrence (dont le spectre va de la recherche de symptômes au monitoring continu implanté; p. ex. pacemaker), plus le nombre dépisté augmente [17].

Dans la mesure où le seuil de charge arythmique exposant le patient à un risque thrombo-embolique n'est pas

connu, il est difficile de catégoriser définitivement un patient comme exempt de récurrence ou non. Dans cette étude, il faut souligner la qualité du suivi des patients avec un monitoring strict et des instructions aux patients afin de mesurer quotidiennement leur pouls radial. Une éventuelle implémentation des résultats de l'étude impliquerait donc une qualité et une continuité semblables de dépistage d'arythmie. Une confirmation de ces données par des études multicentriques randomisées est donc nécessaire notamment pour les patients présentant un risque d'AVC plus important ($\text{CHADS}_2 \geq 2$) [12, 18]. Il faut également tenir compte du fait qu'avec les outils et les stratégies d'ablation actuels, les récurrences de FA augmentent annuellement: après ablation réussie sans récurrence à 1 an, le taux de récurrences tardives à 2 ans est de 5-13 % et augmente à 25-46,8 % à 5 ans et 54,6 % à 6 ans.

On ne peut donc raisonnablement pas considérer comme sûr à long terme un arrêt de l'anticoagulation chez des patients à risque thrombo-embolique élevé ($\text{CHADS}_2 \geq 2$) sur la base de données dont le suivi n'est que légèrement supérieur à 2 ans. Le risque de récurrences tardives implique donc un suivi rythmique à long terme et l'appréciation individualisée de la balance risque-

bénéfice doit être entendue comme celle des risques hémorragiques et de récurrences. Les variables cliniques associées à un risque de récurrence plus important sont un âge avancé, une taille d'oreillette augmentée et la présence d'une FA persistante avant ablation.

En conséquence, dans l'attente d'études randomisées, les recommandations qui peuvent être formulées restent basées sur celles publiées en 2007 par les sociétés américaines et européennes de rythmologie [12]:

- l'anticoagulation est indiquée pour tous les patients après ablation pendant un minimum de 2 mois,
- un arrêt de l'anticoagulation n'est pas recommandé pour les patients avec $\text{CHADS}_2 \geq 2$ ou dysfonction mécanique importante de l'oreillette gauche,
- pour les patients sans récurrence arythmique malgré monitoring rigoureux, la décision d'interrompre l'anticoagulation reste basée sur une appréciation individualisée par le praticien de la balance risque-bénéfice. Elle implique par ailleurs la poursuite du suivi rythmique en raison de possibles récurrences tardives.

Bibliographie

1. GAGE BF, WATERMAN AD, SHANNON W *et al.* Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*, 2001; 285: 2864-2870.
2. GO AS, HYLEK EM, CHANG Y *et al.* Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA*, 2003; 290: 2685-2692.
3. GAGE BF, VAN WALRAVEN C, PEARCE L *et al.* Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation*, 2004; 110: 2287-2292.
4. LIP GY, NIEUWLAAT R, PISTERS R *et al.* Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest*, 2010; 137: 263-272.

REVUES GÉNÉRALES

Thrombose

5. ORAL H, CHUGH A, OZAYDIN M *et al.* Risk of thromboembolic events after percutaneous left atrial radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Circulation*, 2006; 114: 759-765.
6. BERTAGLIA E, ZOPPO F, TONDO C *et al.* Early complications of pulmonary vein catheter ablation for atrial fibrillation. A multicenter prospective registry on procedural safety. *Heart Rhythm*, 2007; 4: 1265-1271.
7. WAZNI O, ROSSILLO A, MARROUCHE N *et al.* Embolic events and char formation during pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation. Impact of different anticoagulation regimens and importance of intracardiac echo imaging. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005; 16: 576-581.
8. CAPPATO R, CALKINS H, CHEN S *et al.* Worldwide Survey on the Methods, Efficacy, and Safety of Catheter Ablation for Human Atrial Fibrillation. *Circulation*, 2005; 111: 1100-1105.
9. CAPPATO R, CALKINS H, CHEN S *et al.* Prevalence and causes of fatal outcome in catheter ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 1798-1803.
10. SCHERR D, SHARMA K, DALAL D *et al.* Incidence and predictors of periprocedural cerebrovascular accident in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2009, 20: 1357-1363.
11. WAZNI OM, BEHEERY S, FAHMY T *et al.* Atrial Fibrillation Ablation in Patients With Therapeutic International Normalized Ratio. Comparison of Strategies of Anticoagulation Management in the Periprocedural Period. *Circulation*, 2007; 116: 2531-2534.
12. CALKINS H, BRUGADA J, PACKER DL *et al.* HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm*, 2007; 4: 816-861.
13. HUSSEIN AA, MARTIN DO, PATEL D *et al.* Radiofrequency ablation of atrial fibrillation under therapeutic international normalized ratio: a safe and efficacious periprocedural anticoagulation strategy. *Heart Rhythm*, 2009; 6: 1425-1429.
14. DI BIASE L, BURKHARDT JD, MOHANTY P *et al.* Periprocedural stroke and management of major bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: the impact of periprocedural therapeutic international normalized ratio. *Circulation*, 2010; 121: 2550-2556.
15. CONNOLLY SJ, EZEKOWITZ MD, YUSUF S *et al.* RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009; 36: 1139-1151.
16. THEMISTOCLAKIS S, CORRADO A, MARCHLINSKI FE *et al.* The risk of thromboembolism and need for oral anticoagulation after successful atrial fibrillation ablation. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 735-743.
17. MARTINEK M, AICHINGER J, NESSER HJ *et al.* New insights into long-term follow-up of atrial fibrillation ablation: full disclosure by an implantable pacemaker device. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007; 18: 818-823.
18. CAKULEV I, WALDO AL *et al.* Do Not Stop Warfarin Until... *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 744-746.

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

Registre PREFER in AF

En 2010, la *World Heart Federation* a souligné la nécessité de créer de nouveaux registres multinationaux afin de combler les lacunes existantes sur la prise en charge de la FA et sur son évolution.

Basé sur une nouvelle approche pour la constitution de registres, PREFER in AF va collecter dans sept pays européens des données sur tous les types de FA, y compris les formes valvulaires et non valvulaires. Le registre recueillera aussi des données sur l'impact des nouveaux médicaments anticoagulants sur la prévention des AVC, la satisfaction des patients concernant la prise en charge globale de leur FA, l'impact de la FA et de sa prise en charge en termes de la qualité de vie des patients, et le fardeau économique global de la FA sur les soins de santé en Europe.

Daiichi Sankyo est le promoteur de ce registre.

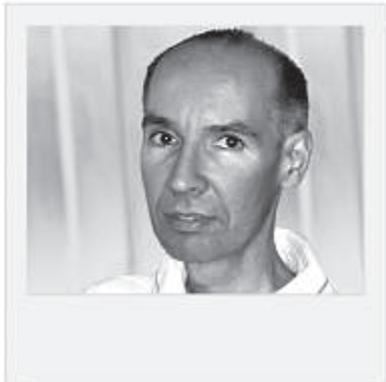
J.N.

D'après un communiqué de presse des Laboratoires Daiichi Sankyo

Le traitement percutané des insuffisances mitrales

RÉSUMÉ : La prévalence de l'insuffisance mitrale et le nombre des sujets à haut risque chirurgical va augmenter dans l'avenir du fait de l'évolution démographique, et la nécessité de techniques alternatives à la chirurgie, moins invasives, va s'affirmer. Aujourd'hui, deux approches percutanées principales existent : la réparation mitrale bord à bord et l'annuloplastie par le sinus coronaire.

L'implantation valvulaire percutanée par voie transseptale ou transapicale permet la correction des dégénérescences fuyantes des bioprothèses et des annuloplasties mitrales. Par les mêmes voies, la correction percutanée de fuites paraprothétiques est également possible. D'autres traitements sont en cours de développement. L'aptitude à pouvoir les combiner sera probablement l'un des gages de leur succès futur.



→ **D. HIMBERT, D. MESSIKA-ZEITOUN, E. BROCHET, A. VAHANIAN**
Département de Cardiologie,
Hôpital Bichat, PARIS.

L'insuffisance mitrale (IM) est, avec le rétrécissement aortique, la valvulopathie la plus fréquente dans les pays industrialisés et sa prévalence augmente avec l'âge [1]. Ses causes sont fonctionnelles (dans le cadre d'une cardiomyopathie dilatée ou ischémique) ou organiques, le plus souvent de mécanisme dystrophique.

Le traitement de l'IM sévère est chirurgical (réparation ou remplacement valvulaire), mais une large proportion des candidats à la chirurgie n'est pas opérée, en particulier chez les sujets âgés [2]. Il y a donc une place pour des traitements alternatifs à la chirurgie, moins invasifs, évitant la circulation extra-corporelle, autorisant une durée d'hospitalisation brève, diminuant la morbidité, sans obérer la possibilité d'une chirurgie ultérieure.

Actuellement, deux méthodes principales sont évaluées en clinique : la réparation mitrale "bord à bord" et l'annuloplastie percutanée par le sinus coronaire. D'autres techniques sont utilisées pour le traitement des fuites sur prothèses valvulaires mitrales : la fermeture des fuites

paraprothétiques et l'implantation percutanée "valve dans valve".

La réparation mitrale "bord à bord"

Cette technique consiste à reproduire par voie percutanée l'intervention chirurgicale d'Alfieri, dont le but est de transformer un orifice mitral incompetent en un double orifice compétent par la réunion et la suture de la partie médiane du bord libre des 2 feuillets mitraux, créant à terme un pont fibreux entre les valves. Le dispositif utilisé est le système MitraClip (Abbott) : le clip est composé de 2 bras et de 2 *grippers* entre lesquels sont agrippés et maintenus les bords libres des 2 feuillets opposés [3] (*fig. 1*).

Ce clip est avancé par voie veineuse transseptale sur un cathéter guide flexible, sous contrôle fluoroscopique (*fig. 2*) et surtout échocardiographique. L'échographie transœsophagienne (ETO) 2-D biplan et 3-D est, en effet, l'outil essentiel pour guider le trajet du clip jusqu'à l'appareil mitral (*fig. 3*) : le clip est avancé dans le ventricule gauche en

REVUES GÉNÉRALES

Valvulopathies

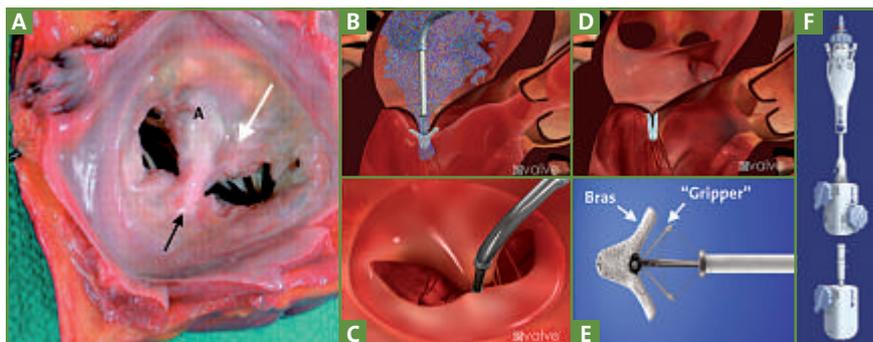


FIG. 1 : Réparation mitrale bord à bord. **A :** intervention d'Alfieri: suture bord à bord du bord libre des feuillets mitraux créant à terme un pont fibreux entre les valves (flèche) et 2 héli-orifices. **B :** système MitraClip positionné au niveau des feuillets mitraux, en position de capture. **C :** vue auriculaire de la valve mitrale après capture des feuillets mitraux par le système MitraClip, avant le largage du clip. **D :** clip largué après capture des feuillets mitraux. **E :** vue du clip composé de 2 "grippers" et de 2 bras. **F :** vue d'ensemble du système MitraClip.

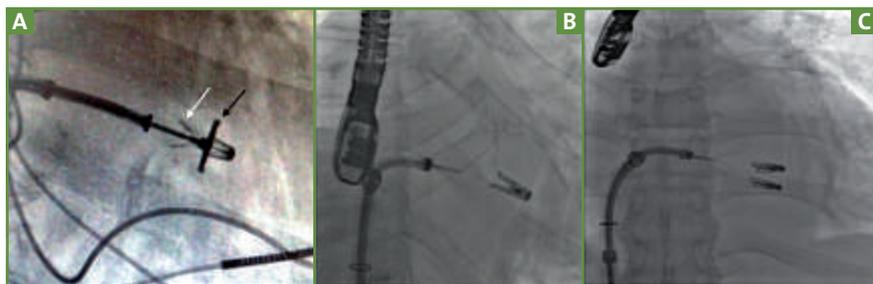


FIG. 2 : Réparation mitrale bord à bord, fluoroscopie. **A :** fluoroscopie, clip en position de capture: "grippers" en position haute (flèche blanche), bras en position horizontale 180° (flèche noire). **B :** fluoroscopie, clip après capture des feuillets et largage. **C :** fluoroscopie, 2 clips en place.

traversant le flux régurgitant, puis lentement retiré, jusqu'à ce que les feuillets valvulaires viennent se poser sur ses bras en position ouverte. Lorsque la position paraît correcte, les grippers sont abaissés et les bras refermés, permettant la capture des feuillets. La bonne insertion

des feuillets doit être soigneusement vérifiée en ETO, de même que l'effet sur le volume de l'IM. Si le résultat n'est pas optimal, le clip peut être rouvert, les feuillets libérés et la manœuvre recommencée. Si le résultat est bon, le clip est détaché du cathéter et largué. Dans 20 à

30 % des cas, il peut être nécessaire d'implanter un second clip pour obtenir une réduction suffisante du volume de l'IM.

L'essentiel de l'expérience clinique provient du programme EVEREST, qui concerne plus de 3 000 patients inclus dans différents registres et études: un premier registre de faisabilité (EVEREST I), un registre de patients à haut risque (EVEREST II *High Risk Study*), l'étude randomisée EVEREST II, et différents registres américains et européens pré- et post-commercialisation (REALISM, ACCESS Europe).

L'étude randomisée EVEREST II a assigné 279 patients ayant des IM modérées à sévères (3+ ou 4+) pour bénéficier d'une réparation percutanée bord à bord ou d'une chirurgie conventionnelle de réparation ou de remplacement valvulaire [4, 5]. Les IM pouvaient être de cause dégénérative ou fonctionnelle. Les critères anatomiques étaient stricts, excluant les valves calcifiées ou trop dystrophiques. Le critère primaire d'efficacité était l'absence de décès, de chirurgie pour dysfonction mitrale, et d'IM de grades 3+ ou 4+ à 12 mois. Le critère primaire de sécurité était composé des événements adverses majeurs à 30 jours. A 12 mois, le critère d'efficacité a été obtenu chez 55 % des patients du groupe percutané, contre 73 % de ceux du groupe chirurgie (p = 0,007). Les taux respectifs des différents composants du critère étaient: décès: 6 % dans chaque groupe; chirurgie pour dys-



FIG. 3 : Réparation mitrale bord à bord, échocardiographie. **A :** ETO 2-D biplan, clip au niveau des feuillets mitraux, en position de capture. **B :** ETO 2-D biplan, clip au niveau des feuillets mitraux, en position de capture. **C :** ETO 2-D couleur, après largage du clip. **D :** ETO 3-D, après largage du clip.

fonction mitrale: 20 %, contre 2 % ; IM de grades 3+ ou 4+ : 21 %, contre 20 %. Le taux des événements majeurs à 30 jours a été de 15 % dans le groupe percutané et de 48 % dans le groupe chirurgical ($p < 0,001$). A 12 mois, les 2 groupes avaient une amélioration des dimensions ventriculaires, de la classe fonctionnelle NYHA et des critères de qualité de vie, par rapport à l'état initial. L'analyse à 2 ans de 91 % de l'effectif initial a montré l'absence de détachement partiel, d'embolie, d'érosion ou de fracture des clips; le critère d'efficacité a été obtenu chez 52 % des patients du groupe percutané, contre 66 % de ceux du groupe chirurgical ($p < 0,05$); la survie est de 90 % dans le groupe percutané et de 91 % dans le groupe chirurgical ($p = 0,78$); la survie sans chirurgie ni réopération est de 78 % dans le groupe percutané et de 96 % dans le groupe chirurgical.

En résumé, ces données comparant réparation mitrale percutanée et chirurgie montrent que :

- l'approche percutanée améliore la sécurité par rapport à la chirurgie ;
- la chirurgie procure une réduction plus complète du volume de l'IM que la voie percutanée ;
- les deux techniques permettent une réduction de l'IM suffisante pour améliorer les dimensions ventriculaires et les symptômes à 2 ans.

En pratique, quelles sont les indications actuelles de la réparation mitrale bord à bord ?

>>> En cas d'IM dystrophique, la réparation mitrale bord à bord doit être exclusivement réservée aux patients ayant un risque chirurgical très élevé ou une contre-indication à la chirurgie.

>>> En cas d'IM fonctionnelle, les indications doivent être discutées au cas par cas comme complément éventuel à un traitement médical optimal (comprenant la resynchronisation ventriculaire) chez des patients symptomatiques et n'ayant

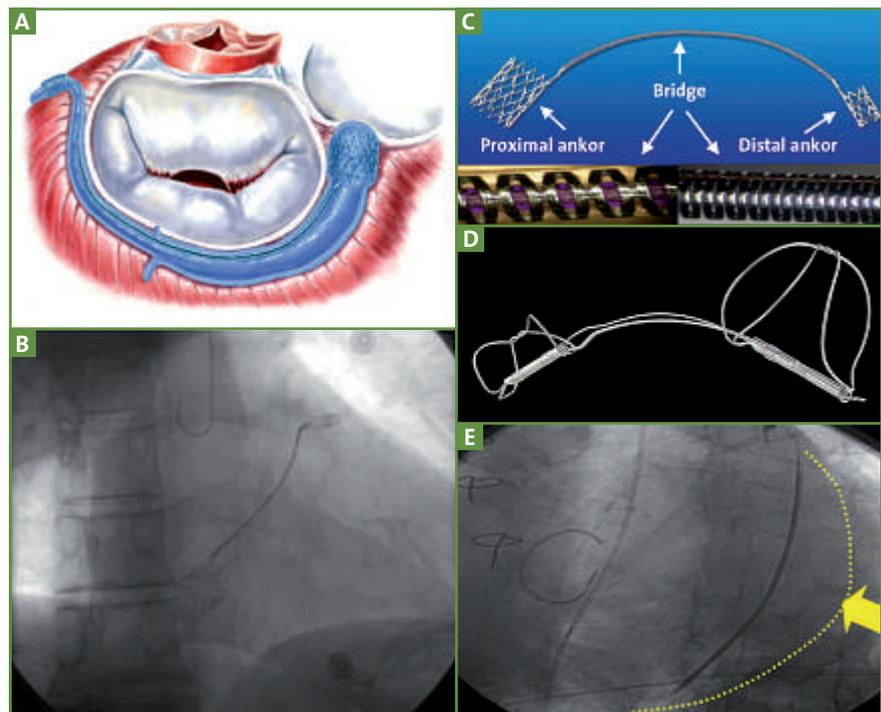


Fig. 4 : Annuloplastie mitrale par le sinus coronaire. **A :** principe de l'annuloplastie mitrale percutanée par insertion d'un dispositif constrictif dans le sinus coronaire. **B :** fluoroscopie, anneau en place dans le sinus coronaire. **C :** système Monarc, abandonné. **D :** système Carillon. **E :** système PTMA, abandonné.

pas d'indication à une revascularisation chirurgicale. Dans ce groupe de patients, une étude randomisée entre traitement médical optimal seul et associé à une réparation bord à bord serait intéressante.

L'annuloplastie mitrale par le sinus coronaire

Le traitement chirurgical de l'IM fonctionnelle consiste en une annuloplastie sous-dimensionnée mais, en l'absence de pontage associé, ses indications restent débattues du fait d'un rapport bénéfice/risque controversé (fig. 4). Du fait de la proximité anatomique des deux structures, le principe de l'annuloplastie par le sinus coronaire est d'interférer sur la géométrie de l'anneau mitral par l'insertion dans le sinus coronaire d'un dispositif constrictif.

Différents dispositifs ont été développés. Tous comportent un système d'ancrage

proximal, un système d'ancrage distal et l'anneau proprement dit reliant les deux points d'ancrage. L'implantation se fait par voie transjugulaire et ne présente pas de difficulté technique particulière. Cependant, ce traitement soulève plusieurs questions en termes d'efficacité et de sécurité :

- l'annuloplastie percutanée est obligatoirement incomplète, puisque le sinus coronaire ne couvre qu'environ 120° de la circonférence de l'anneau mitral ;
- la distance entre l'anneau et le sinus est variable, 1 cm en moyenne, mais peut atteindre 2 cm et surtout les deux structures ne sont pas dans le même plan ;
- dans la majorité des cas, l'artère circonflexe sous-croise le sinus coronaire, ce qui induit un risque de compression coronaire par l'anneau constrictif ;
- enfin, l'IM fonctionnelle est avant tout une maladie du myocarde, non prise en compte par l'annuloplastie effectuée isolément.

REVUES GÉNÉRALES

Valvulopathies

Ces considérations expliquent le caractère mitigé des résultats de la technique. Quel que soit le dispositif utilisé, la réduction du volume de l'IM n'est que marginale et l'amélioration fonctionnelle est limitée et surtout difficile à interpréter du fait de la grande variabilité de ce type d'IM en fonction du traitement médical et des conditions de charges au moment de l'évaluation. Surtout, des complications coronaires par compression ont été observées dans 30 % des cas avec le système Monarc (responsables de 3 infarctus et d'un décès) et dans 12 % des cas avec le système Carillon. Dans l'état actuel des choses, le rapport bénéfice/risque de l'annuloplastie mitrale percutanée ne semble donc pas favorable.

La fermeture percutanée des fuites paraprothétiques mitrales

La survenue d'une fuite périprothétique chez un patient porteur de prothèse valvulaire mitrale peut être mal tolérée sur le plan hémodynamique en cas de fuite importante, ou hématologique du fait du risque d'hémolyse sévère nécessitant des transfusions itératives. Dans ce groupe à haut risque chirurgical, l'intérêt potentiel d'une intervention percutanée est évident.

L'intervention peut être réalisée par voie veineuse transseptale ou par voie transapicale. Sur un guide passé dans l'orifice périprothétique sous guidage fluoroscopique (fig. 5) et ETO 2-D et surtout

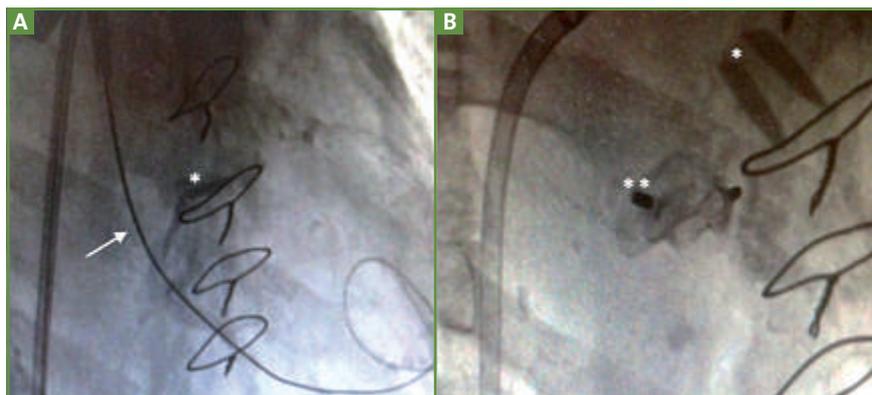


FIG. 5 : Traitement des fuites mitrales paraprothétiques, fluoroscopie. **A :** par voie transseptale, un guide est passé dans le ventricule gauche par l'orifice paraprothétique (flèche). L'astérisque montre la prothèse mécanique mitrale. **B :** après implantation du dispositif occlusif (double astérisque).

3-D (fig. 6), un dispositif est positionné de façon à occlure l'orifice. La mise en place de plusieurs dispositifs est parfois nécessaire pour obtenir l'effet souhaité sur le volume de l'IM. Il n'existe pas de dispositif spécifiquement conçu pour cette intervention, et des prothèses destinées aux fermetures de PFO ou de canal artériel sont habituellement utilisées. Différents cas ont été rapportés dans la littérature, mais aucune série prospective suffisante pour permettre une vraie évaluation clinique de cette technique.

L'implantation valvulaire mitrale percutanée

Du fait du nombre croissant des bioprothèses valvulaires implantées chirurgicalement, la question du traitement de leur dégénérescence (fuyante ou

sténosante) va se poser de plus en plus souvent dans l'avenir. Ici encore, chez des sujets âgés à haut risque de réintervention chirurgicale, une alternative non chirurgicale est nécessaire. La littérature rapporte une trentaine de cas d'implantations valve dans valve en position mitrale, réalisées par voie transapicale avec la prothèse Sapien XT [6] (fig. 7). Dans tous les cas, il s'agissait de bioprothèses chirurgicales stentées, de diamètres situés entre 23 et 29 mm.

Toutes les interventions réalisées par voie transapicale ont été des succès, une tentative par voie transseptale a échoué, mais cette approche élégante est également possible. Deux décès sont survenus. En moyenne, le gradient transprothétique final a été de 7 mmHg, avec un maximum de 9 mmHg, et des fuites minimales ont été observées dans 7 cas. On

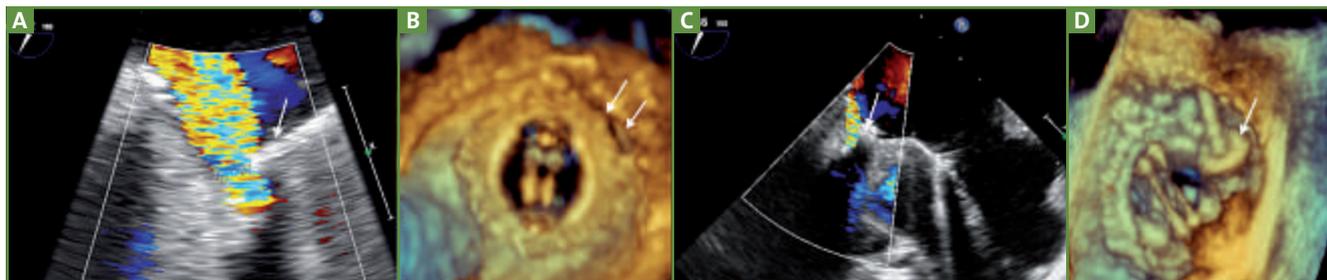


FIG. 6 : Traitement des fuites mitrales paraprothétiques, échocardiographie. **A :** ETO 2-D couleur, volumineuse fuite paraprothétique mitrale (flèche). **B :** ETO 3-D, vue de la prothèse mécanique mitrale et de l'orifice paraprothétique responsable de la fuite (flèche). **C :** ETO 2-D, après fermeture de l'orifice paraprothétique par un dispositif occlusif, persistance d'une fuite mitrale triviale. **D :** ETO 3-D, vue du dispositif en place dans l'orifice périprothétique (flèche).

peut rapprocher de l'implantation "valve dans valve" le traitement des dégénérescences d'annuloplasties mitrales chirurgicales par l'implantation "valve dans anneau". Quelques cas ont été rapportés, dont 2 réalisés par voie transseptale par notre équipe, avec de bons résultats cliniques et hémodynamiques [7].

Enfin, d'autres technologies sont à des stades plus ou moins avancés de développement : différents systèmes d'annuloplastie directe ou indirecte, plicature de cordages, implantation de cordages par voie apicale, remodelage ventriculaire direct, et, à terme, implantation valvulaire sur valve native. Compte tenu de la complexité de l'appareil valvulaire mitral, et comme c'est le cas pour la chirurgie réparatrice mitrale, l'une des

POINTS FORTS

- ➔ La réparation mitrale bord à bord permet une diminution du volume de l'IM, une amélioration des symptômes et une réduction des volumes ventriculaires. Ses indications doivent être réservées aux IM dystrophiques à haut risque ou contre-indiquées pour la chirurgie, et discutées en complément du traitement médical optimal et à la resynchronisation ventriculaire pour les IM fonctionnelles sévères.
- ➔ L'annuloplastie mitrale par le sinus coronaire donne des résultats décevants et ne peut être considérée à elle seule comme un traitement efficace des IM fonctionnelles.
- ➔ La fermeture percutanée des fuites paraprothétiques mitrales est possible, mais doit être mieux évaluée.
- ➔ L'implantation valvulaire mitrale percutanée offre des perspectives très intéressantes pour le traitement des dégénérescences des bioprothèses et des annuloplasties mitrales.

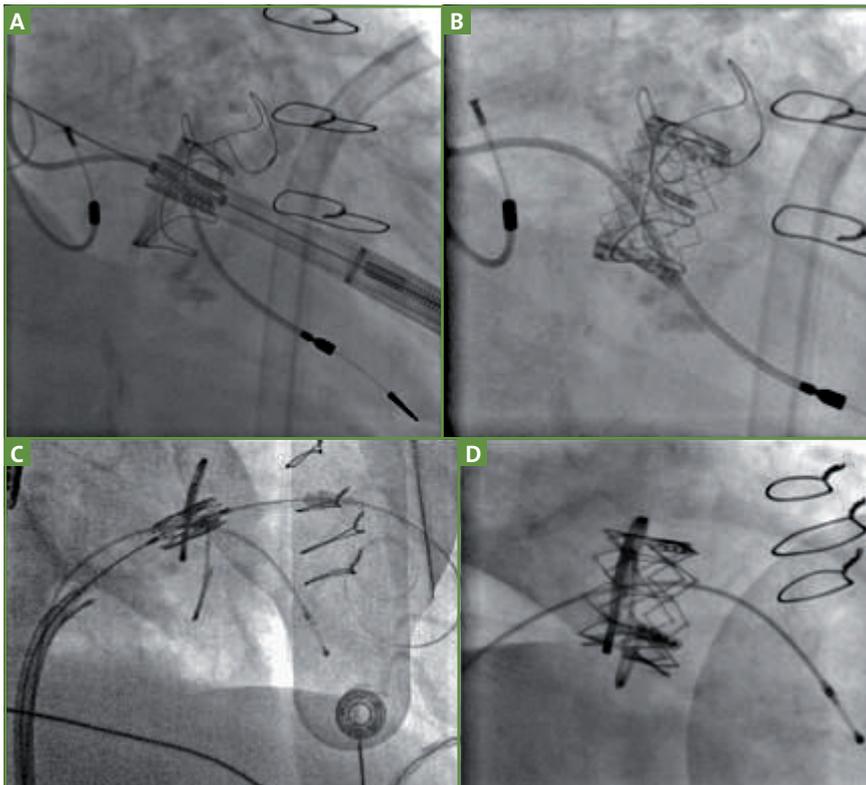


FIG. 7 : Traitement des dégénérescences fuyantes de bioprothèses ou de plasties mitrales par implantation valvulaire percutanée. **A :** traitement d'une bioprothèse mitrale fuyante par implantation d'une valve Sapien XT par voie transapicale : position avant largage. **B :** idem : prothèse Sapien XT déployée en place dans la bioprothèse. **C :** traitement d'une annuloplastie mitrale fuyante par implantation d'une prothèse Sapien XT par voie transseptale : position avant largage. **D :** idem : prothèse Sapien XT déployée dans l'anneau mitral.

conditions du succès futur de ces techniques sera la possibilité de les combiner entre elles pour agir sur les différentes composantes du vice valvulaire.

Bibliographie

1. NKOMO VT, GARDIN JM, SKELTON TN *et al.* Burden of valvular heart diseases : a population-based study. *Lancet*, 2006 ; 368 : 1005-1011.
2. MIRABEL M, IUNG B, BARON G *et al.* What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J*, 2007 ; 28 : 1358-1365.
3. ROGERS FH, FRANZEN O. Percutaneous edge-to-edge MitraClip therapy in the management of mitral regurgitation. *Eur Heart J*, 2011 ; 32 : 2350-2357.
4. FELDMAN T, FOSTER E, GLOWER DG *et al.* Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med*, 2011 ; 364 : 1395-1406.
5. OTTO CM, VERRIER ED. Mitral regurgitation – What is best for my patient? *N Engl J Med*, 2011 ; 364 : 1462-1463.
6. WEBB JG, WOOD DA, YE J *et al.* Transcatheter valve-in-valve implantation for failed bioprosthetic heart valves. *Circulation*, 2010 ; 121 : 1848-1857.
7. HIMBERT D, BROCHET E, RADU C *et al.* Transseptal implantation of a transcatheter heart valve in a mitral annuloplasty ring to treat mitral repair failure. *Circulation Cardiovasc Interv*, 2011 ; 4 : 396-398.

Les auteurs ont déclaré les conflits d'intérêts suivants : Activité de proctoring pour les sociétés Edwards Lifesciences et Medtronic Inc.

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^{ème} et 3^{ème} 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^{er} trimestre : utilisation déconseillée. 2^{ème} et 3^{ème} trimestres : utilisation contre-indiquée.

L'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est déconseillée au 1^{er} trimestre de la grossesse. L'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est contre-indiquée aux 2^{ème} et 3^{ème} 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