

réalités

CARDIOLOGIQUES

LE DOSSIER

Artériopathie des membres inférieurs

Billet du mois : Que faut-il démontrer pour être reconnu comme un médicament en France ?

Le bon usage des peptides natriurétiques de type B en ville

Inobservance et inertie clinique : deux obstacles majeurs à la prise en charge de l'hypertension artérielle



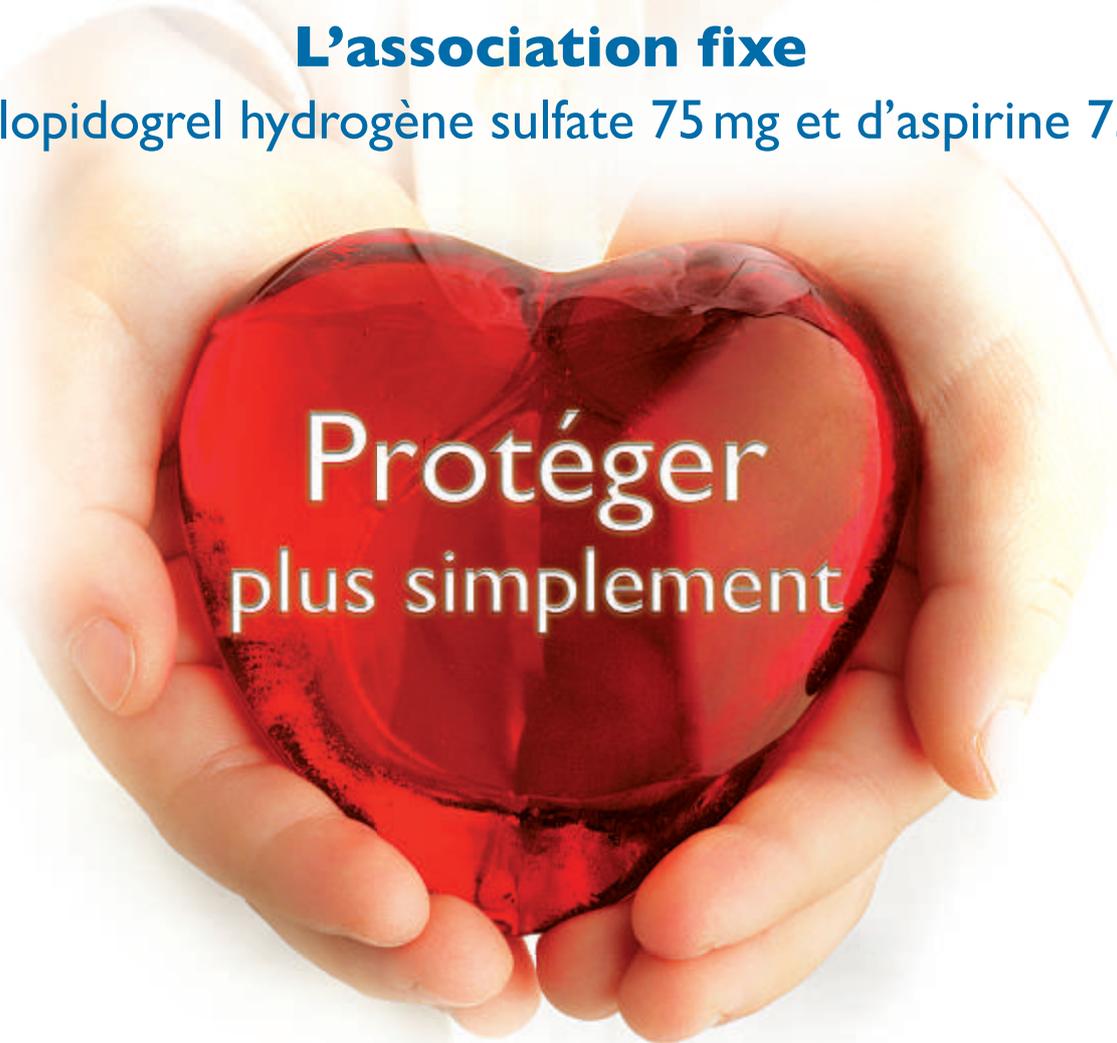
www.realites-cardiologiques.com

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

DuoPlavin®

Clopidogrel hydrogène sulfate 75 mg / Aspirine 75 mg

L'association fixe
de clopidogrel hydrogène sulfate 75 mg et d'aspirine 75 mg



Protéger
plus simplement

En 1 seul comprimé par jour



(1) Taille réelle

DÉNOMINATION et composition (*) : DuoPlavin 75 mg/75 mg, comprimés pelliculés, dosés à 75 mg de clopidogrel (sous forme d'hydrogène sulfate) et à 75 mg d'acide acétylsalicylique (AAS). Excipients à effet notoire : lactose (7 mg), huile de ricin hydrogénée (3,3 mg). **INDICATIONS** : DuoPlavin est indiqué en prévention des événements liés à l'athérombose chez l'adulte déjà traité par le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique (AAS). DuoPlavin est une association fixe pour la poursuite du traitement d'un : • syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q), y compris chez les patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire avec pose de stent, • infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique. **POSOLOGIE (*)** : adulte et sujet âgé : DuoPlavin doit être administré en une prise quotidienne d'un comprimé à 75 mg/75 mg. CTJ : 1,03 euro. DuoPlavin est utilisé après un traitement initial par clopidogrel et AAS administrés séparément. • Chez les patients présentant un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q) : la durée optimale du traitement n'a pas été formellement établie. Les données de l'essai clinique supportent son utilisation jusqu'à 12 mois et le bénéfice maximum a été constaté à 3 mois. En cas d'interruption de DuoPlavin, les patients peuvent bénéficier de la poursuite d'un anti-agrégant plaquettaire. • Chez les patients présentant un infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST : le traitement doit être initié le plus tôt possible après le début des symptômes et poursuivi pendant au moins 4 semaines. Le bénéfice de l'association clopidogrel et AAS au-delà de 4 semaines n'a pas été étudié dans ce contexte. En cas d'interruption de DuoPlavin, les patients peuvent bénéficier de la poursuite d'un anti-agrégant plaquettaire. • Population pédiatrique : DuoPlavin n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans. • Chez l'insuffisant rénal : DuoPlavin doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. • Chez l'insuffisant hépatique : DuoPlavin doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée susceptible d'entraîner une diathèse hémorragique. **MODE D'ADMINISTRATION** : Voie orale. Ce médicament peut être administré au cours ou en dehors des repas. **CONTRE-INDICATIONS** : • Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. • Insuffisance hépatique sévère. • Lésion hémorragique évolutive telle qu'un ulcère gastro-duodénal ou une hémorragie intracrânienne. • Hypersensibilité aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et syndrome associant asthme, rhinite et polypes nasaux. • Insuffisance rénale sévère. • Troisième trimestre de la grossesse. **MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI (*)**. **INTERACTIONS (*)**. **GROSSESSE et ALLAITEMENT (*)**. **CONDUITE DES VÉHICULES ET UTILISATION DES MACHINES (*)**. **EFFETS INDÉSIRABLES (*)**. **SURDOSAGE (*)**. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES (*)** : Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire à l'exclusion de l'héparine, code ATC : B01AC30. **Liste I. AMM et PRIX** : 34009 382 063 7 1 (EU/1/10/619/015) : 30 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées à l'unité – Collect. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC, 174 avenue de France 75013 Paris. **EXPLOITANT** : sanofi-aventis France, 1-13 bd Romain Rolland 75014 Paris. Tél. : 01 57 63 23 23. Information médicale et Pharmacovigilance sanofi-aventis France : Tél. : 0 800 394 000. Fax : 01 57 62 06 62. Information médicale et Pharmacovigilance Bristol-Myers Squibb : Tél. : (numéro Azur) : 0 810 410 500. Fax : 01 58 83 66 98. **DATE D'APPROBATION** : Décembre 2010/V2. (*) Pour une information complémentaire, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur le site de l'Agence européenne du médicament (EMA) ou auprès du laboratoire tel que le cas échéant.

SANOFI 



Bristol-Myers Squibb

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

Que faut-il démontrer pour être reconnu comme un médicament en France ?



→ F. DIEVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Depuis quelques mois, les avis et publications émanant de la Haute Autorité de Santé (HAS), au travers des avis de la Commission de transparence et des publications de fiches “BUM” (bon usage du médicament), ont de quoi faire douter sur les possibilités de disposer dans des délais rapides, voire tout simplement de pouvoir disposer, de progrès thérapeutiques en cardiologie. Tout au moins en France.

S'il est indispensable que les dossiers des médicaments soient évalués par des commissions expertes quant à leurs possibilités d'être admis à la prescription et au remboursement par la solidarité nationale, il est tout aussi raisonnable que les citoyens, médecins et patients, s'interrogent sur la pertinence des avis et conclusions émanant de la HAS. Il pourrait aussi être heureux d'observer une inflexion dans le regard critique porté sur les dossiers d'évaluation, afin de continuer à disposer de nouveautés pharmacologiques en cardiologie.

Quelques exemples vont illustrer ces propos.

[De quelques rappels utiles... ou voyage au pays des sigles

La CT (Commission de transparence) dépend de la HAS et se réunit après qu'un traitement a eu une AMM (autorisation de mise sur le marché), octroyée soit par la CE (Commission européenne) après avis du CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*), soit par l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des aliments et produits de santé) après avis de la Commission d'AMM et évaluation du rapport bénéfice/risque.

La mission de la CT est d'évaluer l'apport du médicament dans la pharmacopée afin de juger s'il doit être pris en charge par la solidarité nationale (en d'autres termes, s'il doit être remboursé par la sécurité sociale) et pour cela, cette commission octroie un niveau de SMR (service médical rendu) à ce médicament. Il y a quatre niveaux de SMR, trois sont dits “suffisants” et permettent une inscription sur la liste des médicaments remboursables : un SMR important permet le remboursement à 65 %, un SMR modéré le remboursement à 30 % et un SMR faible le remboursement à 15 %. Un quatrième niveau de SMR est dit “insuffisant” et entraîne automatiquement un avis défavorable à l'inscription sur la liste de médicaments remboursables. Ce médicament à SMR insuffisant peut toutefois être prescrit à un patient dans le cadre de son AMM, mais il ne sera pas remboursé et sera donc à la charge du patient.

BILLET DU MOIS

Après cette étape, en cas de SMR de niveau suffisant, la CT attribue au médicament un niveau d'ASMR (amélioration du service médical rendu), c'est-à-dire un niveau lié à l'appréciation du progrès qu'il apporte par rapport aux traitements ou à la prise en charge existants. Il y a cinq niveaux d'ASMR possible: I: majeur; II: important; III: modéré; IV: mineur et V: absence de progrès.

Après les délibérations et votes ayant attribué les niveaux de SMR et d'ASMR, il est rédigé un projet d'avis qui est transmis au laboratoire demandeur. S'ensuit une phase contradictoire durant laquelle le laboratoire peut faire part de ses observations par écrit et/ou demander une audition auprès de la CT qui peut, à la lumière d'éléments nouveaux, réanalyser le dossier et modifier ou non son avis. Une fois l'avis définitif obtenu, il est transmis à l'UNCAM (Union nationale des caisses d'assurance maladie), au CEPS (Comité économique des produits de santé) et au ministre en charge de la Santé et par ailleurs mis en ligne sur le site de la HAS. L'avis est donc consultable et le niveau d'ASMR va encadrer la discussion des fourchettes de prix du médicament entre les pouvoirs publics et le laboratoire.

En théorie, plus le niveau d'ASMR est faible, moins la possibilité d'obtenir un prix élevé est importante et vice versa. Un médicament qui n'apporte pas de progrès (ASMR V) ne peut être inscrit au remboursement que s'il apporte une économie dans les coûts de traitement. S'il ne réduit pas les coûts annexes à la prescription (par exemple les coûts nécessaires à sa surveillance), il ne pourra être remboursé qu'à un prix inférieur aux traitements existants.

De quelques questions... ou y aura-t-il encore des voyages vers le futur?

Peut-on ne pas autoriser le remboursement d'un médicament antihyperten-

seur en lui attribuant un SMR insuffisant sous prétexte qu'il y a un risque de mésusage? Quelle grille d'évaluation a permis de conclure que le risque de mésusage de ce médicament est supérieur à celui d'autres traitements autorisés?

Peut-on juger qu'un médicament qui diminue la mortalité totale par rapport à un autre n'apporte aucun progrès? Quelle est alors la définition du mot progrès?

Peut-on juger qu'un médicament qui évite des bilans sanguins périodiques, et ce au minimum tous les mois, n'apporte aucun progrès? Et plus encore, peut-on indiquer que le dossier de ce médicament sera réévalué à l'issue de l'évaluation des autres molécules du même type dont le dossier est soumis à enregistrement?

Doit-on rappeler deux fois, dans un texte synthétique de moins de 3 pages concernant l'utilisation des statines, que l'atorvastatine n'a pas d'indication validée en prévention secondaire?

Du risque de mésusage... ou voyage au pays des jugements a priori

Le 31 mars 2010, la Commission de transparence a donné un SMR insuffisant, ne permettant donc pas le remboursement, à une association thérapeutique fixe de trois antihypertenseurs proposés en 4 associations de doses possibles (Exforge HCT) et dont l'AMM est "Traitement de l'hypertension artérielle essentielle en tant que traitement de substitution chez les patients adultes dont la pression artérielle est suffisamment contrôlée par l'association de l'amlodipine, du valsartan et de l'hydrochlorothiazide, pris soit sous forme de trois composants seuls soit sous forme d'un composant double et d'un composant seul".

A bien y regarder, cette AMM ne permet qu'une seule chose: remplacer un traite-

ment comprenant soit trois comprimés, soit deux dont l'un contient déjà une association thérapeutique fixe, par un seul comprimé comprenant les 3 principes actifs aux doses déjà utilisées, efficaces et bien tolérées chez un patient donné. Il s'agit d'une AMM permettant une substitution conçue comme une étape de 4^e intention en vue de simplifier un traitement chronique. Sans plus. Quelles ont été les motivations du SMR insuffisant? A bien y regarder, ce sont celles d'un dossier à charge contre l'association fixe.

Une première raison est la suivante: "Dans la prise en charge de l'hypertension artérielle, il est important de pouvoir adapter la posologie des antihypertenseurs au regard de la situation clinique de chaque patient et de son évolution potentielle; Exforge HCT, association fixe de trois antihypertenseurs, ne permet pas de répondre à ce besoin malgré les différents dosages proposés." Cette raison est en contradiction avec l'AMM car l'association proposée étant un traitement de substitution, les doses ont été adaptées séparément et antérieurement à la possibilité d'utiliser l'association thérapeutique fixe.

Une deuxième raison est: "Les conséquences d'un arrêt de traitement d'une association fixe de trois antihypertenseurs sont potentiellement plus graves que celles liées à un arrêt de monothérapie ou de bithérapie; ainsi, on peut craindre un rebond hypertensif plus violent à l'arrêt d'une trithérapie." Les termes "potentiellement" et "on peut craindre" illustrent la valeur de l'argument.

Une troisième raison est: "Une dérive de prescription vers les patients avec HTA légère à modérée, qui conduirait à une surprescription d'Exforge HCT chez ces patients, est à craindre au regard de facilité d'utilisation d'une trithérapie en un seul comprimé". Si l'on comprend bien, il y a donc un risque de mésusage. Mais, n'y a-t-il pas un risque de mésusage

avec tous les traitements disponibles ? Et dans ce cas, ne faut-il pas interdire a priori tous les médicaments parce qu'il y aurait un risque de mésusage ? Les AVK devraient-ils être remboursés parce que leur mésusage est responsable du plus grand nombre d'effets iatrogènes mortels ? Ne faudrait-il pas alors interdire aussi la vente des couteaux de cuisine, parce qu'il y a un risque de mésusage, cet ustensile, largement disponible dès que l'on mange, pouvant aussi être utilisé pour une agression physique ? Le risque de mésusage doit-il être postulé a priori, ou évalué a posteriori ? Et notamment, en comparant les volumes de ventes et la population cible et en tirant les conséquences d'un éventuel mésusage patent ?

Une quatrième raison est : *“Le risque iatrogène d'Exforge HCT est augmenté par rapport aux monothérapies et bithérapies disponibles du fait de l'association fixe de trois principes actifs.”* Si cette association thérapeutique a comme vocation à se substituer à l'utilisation de ses trois composants pris séparément, déjà utilisés, efficaces et bien tolérés, en quoi expose-t-elle à un risque iatrogène augmenté ?

Et la dernière raison est : *“Enfin, la mise à disposition d'Exforge HCT (association fixe d'amlodipine, valsartan et HCTZ) sous quatre dosages différents alors qu'Exforge (association fixe d'amlodipine et valsartan) est déjà disponible sur le marché sous trois dosages pourrait générer des erreurs de prescription.”* Là, reconnaissons une sagesse particulière de la Commission de transparence. En effet, l'augmentation importante du nombre d'associations thérapeutiques expose au risque de ne plus se souvenir de leurs constituants et de leurs doses respectives et expose aussi à des difficultés lors de la prescription en dénominations communes internationales (DCI). Mais cette difficulté doit-elle conduire à ne pas permettre de disposer de ce traitement ? Faudrait-il, au titre de

cet argument, donner un SMR insuffisant au bisoprolol qui est disponible en 6 doses différentes (1,25 ; 2,5 ; 3,75 ; 5 ; 7,5 et 10 mg) sous prétexte que cela peut exposer à des erreurs de prescription ?

Parmi tous ces arguments, on l'aura compris, le plus “étonnant” dans un dossier refusant le remboursement est celui postulant du mésusage a priori... et ce à l'heure des médicaments en vente libre et des génériques de toutes les couleurs qui, eux, obtiennent des SMR suffisants en Commission de transparence...

De la diminution de mortalité... ou voyage entre SMR insuffisant et ASMR IV

Dans l'étude PLATO, un nouvel antiagrégant plaquettaire, le ticagrélor, permet de réduire le risque d'événements cardiovasculaires majeurs et la mortalité totale, en comparaison à l'utilisation du clopidogrel dans la prise en charge des syndromes coronaires aigus (SCA), et cela sans augmenter le risque hémorragique. Pourquoi ne dispose-t-on pas encore de cette molécule, deux ans et demi après la présentation et la publication des résultats de cette étude ? Parce que l'obtention d'un SMR suffisant puis d'une ASMR aujourd'hui attribuée à un niveau IV a semble-t-il été un parcours du combattant. Difficilement compréhensible. Ainsi...

Le 19 janvier 2011, le dossier de l'AMM du ticagrélor est analysé par la Commission de transparence, et il obtient un SMR... insuffisant. Onze membres de la Commission de transparence se sont en effet prononcés pour un SMR insuffisant et 6 pour un SMR important... Les avis étaient donc très partagés, mais sans nuances.

Dans le compte rendu de la séance du 19 janvier 2011, il est précisé que les discussions ont porté, entre autres, sur les données disponibles concernant le

clopidogrel et le prasugrel et leurs places respectives dans la stratégie de prise en charge des SCA au vu des résultats des études CURE et TRITON ; sur l'ampleur des effets et le bénéfice clinique du ticagrélor, estimés modestes dans l'étude PLATO ; sur le risque hémorragique, notamment les hémorragies intracrâniennes et gastro-intestinales ; sur le profil de tolérance du ticagrélor en dehors des hémorragies (dyspnées, bradycardies) ; et sur les résultats de l'étude PLATO dans le sous-groupe de patients nord-américains qui sont en défaveur du ticagrélor. Ce sont donc des analyses en sous-groupes (groupe de patients inclus aux Etats-Unis) et des événements spécifiques “accessoires” comparativement au résultat principal, qui semblent avoir obéré le bénéfice global pour certains membres de la commission. SMR insuffisant voulant dire qu'il n'y a pas d'autorisation à remboursement, la demande d'inscription a donc été retirée par le laboratoire en date du 24 janvier 2011.

Le dossier a de nouveau été analysé le 5 octobre 2011, et le ticagrélor a alors obtenu une ASMR de niveau V (13 voix se sont prononcés pour ce niveau, et 5 pour une ASMR IV) indiquant donc que les membres de la commission ont jugé qu'il n'apporte pas de progrès. Parmi les éléments débattus, il y a eu *“la courte durée de l'étude, malgré une forte proportion de sujets avec un stent actif, ne permettant pas d'identifier les thromboses de stent qui surviennent généralement plus tardivement”*... Résumons, dans l'étude PLATO, à 12 mois, le risque de décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde et d'AVC est réduit significativement de 16 % sous ticagrélor par rapport à l'utilisation du clopidogrel dans la prise en charge des SCA mais, surprise, quel élément est débattu lors de la réunion de la commission de transparence : l'effet du traitement sur le risque de thrombose de stent à long terme. Or, l'incidence de cet événement est faible (< 1%) et une étude de ce type, dans laquelle 3 476 patients ont eu un

BILLET DU MOIS

stent actif, ne peut permettre de quantifier l'effet respectif des deux traitements comparés sur cet événement...

Enfin, à l'issue de la phase contradictoire, un nouveau vote le 7 décembre 2011 a attribué une ASMR de niveau IV par 10 voix en faveur de ce niveau (dont celle prépondérante du président de la Commission) contre 10 voix pour le maintien au niveau 5. Allez, encore un an ou deux et il sera peut être possible de passer à une ASMR III...

Plus encore, l'étude PLATO n'ayant eu un suivi que d'un an – les thromboses tardives survenant au-delà de la première année – la Commission s'est donc intéressée à un événement peu quantifiable et survenu au-delà de la durée de l'étude. Ainsi, plutôt que de juger du résultat global, elle semble s'être interrogée sur une donnée accessoire, non démontrable dans l'étude, et qui justifie d'une étude spécifique pour être validée, sans probablement donner droit à une AMM quelconque...

D'une attente de plus de 50 ans... ou voyage au pays des ASMR V

Certes, l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux (NACO) ne résoudra pas tous les problèmes posés par les antivitamines K (AVK) et en pose ou en posera d'autres. Mais, il s'agit du premier progrès enregistré en matière de traitement anticoagulant oral depuis 1954, c'est-à-dire depuis la mise à disposition des premiers AVK. Plus encore, ces NACO peuvent être utilisés sans ajustement régulier de posologie et sans tests biologiques d'évaluation de leur effet thérapeutique, comme c'est le cas pour les antiagrégants plaquettaire.

Dans la fibrillation atriale (FA), les NACO ont été évalués dans des essais thérapeutiques contrôlés montrant dans un cas qu'ils ne sont pas inférieurs aux

AVK, et dans les autres qu'ils leurs sont supérieurs pour réduire le risque embolique et/ou le risque hémorragique.

Deux ans et demi après la présentation et la publication des résultats de l'étude RE LY ayant évalué le dabigatran comparativement aux AVK dans la FA, la Commission de transparence a accordé, le 29 février 2012, une ASMR de niveau V au dabigatran dans l'indication de prévention des événements emboliques pour la prise en charge de la FA. Les raisons en sont les suivantes: *“A la posologie de 150 x 2 mg/j, le dabigatran a été plus efficace que la warfarine pour prévenir la survenue d'un AVC chez des patients ayant une FA et au moins un facteur de risque. Le risque de survenue d'une hémorragie intracérébrale a été réduit sous dabigatran. Cependant, l'estimation de la quantité d'effet a pu être biaisée car l'étude a été réalisée en ouvert. A cette posologie, il y a eu davantage d'arrêt de traitement pour cause d'effets indésirables, avec notamment un risque accru d'hémorragies gastro-intestinales graves. A la posologie de 110 mg x 2/j, seule la non infériorité par rapport à la warfarine a été démontrée. L'absence de surveillance de l'hémostase avec dabigatran ne doit pas conduire à privilégier systématiquement sa prescription par rapport à celle d'un AVK, en particulier lorsque la posologie recommandée est de 110 mg x 2/j chez les patients les plus âgés (au-delà de 75-80 ans) et/ou à risque hémorragique élevé (insuffisance rénale, traitement concomitant par aspirine ou clopidogrel du fait d'une coronaropathie). Or, ce sont ces patients qui représentent une part substantielle des patients éligibles à un traitement anticoagulant dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux et d'embolie systémique chez des patients adultes ayant une fibrillation atriale. En conséquence, la Commission considère que le dabigatran n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anticoagulants antivitamines K.”*

Rappelons que selon un avis de la Commission de la transparence du 20 juillet 2011 concernant la fluindione: *“Les AVK seraient toujours au 1^{er} rang des causes d'accidents iatrogènes et seraient responsables de 4 000 hémorragies mortelles par an et de 17 000 hospitalisations par an en raison de leurs complications hémorragiques. Ils seraient à l'origine du plus fort taux d'incidence d'hospitalisation pour effet indésirable: 0,45 % en 2007 et 0,41 % en 1998, ce qui aurait représenté 12,3 % des hospitalisations pour effet indésirable en 2007...”* Rappelons aussi que les AVK n'ont été évalués contre placebo dans la FA que dans 6 essais parus entre 1989 et 1993 ayant enrôlé au total 2 900 patients, et que le traitement par AVK n'a été assigné en aveugle que dans 2 de ces essais. Ce qui n'empêche pas cette classe thérapeutique d'être considérée (à juste titre jusqu'à présent) comme le traitement de référence.

Enfin, la Commission de transparence précise qu'elle *“...réévaluera cette spécialité à l'issue de l'évaluation des autres nouveaux anticoagulants indiqués dans la prévention des AVC secondaires à une fibrillation atriale non valvulaire”*. Est-ce à dire que l'ASMR pourrait diminuer lorsque les autres NACO seront disponibles?

De la statine la plus évaluée en prévention secondaire... ou voyage au pays de l'absence d'AMM

L'atorvastatine, notamment dans sa posologie à 80 mg/j, a été évaluée en prévention secondaire de la maladie coronaire chez au moins 26 137 patients (total des populations enrôlées dans les études PROVE IT, TNT, IDEAL et MIRACL) soit contre comparateur actif, soit contre placebo, et en prévention secondaire de la maladie cérébrovasculaire chez 4 731 patients contre placebo (étude SPARCL). C'est la statine qui a été la plus évaluée en prévention secondaire et son effet global est positif permettant,

par rapport au placebo et/ou à un comparateur actif, de réduire le risque d'événements cardiovasculaires majeurs (infarctus, AVC, décès cardiovasculaires).

Mais, dans la fiche de "Bon usage du médicament" disponible depuis février 2012, et intitulée "Prévention cardiovasculaire: le choix de la statine la mieux adaptée dépend de son efficacité et de son efficacité" il est précisé à deux reprises que "l'atorvastatine... ne possède pas d'indication validée en prévention secondaire". Cela est vrai, puisque les études citées n'ont pas conduit à une AMM en prévention secondaire. Cela veut-il dire que l'atorvastatine ne doit pas être utilisée en prévention secondaire alors que les études l'ayant évalué

sont disponibles pour analyse par tout médecin qui le souhaite ?

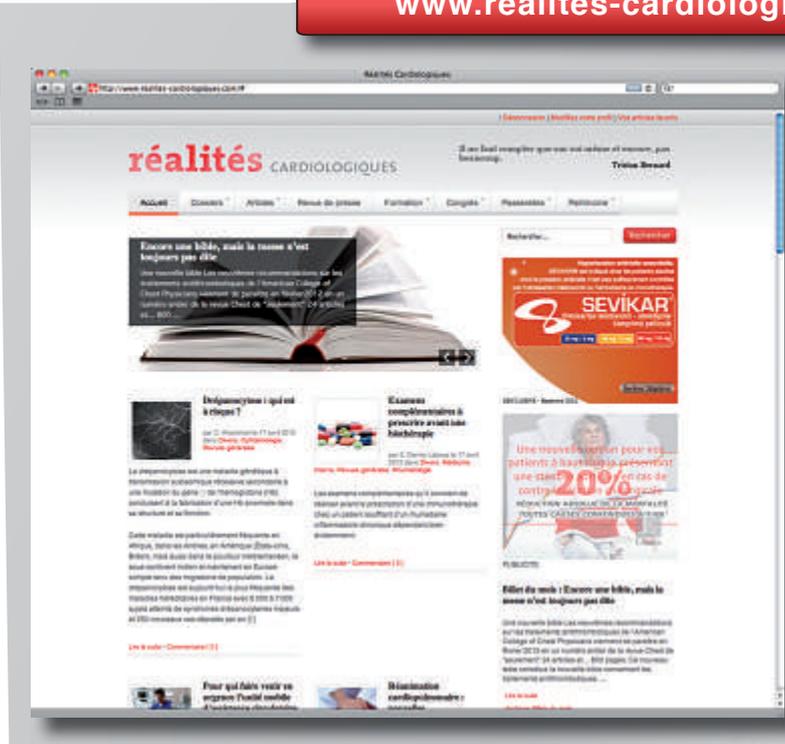
De l'avenir... ou d'un voyage qui risque d'être interrompu

Alors que des traitements sont évalués dans des essais thérapeutiques de qualité, même s'ils ont leurs limites, alors que ces traitements apportent des bénéfices tangibles, utiles en clinique, que ce soit en termes de confort pour le patient (association thérapeutique fixe) ou de pronostic (NACO, ticagrélor, atorvastatine à 80 mg...), le regard qui est porté sur ces essais et/ou ces traitements est de plus en plus critique.

Et ce, au point que ces traitements ne sont parfois pas admis au remboursement ou sont évalués comme n'apportant pas de progrès...

Quel est l'encouragement pour la recherche pharmacologique et clinique donné par ces avis? En étant positif, faut-il voir dans ces avis, un encouragement à améliorer encore la recherche thérapeutique? Mais, dans ce cas, quel niveau de qualité faudra-t-il obtenir pour satisfaire la Commission de transparence? Evaluer la mortalité totale dans des études enrôlant 100 000 patients? Et dans ce cas, si la barre est placée à cette hauteur, qui se lancera dans l'aventure? Qui tentera le voyage ?

www.realites-cardiologiques.com



+ riche
+ interactif
+ proche de vous

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

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

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

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr Marc Genest

CONSEILLER SCIENTIFIQUE

DIRECTEUR DES OPÉRATIONS SPÉCIALES

Dr François Diévert

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr Richard Niddam

RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

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

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 : 2^e trimestre 2012



Avril 2012 #286

➔ BILLET DU MOIS

- 3** Que faut-il démontrer pour être reconnu comme un médicament en France ?
F. Diévert

➔ LE DOSSIER

Artériopathie des membres inférieurs

- 9** Editorial : Une manifestation de l'athéromatose, au même titre que les AVC et l'IDM
E. Messas
- 10** Epidémiologie et intérêt clinique de l'IPS dans l'AOMI
V. Aboyans
- 14** Explorations non invasives de l'AOMI
S. Kownator
- 19** Traitement médical de l'artérite oblitérante des membres inférieurs
E. Messas

- 25** Traitements chirurgicaux et endovasculaires de l'AOMI
L. Chiche, M. Menant

- 31** En pratique, on retiendra

➔ REVUES GÉNÉRALES

- 32** Le bon usage des peptides natriurétiques de type B en ville
M. Galinier, M. Berry, C. Delmas, P. Fournier
- 37** Inobservance et inertie clinique : deux obstacles majeurs à la prise en charge de l'hypertension artérielle
S. Le Jeune, J.J. Mourad

Un bulletin d'abonnement est en page 43.
Image de couverture : © nyul – Fotolia.com

LE DOSSIER

Artériopathie des membres inférieurs

Editorial

Une manifestation de l'athérombose, au même titre que les AVC et l'IDM



→ E. MESSAS

Service de médecine vasculaire,
HEGP, PARIS.

L'artérite oblitérante des membres inférieurs constitue une manifestation de l'athérombose, au même titre que les accidents vasculaires cérébraux et l'infarctus du myocarde. Cette pathologie, souvent délaissée par le cardiologue, est pourtant fréquente; elle va jusqu'à toucher 2 à 3 % des hommes et 1 à 2 % des femmes âgés de plus de 60 ans. Le pronostic de ces patients est principalement cardiovasculaire avec un surrisque de maladie coronaire (multiplié par 6) et d'AVC à 5 ans. Sa manifestation la plus fréquente est la claudication intermittente, qui a été décrite pour la première fois chez l'homme en 1859 par Charcot sous le nom de "paralysie douloureuse".

Si le plus souvent cette artérite reste au stade de claudication, il n'en reste pas moins que cette maladie peut se compliquer, dans un faible pourcentage de cas, par une ischémie critique, avec troubles trophiques, et mettre en jeu le pronostic fonctionnel du membre atteint.

Dans ce dossier de *Réalités Cardiológicas*, nous avons fait appel à des auteurs de qualité. Le **Pr Victor Aboyans** détaillera, comme à son habitude avec rigueur et brio, l'épidémiologie et l'intérêt clinique de l'IPS dans l'artérite oblitérante des membres inférieurs. Le **Dr Serge Kownator**, qui n'est plus à présenter, décrit avec force et conviction l'intérêt de l'imagerie vasculaire, et plus précisément de l'écho-Doppler vasculaire dans l'exploration de ces patients. **Votre service** traitera de l'évaluation du traitement médical de l'artérite oblitérante des membres inférieurs. Et enfin, le **Pr Laurent Chiche** nous fera profiter de sa longue expérience chirurgicale et de son expertise de la revascularisation des patients avec artérite oblitérante des membres inférieurs.

Bonne lecture à vous.

LE DOSSIER

Artériopathie des membres inférieurs

Epidémiologie et intérêt clinique de l'IPS dans l'AOMI

RÉSUMÉ : L'artériopathie des membres inférieurs est la troisième atteinte athéromateuse la plus fréquente, mais elle partage avec l'atteinte coronaire et cérébrovasculaire le même risque de mortalité.

Pendant près d'un siècle, seules les formes symptomatiques de la maladie avaient attiré l'attention des cliniciens, ayant comme centre d'intérêt le pronostic du membre atteint. Plusieurs travaux dans les années 80 ont permis de révéler la grande fréquence d'événements cardiovasculaires, grevant le pronostic des patients, et de mettre à jour la grande fréquence de l'AOMI asymptomatique et son caractère péjoratif, quasi équivalent à celui des atteintes symptomatiques.

Ces données, affinées depuis par de nombreuses études épidémiologiques, n'ont pu être obtenues qu'à partir du recours à un test simple pour révéler cette maladie. De l'outil initialement diagnostique, l'index de pression systolique (IPS) s'est progressivement affirmé comme la pierre angulaire de l'épidémiologie de l'AOMI et un excellent marqueur de risque cardiovasculaire, avec l'avantage de sa facilité et de son ubiquité quant à son utilisation.



→ V. ABOYANS
Service de Cardiologie,
CHU, LIMOGES.

C'est en 1950 à Los Angeles que Winsor [1] réalise son travail princeps comparant la pression des membres inférieurs et supérieurs de 6 artériopathes et 6 sujets sains par pléthysmographie. Il note chez le sujet sain un gradient de pression de la racine vers l'extrémité de chaque membre, plus élevé au niveau des membres inférieurs que supérieurs. Cette augmentation de pression systolique de l'aorte vers la distalité de ses branches est en rapport avec une amplification de l'onde de pouls, due à la réflexion de l'onde pulsatile au niveau des artères périphériques. Tout en gardant une pression moyenne stable, la pression systolique est de 20 à 30 % supérieure dans une artère distale par rapport à la racine aortique.

Plus tard, Stegall *et al.* [2] et Kazamias *et al.* [3] retrouvent une bonne corrélation entre la mesure de pression par Doppler et par voie sanglante et, en 1969, Carter

[4] retrouve un index cheville/bras toujours anormal (< 0,95) en cas de sténoses artérielles. Yao *et al.* [5] démontrent qu'en cas de sténose serrée, le rapport de pression cheville/bras est inférieur à 1, diminuant proportionnellement avec la gravité des lésions. L'index de pression systolique (IPS) était né. Il s'est propagé en quelques années, avec la généralisation des méthodes ultrasonores en pratique clinique (*fig. 1*).



FIG. 1: Mesure de pression de cheville par la méthode Doppler.

IPS et diagnostic d'AOMI

En pratique, la valeur seuil la plus admise pour faire le diagnostic de l'AOMI est de 0,90, mais ce choix a été fait à partir de données anciennes, basées sur des comparaisons avec l'artériographie, selon des critères diagnostiques variables pour définir la maladie. Comparé à l'artériographie ayant pour référence la présence de sténoses > 50 %, Bernstein et Fronek [6] présentent pour un IPS < 0,90 une sensibilité de 90 % et une spécificité de 95 %.

La question du seuil a son importance, non seulement pour déterminer les performances diagnostiques de ce test, mais aussi lors de la détermination de la prévalence de l'AOMI. En effet, une variation de 0,05 d'IPS (par exemple en baissant le seuil à 0,85 au lieu de 0,90) peut faire varier l'estimation de la prévalence de l'AOMI de 10 à 20 %, du fait de la distribution de l'IPS, qui n'est pas de type gaussienne (**fig. 2**). Tenant compte des biais de sélection inhérents à un

Recommandations	Grade	Niveau
La mesure par IPS est indiquée en tant que l'exploration non invasive en première ligne pour le dépistage et le diagnostic de l'artériopathie des membres inférieurs.	I	B
En cas d'artères incompressibles au niveau des chevilles ou un IPS >1,40, des méthodes alternatives telles qu'un index orteil/bras ou l'analyse des courbes Doppler doivent être utilisées.	I	B

TABLEAU 1 : Recommandations de l'ESC à propos de l'IPS.

recrutement clinique, Lijmer *et al.* [7] ont déterminé une valeur seuil de 0,97, avec une sensibilité de 84 % et une spécificité de 88 %. Malgré ces travaux, le seuil de 0,90 est généralement admis, permettant de minimiser le risque de surestimation, notamment du fait que le diagnostic est le plus souvent fait sur une seule série de mesures de pression artérielle.

Afin d'améliorer la sensibilité du test, notamment chez des patients ayant des symptômes suspects mais avec un IPS au repos > 0,90 (notamment entre 0,91 et 1,0), un test de marche avec IPS après effort peut être réalisé. Une baisse de

pression de cheville de plus de 30 mmHg et/ou une baisse d'IPS > 20 % confirme le diagnostic [8]. Le **tableau 1** résume les recommandations de la Société européenne de cardiologie concernant la mesure de l'IPS.

Les études épidémiologiques ayant pour but de déterminer la prévalence d'AOMI se sont basées en majorité uniquement sur la mesure d'IPS, le plus souvent < 0,90. La prévalence de l'AOMI (IPS < 0,90) dans la population générale varie d'une étude à une autre, compte tenu des différences d'échantillons choisis. Les **figures 3A et B** présentent les résultats principaux, démontrant une prévalence plus élevée quand l'échantillon choisi est plus âgé. Comme le montre la figure 3C, la prévalence de l'AOMI définie par un IPS < 0,90 est un peu plus élevée chez la femme. Compte tenu de ce que l'on sait généralement de l'épidémiologie cardiovasculaire, ce constat est quelque peu contre-intuitif, mais peut en partie s'expliquer par un IPS physiologiquement un peu plus faible chez la femme, de l'ordre de -0,02 [9]. Cependant, cette différence ne peut expliquer intégralement la plus grande prévalence observée chez les femmes. Concernant les groupes ethniques, plusieurs études aux Etats-Unis concordent pour retrouver une plus forte prévalence d'AOMI chez les sujets d'origine africaine.

Si un IPS < 0,60 témoigne généralement d'une atteinte sévère à risque élevé d'amputation, l'IPS est globalement mal corrélé avec les tableaux cliniques. Avec un même IPS, un sujet peut être

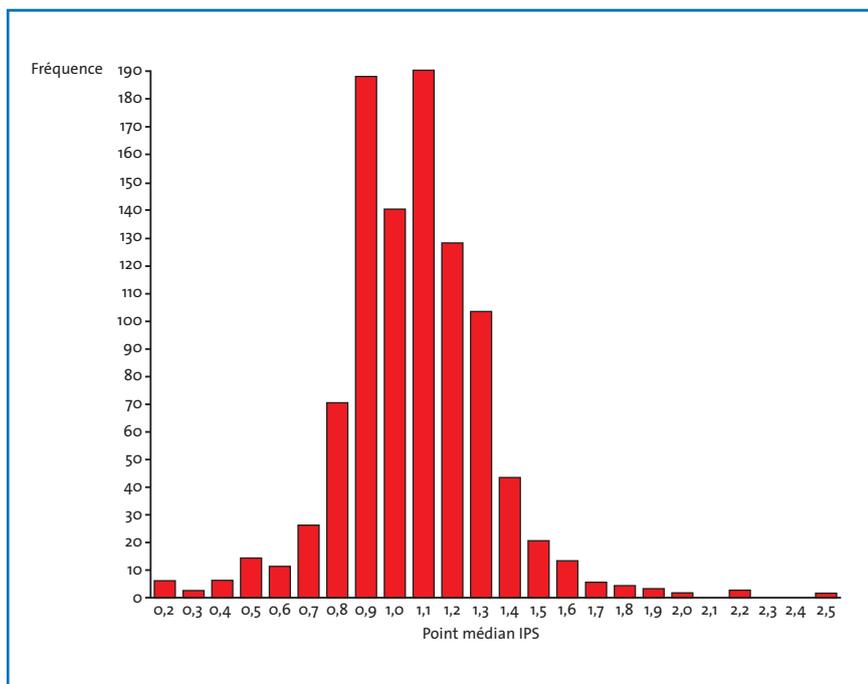


Fig. 2 : Distribution d'IPS dans un échantillon de la population générale.

LE DOSSIER

Artériopathie des membres inférieurs

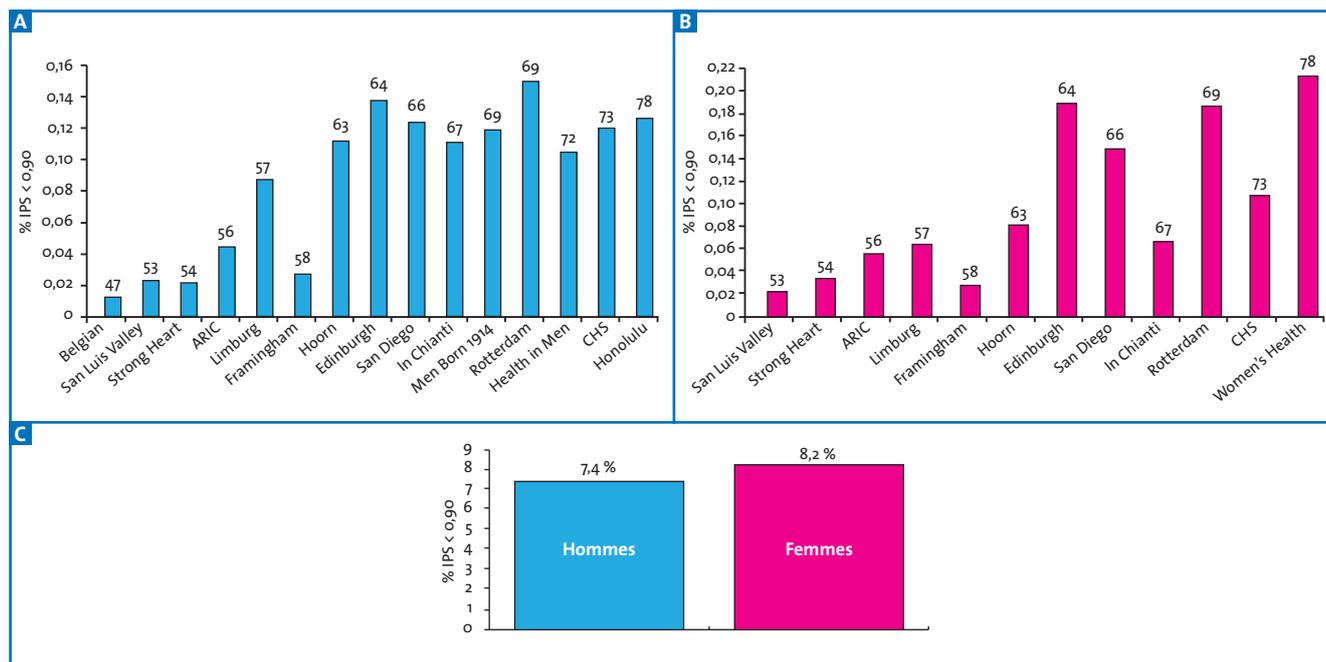


FIG. 3 : Prévalence de l'AOMI (IPS < 0,90) dans les études en population générale; en fonction de l'âge et du sexe : **A :** chez les hommes, **B :** chez les femmes, **C :** en moyenne pondérée dans les 2 sexes. Les chiffres au-dessus des colonnes dans la figure 3A et 3B correspondent à l'âge moyen de chaque cohorte.

en stade 2, 3, voire 4 d'AOMI, pour des raisons diverses pas toujours bien élucidées. L'IPS est moins spécifique chez le diabétique, car le développement de la médiocalcose peut dans les meilleurs des cas être responsable d'un IPS élevé, voire non mesurable par défaut de compressibilité des artères de cheville. Au pire, la médiocalcose peut être responsable d'une "pseudo-normalisation" de l'IPS, avec une atteinte mixte combinant médiocalcose et artériopathie oblitérante.

Ainsi, en cas de résultats discordants avec la clinique, il ne faut pas se limiter au résultat de l'IPS, et un complément d'investigation peut être nécessaire, par exemple par un recours à l'écho-Doppler, ou bien la mesure de la pression orteil, nettement moins affectée par la médiocalcose, touchant moins fréquemment les artères digitales [10].

L'IPS n'est pas un outil précis pour estimer l'évolution de la maladie. En d'autres termes, une faible variation de

l'IPS n'est pas suffisamment sensible pour détecter une progression de la maladie, et des variations de 0,15 voire 0,30 sont proposées pour définir une évolution de la maladie, ce qui le plus souvent prend des années. De même, l'IPS n'est pas un bon marqueur de suivi des patients revascularisés : sa faible sensibilité à détecter une sténose ou thrombose de pontage rend cet examen peu fiable, sauf en cas de variations importantes (de l'ordre de -0,15) associées à des symptômes.

IPS : un marqueur de risque cardiovasculaire

Au-delà de son intérêt diagnostique, l'IPS est maintenant adopté comme un véritable marqueur de risque cardiovasculaire. Récemment, les recommandations américaines de l'ACC/AHA ont recommandé l'utilisation de l'IPS pour une meilleure stratification du risque cardiovasculaire du sujet asymptomatique, au même rang que d'autres

marqueurs tels que l'épaisseur intima-média carotidien [11]. Ces recommandations sont essentiellement basées sur les données de la méta-analyse de la *ABI collaboration* [12] permettant de colliger les données de plus de 40 000 sujets asymptomatiques ayant eu une mesure d'IPS et un suivi. La **figure 4** résume les données de cette méta-analyse : plus l'IPS diminue, plus le risque de mortalité augmente, et ce dès les valeurs < 1,10. Inversement, un IPS > 1,40 est également associé à une augmentation du risque de mortalité. Un travail de notre groupe a démontré que l'IPS > 1,40 est véritablement associé à une surmortalité uniquement en cas de coexistence d'une AOMI "cachée" par des artères peu ou pas compressibles.

Si une baisse sensible de l'IPS peut identifier la progression de l'AOMI, elle signe tout logiquement l'aggravation du risque vital du patient : dans un travail récent [13], une baisse d'IPS de 0,15 était associée à une augmentation du risque de décès de 240 %.

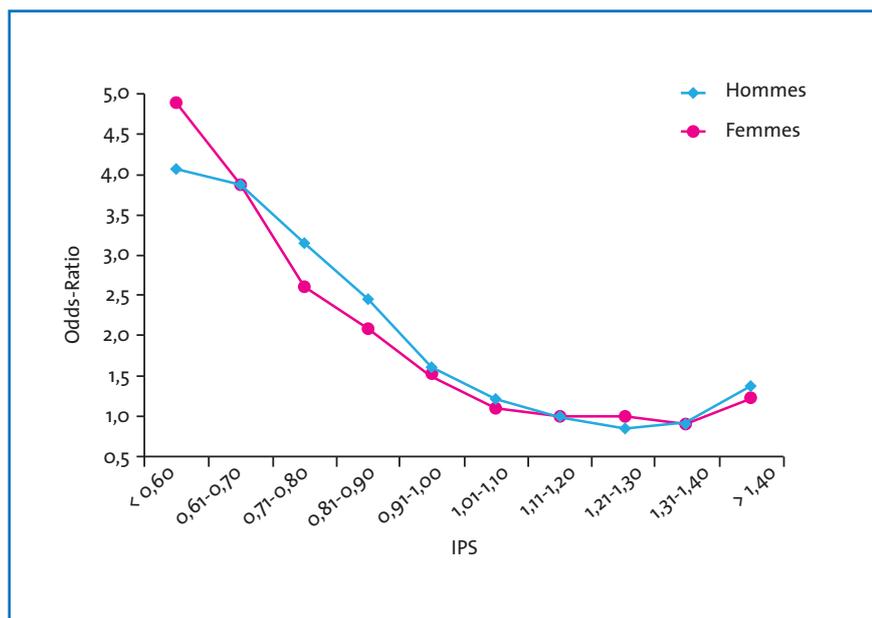


Fig. 4 : Risque de mortalité selon niveau d'IPS : résultats de la méta-analyse de la ABI-collaboration.

Conclusion

A l'inverse des autres marqueurs pronostiques cardiovasculaires, l'index de pression systolique reste aussi un outil diagnostique. Il est donc très important de garder cette dualité à l'esprit lorsque l'on envisage de recourir à l'IPS, nous menant à considérer les 2 dimensions thérapeutiques du patient artériopathe : prendre en charge le patient en tenant compte d'une part des symptômes et du pronostic local, et d'autre part du pronostic général (vital).

Bibliographie

1. WINSOR T. Influence of arterial disease on the systolic blood pressure gradients of the extremity. *Am J Med Sci*, 1950; 8 : 117-26.
2. STEGALL HF, KARDON MB, KEMMERER WT. Indirect measurement of arterial blood pressure by Doppler ultrasound sphygmomanometry. *J Appl Physiol*, 1968; 25 : 793-798.
3. KAZAMIAS TM, GANDER MP, FRANKLIN DL. Blood pressure measurement with Doppler ultrasonic flowmeter. *J Appl Physiol*, 1971; 30 : 585-588.
4. CARTER SA. Clinical measurement of systolic pressures in limbs with arterial occlusive disease. *J Am Med Assoc*, 1969; 207 : 1869-1874.
5. YAO ST, HOBBS JT, IRVINE WT. Ankle systolic pressure measurements in arterial disease affecting the lower extremity. *Br J Surg*, 1969; 56 : 676-679.
6. BERNSTEIN EF, FRONEK A. Current status of non-invasive tests in the diagnosis of peripheral arterial disease. *Surg Clin North Am*, 1982; 62 : 473-487.
7. LIJMER JG, HUNINK MG, VAN DEN DUNGEN JJ *et al*. ROC analysis of noninvasive tests for peripheral arterial disease. *Ultrasound Med Biol*, 1996; 22 : 391-398.
8. HOOGEVEEN EK, MACKAAY AJ, BEKS PJ *et al*. Evaluation of the one-minute exercise test to detect peripheral arterial disease. *Eur J Clin Invest*, 2008; 38 : 290-295.
9. ABOYANS V, CRIQUI MH, McCLELLAND RL *et al*. Intrinsic contribution of gender and ethnicity to normal ankle-brachial index values: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Vasc Surg*, 2007; 45 : 319-327.
10. ABOYANS V, HO E, DENENBERG JO, HO LA *et al*. The association between elevated ankle systolic pressures and peripheral occlusive arterial disease in diabetic and nondiabetic subjects. *J Vasc Surg*, 2008; 48 : 1197-1203.
11. GREENLAND P, ALPERT JS, BELLER GA *et al*. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *Circulation*, 2010; 122 : e584-636.
12. Ankle Brachial Index Collaboration, FOWKES FG, MURRAY GD, BUTCHER I *et al*. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*, 2008; 300 : 197-208.
13. CRIQUI MH, NINOMIYA JK, WINGARD DL *et al*. Progression of peripheral arterial disease predicts cardiovascular disease morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52 : 1736-1742.

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

www.realites-cardiologiques.com

Version premium

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

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

Inscription gratuite.

LE DOSSIER

Artériopathie des membres inférieurs

Explorations non invasives de l'AOMI

RÉSUMÉ : Une fois posé le diagnostic d'artériopathie des membres inférieurs par la clinique et la mesure de l'IPS, les méthodes d'imagerie non invasives permettent de dresser une cartographie lésionnelle précise.

A ce stade, sauf exception, l'artériographie conventionnelle n'a plus de place.

L'écho-Doppler, l'angioscanner et l'angiographie par résonance magnétique sont les méthodes de choix pour cette exploration. Le choix entre ces différentes méthodes va dépendre en grande partie de leur disponibilité et de l'expérience du centre concerné.

Les différentes recommandations mettent chacune de ces méthodes au même niveau. Elles contribuent très largement au choix de la stratégie thérapeutique.



→ S. KOWNATOR

Cardiologue,
THIONVILLE.

L'examen clinique et la mesure de l'index de pression systolique (IPS), abordée par ailleurs dans cette revue, sont les premières méthodes non invasives face à une artériopathie des membres inférieurs (AOMI). Une fois le diagnostic établi, notamment par la mesure de l'IPS, se pose la question de l'exploration anatomique de cette AOMI. Le but de cette exploration est la réalisation d'une cartographie lésionnelle prompte à faire l'état des lieux quant aux différentes lésions. Cette étape est importante même si certains, aux stades les moins fonctionnels de la maladie, mettent en doute son intérêt.

Pendant longtemps, et il faut le dire dans de nombreux centres actuellement encore, c'est l'artériographie qui a constitué la base de cette évaluation, le gold standard en dehors duquel rien n'était possible. Aujourd'hui, les méthodes d'imagerie non invasives ont fait de tels progrès que leur intérêt est devenu indiscutable. Cet article n'a pas vocation à plaider en faveur d'une méthode ou d'une autre. D'ailleurs, dans leur sagesse, les différentes recomman-

datations sur le sujet accordent souvent le même grade à chacune de ces techniques, que ce soit l'écho-Doppler, l'angioscanner ou la résonance magnétique [1-3]. L'essentiel est de pouvoir au temps T, avec le minimum d'inconfort et de risque pour le patient, établir un bilan lésionnel précis, de manière à statuer sur la stratégie thérapeutique la mieux adaptée avec un rapport coût/efficacité satisfaisant.

Les techniques

Cette revue va se focaliser sur les trois méthodes les plus couramment utilisées, soit encore une fois l'écho-Doppler, l'angioscanner et l'angiographie par résonance magnétique (ARM). D'autres techniques sont utilisées par ailleurs, ainsi la pléthysmographie à laquelle on a recours encore souvent aux USA. La mesure de pression à l'orteil, le laser Doppler, la mesure de la TcPO₂ gardent également tout leur intérêt en cas de calcifications artérielles ou surtout d'ischémie critique, ils sont réservés essentiellement à des centres

experts. Il ne faut pas oublier également les mesures de pression après effort dont l'importance peut se révéler fondamentale pour le diagnostic et l'évaluation fonctionnelle.

1. L'écho-Doppler

C'est la méthode d'exploration la plus largement utilisée. Elle seule permet en un temps une évaluation anatomique et hémodynamique. On lui a longtemps reproché son caractère "opérateur-dépendant". Cette critique est toujours fréquemment mise en avant, pour autant les progrès techniques ont permis de faire reculer les limites de la méthode en gardant à l'esprit que bien évidemment, comme pour toutes les méthodes d'imagerie et plus généralement pour tous les moyens d'investigation, la formation et l'expérience sont des éléments critiques. De manière générale, en comparaison à l'artériographie conventionnelle, les performances de l'écho-Doppler sont excellentes. Il permet de discriminer les sténoses de plus de 50 % avec une sensibilité de 85 à 90 % et une spécificité supérieure à 95 % [2, 4].

Sur un plan pratique, l'écho-Doppler doit comporter de manière systématique une exploration de l'ensemble des axes artériels depuis l'aorte abdominale jusqu'aux artères distales. Il nécessite l'utilisation, pour l'aorte abdominale, soit d'une sonde *phased array* de basse fréquence, en général de 1 à 5 MHz (même sonde que pour l'échocardiographie), ou mieux, d'une sonde courbe dédiée d'une fréquence variable de 1 à 5 MHz. Au niveau des membres, il faut recourir à des sondes barrettes de haute fréquence variant entre 3 et 12 MHz selon les cas. L'examen nécessite toutes les modalités des ultrasons, échographie de mode B, Doppler couleur et/ou énergie, Doppler pulsé, voire Doppler continu. On peut également utiliser des variantes techniques plus récentes notamment les nouvelles imageries de flux de type *B Flow imaging* basées

sur un rehaussement et un filtrage de l'image échographique permettant la visualisation des flux en dehors des modalités Doppler. Enfin, dans certaines circonstances, notamment face à des lésions particulièrement sévères, l'utilisation de produits de contraste ultrasonores peut s'avérer précieuse pour évaluer les possibilités de revascularisation.

La faisabilité de l'examen écho-Doppler est excellente au niveau de l'ensemble des segments artériels, même si elle paraît assez logiquement supérieure au niveau proximal. Dans un travail récent, Eiberg JP *et al.* [5] montrent une faisabilité, indépendamment du stade clinique de l'artériopathie, de 100 % au-dessus du genou et de 93 % en dessous. En termes de formation, on a estimé qu'une quinzaine d'examens supervisés était nécessaire au niveau fémoro-poplité, mais qu'il en fallait une centaine pour acquérir l'expérience nécessaire au niveau distal ! [5]

L'examen permet l'analyse des lésions pariétales et la détection des sténoses. Il repose essentiellement sur la mesure des vitesses au Doppler. On admet en

général qu'une vitesse maximale systolique de 200 cm/s correspond à une sténose de 50 % (**fig. 1 et 2**). Cette évaluation est limitée par la présence de lésions multiples et par les conditions hémodynamiques générales du patient. C'est pourquoi on préfère substituer à la valeur absolue la notion de rapport de vitesses. Il s'agit du rapport entre la vitesse maximale systolique au site de la sténose et celle enregistrée en amont sur un segment non rétréci de l'artère. Un rapport de vitesses > 2 témoigne d'une sténose > 50 %, c'est la valeur en général la mieux corrélée. Il faut se souvenir qu'au niveau des membres inférieurs, c'est l'association des signes fonctionnels, des mesures de pression et des données de l'imagerie qui vont conditionner la stratégie thérapeutique, la sévérité d'une sténose ne justifiant pas, per se, d'une revascularisation, sauf peut-être dans certains cas quand elle siège à l'origine de l'artère fémorale profonde. L'examen ultrasonore va permettre de mettre en évidence une occlusion artérielle, d'apprécier la qualité de revascularisation en se référant à la durée du temps de montée systolique du flux enregistré en aval et bien sûr aux pressions mesurées en distalité.

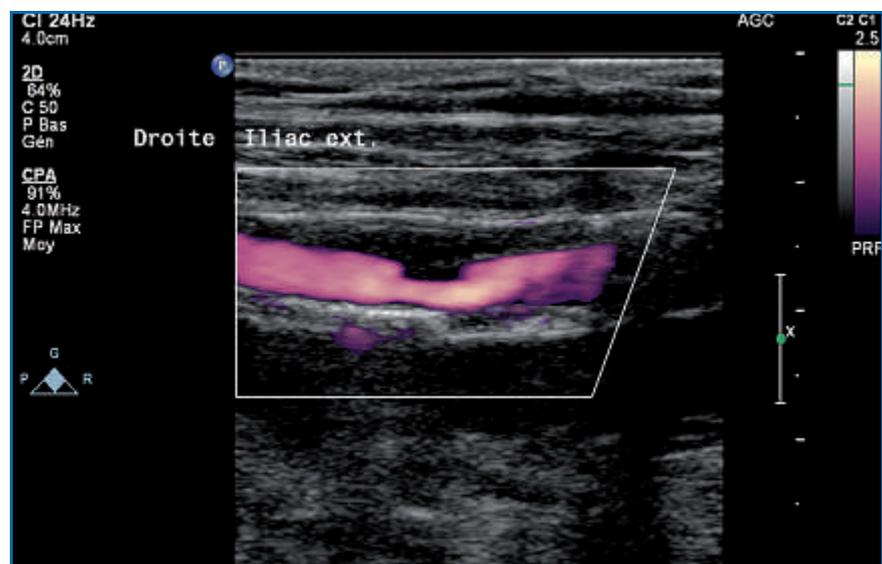


FIG. 1: Sténose de l'artère iliaque externe droite en Doppler puissance.

LE DOSSIER

Artériopathie des membres inférieurs

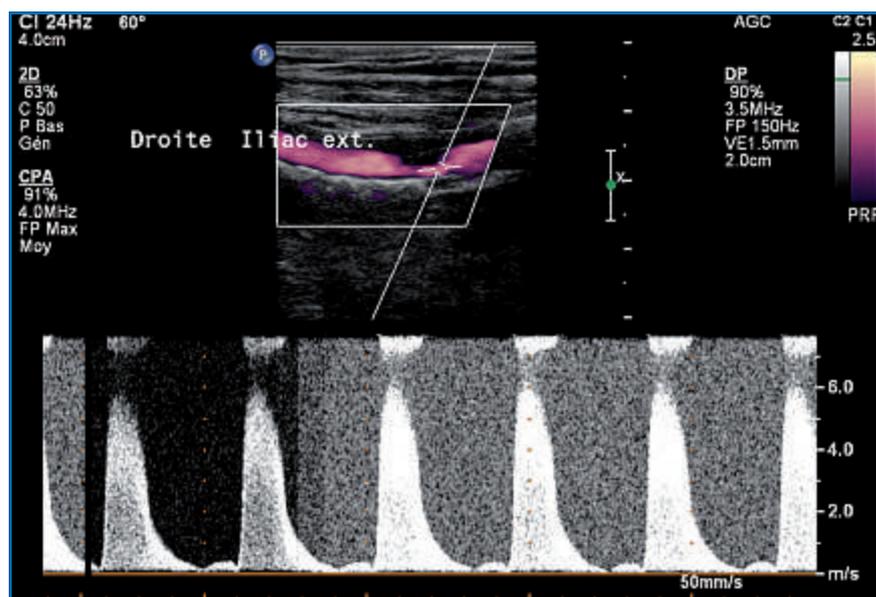


FIG. 2 : Même patient que l'image 1. Doppler pulsé confirmant la sténose.

Au terme de l'examen ultrasonore, la réalisation d'un schéma lésionnel permet de bien apprécier l'importance des différentes lésions. Des travaux ont montré la possibilité de planifier une angioplastie ou un geste chirurgical au-dessus du genou sur les données des ultrasons, avec des résultats superposables à ceux obtenus avec artériographie [6]. On a même rapporté des expériences d'angioplasties sous écho-Doppler avec des résultats qui paraissent intéressants [7].

2. Angioscanner

Le développement des scanners spirales multibarrettes associé à des protocoles adaptés d'injection du produit de contraste iodé a conduit à réduire les temps d'acquisition, à améliorer la résolution spatiale permettant une étude extensive de l'arbre vasculaire, jusqu'aux petits vaisseaux, tout en limitant la quantité d'iode injectée et les doses d'irradiation. On peut analyser la paroi et le chenal circulant. Avec les systèmes "64 barrettes", la qualité des images a été largement améliorée. Bien évidemment, les résultats de l'examen seront largement dépendants du post-

traitement à la console, temps majeur de cet examen (fig. 3).

En 2009, une méta-analyse portant sur 20 études et 957 patients a retrouvé une sensibilité et une spécificité respectivement de 96 et 98 % pour la détection de sténoses de plus de 50 % à l'étage aorto-iliaque, de 97 et 94 % pour les lésions fémoro-poplitées et de 95 et 91 % pour les artères distales [8].

Dans une étude plus récente réalisée en comparaison avec l'artériographie conventionnelle, la sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positives et négatives pour détecter les sténoses de 70 % sont respectivement 96, 96, 96 et 99 % [9]. Ces différentes évaluations permettent donc de confirmer les excellents résultats de l'angioscanner.

En termes d'interprétation, l'image scanographique n'est pas influencée par la présence de calcifications fréquentes au niveau des artères des membres inférieurs, il faut cependant se méfier des surévaluations du degré de sténose liées à la présence de ces calcifications. Les stents sont bien évalués avec

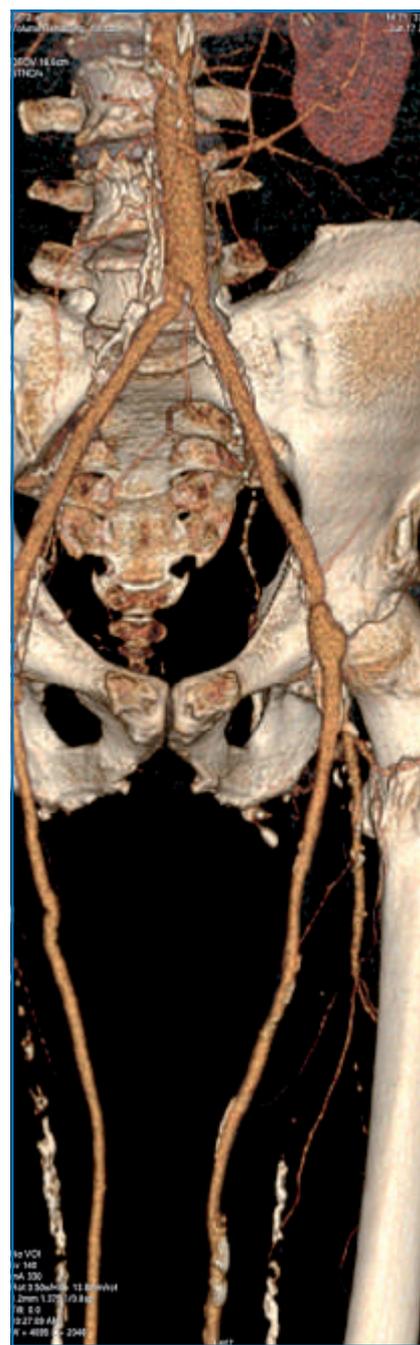


FIG. 3 : Angioscanner : reconstruction 3D.

l'angioscanner également. Certaines limites restent cependant d'actualité, même si les progrès techniques tendent à en réduire l'impact. En premier lieu, la nécessité d'injection iodée, en deuxième lieu – et le problème est loin d'être



FIG. 4 : ARM avec injection de gadolinium : lésions sténosantes multiples.

minime à l'échelle individuelle comme à celle de la population – la nécessité d'une irradiation.

3. Angiographie par résonance magnétique

L'angiographie par résonance magnétique (ARM) grâce à l'utilisation du

gadolinium injecté par voie intraveineuse a permis d'élargir ses indications au niveau de l'aorte et des artères périphériques [10]. L'ARM peut faire appel à différentes techniques, d'une part sans injection de produit de contraste, "temps de vol" (TOF) et "contraste de phase" d'autre part avec injection, le produit de contraste étant le gadolinium (**fig. 4**). C'est cette technique qui est actuellement privilégiée. Elle permet d'obtenir une excellente résolution d'image même en distalité, cette résolution reste cependant inférieure à celle obtenue en scanner. Le post-traitement est plus facile en ARM qu'en scanner, semble-t-il.

On a pensé un temps que le gadolinium n'avait pas les inconvénients néphrologiques liés à l'injection de produits iodés, le risque de fibrose néphrogénique systémique constitue cependant une limite importante qui contre-indique la méthode en cas d'insuffisance rénale sévère. Parmi les limites de la méthode figure également l'impossibilité de prendre en compte les calcifications, ce qui constitue une gêne non négligeable pour l'évaluation des lésions, surtout quand il s'agit de préciser les possibilités de revascularisation. En comparai-

son avec l'artériographie, l'ARM permet d'obtenir une sensibilité et une spécificité respectivement entre 93 et 100 % dans les deux cas [2].

Quelle méthode choisir?

Les partisans de chacune de ces techniques vont les uns comme les autres pouvoir trouver les avantages de "leur méthode" et les inconvénients des autres (**tableau I**). Pour autant, les progrès techniques ont permis à chacune des modalités d'imagerie d'arriver à maturité. Une analyse comparée des performances, en 2007, semble montrer, pour l'exploration des artères des membres inférieurs, un certain avantage à l'ARM avec une spécificité supérieure à celle de l'angioscanner et une sensibilité améliorée par rapport à l'écho-Doppler [11].

Si on se réfère aux différentes recommandations, l'ACC/AHA recommandent écho-Doppler et ARM en premier lieu avec une recommandation de grade IIA, l'angioscanner semblant moins prisé de nos collègues américains, grade IIbB [2]. Les recommandations du TASC [3] sont plus tempérées et placent au même

	Avantages	Limites
Ultrasons	Disponibilité Coût Infos morphologiques et hémodynamiques	Validation individuelle ++ Reproductibilité inter-obs. Lésions calcifiées Transmissibilité limitée
Angioscanner	Disponibilité Coût limité Qualité d'images Rapidité d'acquisition Reconstruction Visualisation des calcifications (bilan préchirurgical)	Néphrotoxique Irradiant Post-traitement long Evaluation difficile des axes jambiers si médiocalcose
ARM	Moins néphrotoxique Non irradiante Qualité d'images Evaluation réseau jambier si médiocalcose	Disponibilité Coût Surestimation des sténoses Evaluation de stent limitée

TABEAU I : Avantages et limites des différentes méthodes d'imagerie non invasives.

LE DOSSIER

Artériopathie des membres inférieurs

niveau les trois méthodes en fonction des disponibilités et des habitudes locales. Enfin, les recommandations de l'ESC accordent à chacune des méthodes un grade IA [2].

Sur un plan pratique, c'est la ou les techniques dont on dispose et dont on a le plus l'expérience qui doivent être utilisées en premier lieu. De manière générale, l'écho-Doppler est souvent la plus accessible, il en va de même de l'angioscanner avec ses avantages et ses inconvénients. L'ARM présente de nombreux points forts, mais sa disponibilité ainsi que les limites générales inhérentes à son utilisation constituent des obstacles fréquents. Dans de nombreux centres, la stratégie thérapeutique est souvent décidée ou envisagée grâce à l'examen ultrasonore, puis précisée par l'angioscanner ou l'ARM.

Conclusion

Les progrès de l'imagerie non invasive ont très largement contribué à la prise en charge adaptée de l'artériopathie des membres inférieurs. C'est sur les données de ces examens, toujours confrontées, et cela paraît essentiel, à la gêne fonctionnelle et à l'évaluation clinique que seront prises les décisions thérapeutiques. Sauf exception, il n'y a pas d'indication de revascularisation prophylactique au niveau des artères des membres inférieurs.

Une stratégie reposant sur l'imagerie non invasive va permettre, une fois prise une

décision d'intervention, d'orienter soit vers un geste endovasculaire, soit vers une revascularisation chirurgicale. La voie d'abord pour une angioplastie, le site d'un pontage, pourront ainsi être précisés avant même d'avoir recours de manière systématique à une artériographie conventionnelle. Celle-ci restera souvent un prérequis indispensable à une intervention, elle pourra alors être réalisée dans le même temps qu'une angioplastie ou sur table d'opération.

Le caractère non invasif des méthodes d'imagerie ne doit pas conduire à une multiplication injustifiée des explorations avec chez le même patient, comme on le voit encore trop souvent, un passage successif de l'une à l'autre de ces méthodes.

Bibliographie

- HIRSCH AT, HASKAL ZJ, HERTZER NR *et al.* ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic) *Circulation*, 2006; 113: e463-654.
- TENDERA M, ABOYANS V, BARTELINK ML *et al.* ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2011; 32: 2851-2906.
- NORGREN L, HIATT WR, DORMANDY JA *et al.* Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*, 2007; 45: S5-S67.
- KOELEMAY MJ, DEN HARTOG D, PRINS MH *et al.* Diagnosis of arterial disease of the lower extremities with duplex ultrasonography. *Br J Surg*, 1996; 83: 404-409.
- EIBERG JP, GRONVALL-RASMUSSEN JB *et al.* Duplex ultrasound scanning of peripheral arterial disease of the lower limb. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2010; 40: 507-512.
- PROIA RP, WALSH DB, NELSON PR *et al.* Early results of infragenicular revascularization based solely on duplex arteriography. *J Vasc Surg*, 2001; 33: 1165-1170.
- ASCHER E, MARKS NA, HINGORANI AP *et al.* Duplex-guided endovascular treatment for occlusive and stenotic lesions of the femoral-popliteal arterial segment: a comparative study in the first 253 cases. *J Vasc Surg*, 2006; 44: 1230-1237; discussion 1237-1238.
- MET R, BIPAT S, LEGEMATE DA *et al.* Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2009; 301: 415-424.
- NAPOLI A, ANZIDEI M, ZACCAGNA F *et al.* Peripheral arterial occlusive disease: diagnostic performance and effect on therapeutic management of 64-section CT angiography. *Radiology*, 2011; 261: 976-986.
- VISSER K, HUNINK MG. Peripheral arterial disease: gadolinium-enhanced MRangiography versus color-guided duplex USA meta-analysis. *Radiology*, 2000; 216: 67-77.
- COLLINS R, CRANNY G, BURCH J *et al.* A systematic review of duplex ultrasound, magnetic resonance angiography and computed tomography angiography for the diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease. *Health Technol Assess*, 2007; 11: iii-iv, xi-xiii, 1-184.

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

www.realites-cardiologiques.com

Les flux

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

Abonnement gratuit.

LE DOSSIER

Artériopathie des membres inférieurs

Traitement médical de l'artérite oblitérante des membres inférieurs

RÉSUMÉ : L'artérite oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est une pathologie fréquente qui touche 2 à 3 % des hommes et 1 à 2 % des femmes de plus de 60 ans.

La maladie se présente, le plus souvent, sous la forme d'une claudication intermittente douloureuse et n'aboutit que dans une minorité des cas à la nécessité d'une revascularisation périphérique ou à une amputation.

La relative bénignité des symptômes ("crampe à la jambe") ne doit pas masquer la gravité de cette pathologie qui constitue, à l'instar de l'infarctus du myocarde et de l'AVC, une manifestation clinique de l'athéromatose. A ce titre, elle doit bénéficier de la trithérapie par antiagrégant plaquettaire, inhibiteur de l'enzyme de conversion et statines qui a prouvé son efficacité sur la morbi-mortalité cardiovasculaire chez ces patients.

La prise en charge globale permettant une amélioration de la qualité de vie doit passer par le traitement des facteurs de risque (avec entre autres un arrêt impératif du tabac) et par des programmes de rééducation à la marche.



→ E. MESSAS

Service de médecine vasculaire,
HEGP, PARIS.

L'artérite oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est une pathologie fréquente qui touche 2 à 3 % des hommes et 1 à 2 % des femmes de plus de 60 ans. Après 5 à 10 ans de suivi, 70 à 80 % des patients symptomatiques ont une situation clinique inchangée, 20 à 30 % ont une progression de leurs symptômes, et moins de 3 % auront une progression sévère aboutissant à la nécessité d'une amputation. Par ailleurs, 20 à 30 % auront un événement coronaire mortel ou un accident vasculaire cérébral durant la même période, soulignant la nécessité d'une prévention secondaire dans cette population.

Le traitement médical s'applique plus particulièrement aux patients asymptomatiques et aux patients symptomatiques claudicants. Le patient en ischémie critique ou en ischémie aiguë relève de l'urgence et du traitement par revascularisation endoluminale ou chirurgicale, avec secondairement bien entendu un traitement médical au long cours qui

suivra les mêmes stratégies.

Nous nous concentrerons donc sur les traitements médicaux au long cours qui ont deux buts dans l'artérite :

- améliorer les symptômes ;
- améliorer le pronostic de ces patients.

Cet article fera le point sur les dernières recommandations européennes publiées dans *l'European Heart Journal* de septembre 2011 sur le diagnostic et le traitement de l'atteinte vasculaire périphérique et sur les recommandations de l'ACCP (*American College of Chest Physician*), publiées dans la revue *Chest* de février 2012.

Le traitement médical doit, de façon systématique, inclure une modification du mode de vie, avec un point particulier sur l'arrêt du tabac, l'exercice qui doit être d'au moins 30 minutes par jour, un indice de masse corporelle inférieur ou égal à 25 kg/m², et l'intérêt d'un régime de type méditerranéen.

Au-delà de toute hypertension ou dyslipidémie, ces patients doivent systé-

LE DOSSIER

Artériopathie des membres inférieurs

matiquement recevoir une trithérapie comprenant un inhibiteur de l'enzyme de conversion (énalapril – étude HOPE), une statine avec une valeur cible de LDL-cholestérol inférieure à 2,5 mmol/L ou 100 mg/dL, voire une cible inférieure à 70 mg/dL (étude HPS), et un antiplaquettaire. Nous reviendrons sur le type d'antiplaquettaires et l'intérêt d'une association en fonction des présentations cliniques. En cas de diabète associé, il est recommandé de se fixer une valeur cible d'hémoglobine glycosylée inférieure à 7 %.

En l'absence d'ischémie critique ou d'ischémie aiguë chez un patient asymptomatique ou claudicant, les indications de revascularisation sont tout à fait restreintes, le plus souvent pour des lésions proximales et focales, et devront être décidées lors de discussions multidisciplinaires incluant des médecins vasculaires, des cardiologues, des neurologues, voire des néphrologues. Le principe absolu est d'éviter le pontage prothétique sous gonale qui n'est jamais indiqué en cas de claudication.

Arrêt du tabac

Le tabac est un facteur de risque important d'artérite oblitérante des membres inférieurs. Dans la population générale, le tabagisme multiplie le risque d'artérite périphérique par 2 à 6. Les patients artéritiques qui continuent à fumer ont un risque accru d'amputation, de complications postopératoires et de mortalité postopératoire. On doit donc inciter les patients artéritiques fumeurs à s'inscrire dans un programme de désintoxication tabagique. On pourra proposer un traitement par substitutif nicotinique, ou par le bupoprion ou la varénicline, qui permettent de faciliter l'arrêt du tabac chez les patients à haut niveau de dépendance nicotinique. Ces trois médicaments cités ont démontré leur innocuité chez ces patients, y compris ceux avec atteinte cardiovasculaire. Le niveau de dépendance peut être évalué par le

questionnaire de Fagerström ou par des biomarqueurs comme la concentration en monoxyde de carbone.

Traitement anti-cholestérolémiant

Les statines diminuent le risque de mortalité, d'événements cardiovasculaires et d'AVC chez les patients porteurs d'artérite oblitérante des membres inférieurs, avec ou sans coronaropathie connue. Dans l'étude HPS (*The Heart Protection Study*), 6748 patients avaient une artérite oblitérante des membres inférieurs. A 5 ans de suivi, la simvastatine permettait une diminution de 19 % du risque relatif et de 6,3 % du risque absolu d'événements cardiovasculaires majeurs, indépendamment de l'âge, du sexe et du niveau de la cholestérolémie. Les patients artéritiques doivent avoir un LDL-cholestérol inférieur à 1 g/L, au mieux inférieur à 70 mg/dL, ou au moins une diminution de plus de 50 % du LDL-cholestérol initial quand ces niveaux de cholestérol ne peuvent pas être atteints.

Au-delà des évidences de l'efficacité des statines sur la morbi-mortalité des patients avec artérite oblitérante des membres inférieurs, de nombreuses études ont montré les effets bénéfiques des statines sur la claudication intermittente elle-même. Ces études ont montré une augmentation de la distance de la marche pouvant varier en moyenne de 50 à 100 mètres. Sur une méta-analyse récente, il a été démontré que l'effet des statines pouvait induire une augmentation de la distance de marche allant jusqu'à 163 mètres.

Traitements anti-plaquettaires et anti-thrombotiques

1. Prévention primaire

Chez les patients asymptomatiques avec IPS < 0,9, les dernières recommandations

de l'ACCP 2012 sont de prescrire de l'aspirine à la dose de 75 à 100 mg (grade IIB), en ciblant plus particulièrement les patients à risque d'infarctus du myocarde et à faible risque de saignements gastro-intestinaux.

Cependant, une méta-analyse récente conduite par Seshasai *et al.*, non prise en compte par ces dernières recommandations, semble aller à l'encontre de la prise systématique d'aspirine, même chez les patients porteurs d'AOMI asymptomatique (études POPADAD et AAA [*Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trial*]). En effet, cette méta-analyse portant sur plus de 100 000 participants ne retrouve pas d'effet bénéfique de l'aspirine sur la mortalité cardiovasculaire ou par cancer, mais elle souligne un bénéfice de cette molécule sur la diminution des infarctus du myocarde non fatals (OR: 0,8; IC 95 % : 0,67-0,96; NNT: 162), largement contrebalancé par un risque accru de saignements gastro-entérologiques (OR: 1; 31; IC 95 % : 1,14-1,5; NNT: 73). Ces dernières données incitent donc à la prudence et à ne pas prescrire de façon systématique de l'aspirine chez ces patients asymptomatiques.

2. Prévention secondaire

On inclut dans cette partie tous les patients avec atteinte artérielle périphérique symptomatique allant de la simple claudication à l'ischémie critique avec gangrène dépassée.

● Simple ou double traitement anti-thrombotique

La méta-analyse de 195 essais de l'*Antiplatelet Trialists' Collaboration*, qui a inclus 135 000 patients, dont 9214 avec AOMI, a permis de mettre en évidence une réduction significative de 23 % du risque d'IDM, d'AVC ou de décès cardiovasculaires dans le groupe de patients recevant de l'aspirine par rapport au groupe témoin (5,8 % vs 7,1 %; p < 0,004). Le bénéfice était observé

quel que soit le stade d'AOMI symptomatique, c'est-à-dire aussi bien chez les claudicants que chez les patients ayant subi une angioplastie ou un pontage.

L'étude CHARISMA a étudié, chez plus de 15 000 patients, l'efficacité de l'association aspirine + clopidogrel par rapport à un placebo associé à l'aspirine (étude en double aveugle). Globalement, il n'y a pas eu de bénéfice de la double anti-agrégation par rapport à l'aspirine utilisée seule. Dans une étude post-hoc de l'étude CHARISMA, l'effet de la double anti-agrégation dans le groupe des patients avec AOMI (2 838 patients symptomatiques et 258 asymptomatiques) a été étudié. De façon intéressante, les patients avec AOMI étaient à plus haut risque de complications cardiovasculaires que les patients sans artériopathie, et ils étaient en moyenne de deux ans plus âgés. Après un suivi moyen de 26 mois, la survenue de décès cardiovasculaires, d'IDM ou d'AVC (événement primaire de l'étude) n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes, même s'il y avait une petite tendance en faveur de la double anti-agrégation (7,6 % vs 8,9 % ; HR : 0,85 ; IC 95 % : 0,66-1,08). Un bénéfice significatif était observé sur la survenue des IDM (2,3 % vs 3,7 % ; HR : 0,63 ; IC 95 % : 0,42-0,96). Ce bénéfice très marginal ne s'accompagnait pas d'une augmentation du risque de saignements majeurs, mais d'un doublement significatif des saignements mineurs.

Pour ces raisons, et également en l'absence de démonstration du bénéfice d'une double anti-agrégation plaquettaire dans les situations d'athérombose chronique (hors syndrome coronaire aigu), une double anti-agrégation plaquettaire n'est pas recommandée dans l'AOMI. Soulignons que, chez des patients ayant eu un AVC ou un AIT, l'association de 75 mg d'aspirine ou d'un placebo chez les patients recevant du clopidogrel n'a pas non plus permis d'obtenir un bénéfice sur les événements

vasculaires, mais un doublement significatif du risque d'hémorragies sévères (1,3 % vs 2,6 %).

Par ailleurs, il existe peu de données sur l'intérêt de l'association aspirine + warfarine à faible dose chez le patient artéritique. Les recommandations de l'ACCP 2012, basées sur une méta-analyse récente, ne recommandent pas cette association en cas d'AOMI (grade IB).

Enfin, chez des patients claudicants ne pouvant pas réaliser d'exercices physiques et en échec de sevrage tabagique, on peut proposer l'association aspirine + cilostazol (inhibiteur de la phosphodiesterase) (grade IIC). Il faut signaler que cette molécule n'est pas remboursée en France.

● *Quelle molécule ?*

Tous les consensus recommandent en première intention l'utilisation de l'aspirine à la dose de 75 à 325 mg/j. En France, l'habitude est d'utiliser une dose comprise entre 75 et 160 mg/j. En cas d'intolérance à l'aspirine, le clopidogrel est recommandé.

L'étude CAPRIE est une grande étude randomisée qui a inclus 19 185 patients avec un antécédent récent d'IDM ou d'AVC, ou avec un antécédent d'AOMI. L'efficacité de l'aspirine en monothérapie a été comparée à celle du clopidogrel. Les événements primaires analysés étaient la survenue d'IDM, d'AVC ou de décès vasculaires. Globalement, un bénéfice significatif en faveur du clopidogrel a été observé sur l'ensemble de la population (5,32 % vs. 5,83 % événements annuels ; $p = 0,043$). L'analyse post-hoc du groupe inclus pour AOMI a montré un bénéfice plus important dans le groupe clopidogrel par rapport à l'aspirine. En effet, 3,71 % d'événements primaires étaient observés dans le groupe clopidogrel contre 4,86 % dans le groupe aspirine (RRR : 23,8 % ; $p < 0,0028$).

Les recommandations considèrent toutes qu'il y a peut-être un bénéfice marginal en faveur du clopidogrel dans l'artériopathie des membres inférieurs, mais le coût et le faible bénéfice par rapport à l'aspirine ne justifient pas de recommander le clopidogrel en première intention. Sa prescription sera réservée aux intolérances à l'aspirine. Les autres molécules à faible activité anti-thrombotique (pentoxifyline, héparinoïdes ou prostanoïdes) ne sont pas indiquées au long cours chez les patients artéritiques (grade IIC).

● *Durée*

La prescription d'anti-agrégants plaquettaires chez l'artéritique a pour but de réduire le risque de survenue d'IDM, d'AVC ou de décès vasculaires. En effet, l'AOMI témoigne de la diffusion de l'athérosclérose chez ces patients souvent plus âgés que ceux ayant eu un IDM ou un AVC. Dans ce contexte, la prescription d'anti-agrégants plaquettaires est justifiée au long cours en monothérapie, en l'absence de contre-indication.

● *Dose*

La dose recommandée d'aspirine est comprise entre 75 et 325 mg/j pour l'aspirine, l'habitude française étant de ne pas dépasser 160 mg/j. Les doses plus élevées favorisent la survenue des complications gastro-intestinales, sans bénéfice supplémentaire démontré. L'hypothèse d'une résistance biologique à l'aspirine chez les patients diabétiques a été récemment émise ; elle serait liée à une augmentation du *turn over* plaquettaire, en raison d'une plus grande activation et agrégation. Ce mécanisme pourrait théoriquement être contrebalancé par une administration biquotidienne de 75 mg d'aspirine. Si l'hypothèse est séduisante, aucune démonstration clinique n'a encore permis de démontrer un changement de pratique clinique chez les diabétiques.

LE DOSSIER

Artériopathie des membres inférieurs

En ce qui concerne le clopidogrel, les doses utilisées sont de 75 mg/j pour l'AOMI, sans adaptation posologique, ni recherche de résistance au clopidogrel.

● Les nouveaux anti-thrombotiques

Il n'existe pas de données solides sur les nouveaux anti-plaquettaire (prasugrel, ticagrélor, cangrélol, élinogrel, tétrotoban, picotamide, vorapaxar, atopaxar) dans la pathologie artérielle périphérique. Seul le vorapaxar a été testé dans une étude comparable à celle de CAPRIE, avec des patients en prévention secondaire ayant présenté un IDM, un AVC ou une AOMI, et avec traitement médical maximal. Le vorapaxar a dû être arrêté chez les patients avec antécédents d'AVC pour excès d'hémorragies. Les résultats complets de l'étude viennent d'être publiés début avril dans le *New England Journal of Medicine*.

Traitements antihypertenseurs

L'hypertension artérielle des patients artéritiques doit être particulièrement bien contrôlée et suivre les dernières recommandations de la Société européenne d'hypertension. En général, les pressions artérielles doivent être inférieures ou égales à 140/90 mmHg, et inférieures ou égales à 130/80 mmHg chez les patients avec diabète ou insuffisance rénale chronique associé.

Comme mentionné dans l'introduction, les traitements par inhibiteur de l'enzyme de conversion ont montré un effet bénéfique au-delà de celui attendu, qui est la diminution de la tension artérielle chez des patients à haut risque cardiovasculaire, incluant les artéritiques. Ainsi, dans l'étude HOPE, l'inhibiteur de l'enzyme de conversion, en l'occurrence le ramipril, a permis une diminution significative des événements cardiovasculaires de 25 % chez les patients avec artérite oblitérante des membres inférieurs symptomatiques qui avaient de plus une fraction d'éjec-

tion ventriculaire gauche conservée. Une étude plus récente, l'étude ONTARGET, utilisant un ARAII, le telmisartan, a démontré un effet équivalent à celui du ramipril sur le même type de patients.

Il faut rappeler que les bêtabloquants ne sont pas contre-indiqués en cas d'artérite oblitérante des membres inférieurs au stade de claudication, mais qu'ils ne sont pas conseillés en cas d'ischémie critique. Ainsi, une méta-analyse comportant 11 études randomisées a démontré que les bêtabloquants ne diminuaient pas le périmètre de marche ou n'aggravaient pas les symptômes des patients claudicants, avec une atteinte modérée à moyenne des artères périphériques. De plus, après un suivi de 32 mois, sur 490 patients avec artérite oblitérante des membres inférieurs et antécédents d'infarctus du myocarde, les bêtabloquants permettaient une diminution significative de 53 % du risque relatif de nouvel événement coronaire. Il est aussi recommandé de mettre ces patients sous bêtabloquants avant une chirurgie vasculaire, selon les dernières recommandations de l'ESC 2011. Cependant, du fait des résultats contrastés de l'étude POISE, on recommande de réaliser une titration soigneuse des doses de bêtabloquant pour atteindre une FC inférieure à 70/min (idéalement 60/min) et une pression artérielle vers 120/80 mmHg, afin d'éviter le surcroît d'AVC et de mortalité par choc septique décrit dans cette étude.

Traitements symptomatiques

Les patients avec artérite oblitérante des membres inférieurs symptomatiques peuvent bénéficier d'une stratégie thérapeutique afin de diminuer leurs symptômes et la douleur de claudication. Le but de ces traitements est d'augmenter la distance de marche et la tolérance à l'effort. Il existe deux stratégies pour améliorer la distance de marche :

- la rééducation ;
- les traitements pharmacologiques.

1. Rééducation

Chez les patients claudicants, les programmes d'exercices contrôlés permettent d'améliorer les symptômes et la capacité à l'effort. Dans une méta-analyse incluant plus de 1 200 participants avec des douleurs de claudication à la jambe et traitement médical classique, l'intérêt de l'exercice a été évalué. Le programme d'exercice permettait une amélioration significative, pouvant aller de 50 à 200 %, et persistant jusqu'à 2 ans.

L'ensemble de cette étude concernait des exercices de reconditionnement faits sur une période courte, avec des périodes d'exercices intensifs, supervisés par des professionnels de santé. Une méta-analyse récente a d'ailleurs montré la supériorité de ces programmes de rééducation à la marche, supervisés par des professionnels de santé, versus un traitement de rééducation par la marche en autoévaluation. En moyenne, les patients gagnaient 150 mètres.

En général, ces programmes de training duraient 3 mois, avec 3 sessions par semaine de 30 à 60 minutes chacune. Après cette phase, les patients seront bien sûr incités à poursuivre par un exercice quotidien d'au moins 30 minutes. Les patients en classe IV de la classification de Leriche et Fontaine ne devront pas participer à ces sessions d'exercices.

2. Pharmacothérapie

De nombreux médicaments revendiquent une efficacité sur la distance de marche des patients artéritiques. En réalité, cette efficacité est généralement modérée à moyenne, avec des intervalles de confiance très larges. De plus, les mécanismes d'action de ces médicaments sont très variables, et le plus souvent peu clairs.

Les médicaments qui ont la meilleure preuve d'efficacité sont discutés plus bas. Parmi eux, ceux qui sont le mieux

documentés sont le cilostazol et le naftidrofuryl. Le cilostazol est un inhibiteur de la phosphodiesterase de type III. Dans une analyse regroupant 9 études et 1 258 patients, comparant le cilostazol avec un placebo, cette molécule a permis une amélioration absolue de 42,1 mètres versus placebo, avec un $p < 0,001$, sur un suivi de 20 semaines en moyenne. Dans une autre méta-analyse, la distance maximale de marche a été augmentée de 36 mètres en moyenne avec cilostazol 50 mg/j, et de 70 mètres avec une dose de 100 mg/j. Une amélioration de la qualité de vie a aussi été rapportée chez les patients claudicants recevant du cilostazol. Cependant, ce médicament doit être évité en cas d'insuffisance cardiaque; les effets secondaires les plus fréquents sont les maux de tête, la diarrhée, la sensation de malaise et les palpitations.

La deuxième molécule d'intérêt dans cette indication est le naftidrofuryl, disponible en Europe depuis de nombreuses années. Il s'agit d'un antagoniste de la 5 hydroxytryptamine de type 2, avec activité antiagrégante plaquettaire. L'efficacité de ce médicament a été évaluée dans une méta-analyse regroupant 5 études et 888 patients: l'augmentation de la distance de marche sans douleur était de 26 % versus placebo. Cet effet positif a été confirmé par une analyse Cochrane récente. La qualité de vie était aussi améliorée par ce médicament. Les effets secondaires sont des troubles gastro-intestinaux modérés.

Le pentoxyfylline, la carnitine et le buflomédil n'ont pas de preuve établie sur l'amélioration de la distance de marche. De plus, le buflomédil a été récemment retiré du marché en Europe à cause de potentiels effets cardiaques graves.

Les antihypertenseurs n'ont pas d'effet sur la distance de marche. Les statines, nous l'avons vu, ont un effet sur la distance de marche pouvant aller de 50 à 100 mètres, avec une dernière méta-analyse allant jusqu'à 163 mètres. Pour ce

qui est des antiagrégants plaquettaires, il y a très peu de données. Une méta-analyse, regroupant des études avec 5 médicaments, la cyclopédine, le cloricromène, le mésoglycan, l'indobufène et le défibrotide, retrouve une augmentation de la distance de marche de 59 mètres. Cependant, ces données sont trop dispersées pour pouvoir être exploitées.

Conclusion

Le traitement médical de l'artérite oblitérante des membres inférieurs doit comporter de façon systématique un antiagrégant plaquettaire à type d'aspirine (en cas d'intolérance, on peut utiliser le clopidogrel), une statine (quel que soit le niveau de cholestérol) et un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un ARAII de type telmisartan. Les bêtabloquants peuvent être indiqués chez le claudicant en cas d'antécédent de cardiopathie ischémique. Les traitements symptomatiques sont de peu d'efficacité au niveau médical.

Le programme de rééducation à l'effort et à la marche a prouvé son efficacité, ainsi que deux classes de médicaments: le cilostazol et le naftidrofuryl. Les statines aussi ont démontré une efficacité substantielle sur le périmètre de marche des claudicants.

Enfin, une prise en charge globale du risque cardiovasculaire de ces patients est primordiale, car c'est lui qui détermine leur devenir et leur pronostic à long terme.

Bibliographie

1. WATSON L, ELLIS B, LENG GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008; 4: CD000990.
2. GARDNER AW, POEHLMAN E. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. A meta-analysis. *JAMA*, 1995; 274: 975-980.
3. BENDERMACHER BL, WILLIGENDAEL EM, TEJINK JA *et al*. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006; 2: CD005263.
4. HIATT WR, WOLFEL EE, MEIER RH *et al*. Superiority of treadmill walking exercise versus strength training for patients with peripheral arterial disease. Implications for the mechanism of the training response. *Circulation*, 1994; 90: 1866-1874.
5. HODGES LD, SANDERCOCK GR, DAS SK *et al*. Randomized controlled trial of supervised exercise to evaluate changes in cardiac function in patients with peripheral atherosclerotic disease. *Clin Physiol Funct Imaging*, 2008; 28: 32-37.
6. CLAEYS R, BOGAERT M, CLEMENT D. Study on the non-drug, conservative treatment of intermittent claudication. *T Geneeskunde*, 1982; 38: 585-588.
7. TREAT-JACOBSON D, BRONAS UG, LEON AS. Efficacy of arm-ergometry versus treadmill exercise training to improve walking distance in patients with claudication. *Vasc Med*, 2009; 14: 203-213.
8. PANDE RL, HIATT WR, ZHANG P *et al*. A pooled analysis of the durability and predictors of treatment response of cilostazol in patients with intermittent claudication. *Vasc Med*, 2010; 15: 181-188.
9. MOMSEN AH, JENSEN MB, NORAGER CB *et al*. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2009; 38: 463-474.
10. O'DONNELL ME, BADGER SA, SHARIF MA *et al*. The vascular and biochemical effects of cilostazol in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*, 2009; 49: 1226-1234.
11. LEHERT P, COMTE S, GAMAND S *et al*. Naftidrofuryl in intermittent claudication: a retrospective analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1994; 23 Suppl 3: S48-S52.
12. DE BACKER T, VANDER STICHELE R, LEHERT P *et al*. Naftidrofuryl for intermittent claudication: meta-analysis based on individual patient data. *BMJ*, 2009; 338: b603.
13. SPENGLER F, CLEMENT D, BOCCALON H *et al*. Findings of the Naftidrofuryl in Quality of Life (NIQOL) European study program. *Int Angiol*, 2002; 21: 20-27.
14. BREVETTI G, DIEHM C, LAMBERT D. European multicenter study on propionyl-L-carnitine in intermittent claudication. *J Am Coll Cardiol*, 1999; 34: 1618-1624.
15. HIATT WR, REGENSTEINER JG, CREAGER MA *et al*. Propionyl-L-carnitine improves exercise performance and functional status in patients with claudication. *Am J Med*, 2001; 110: 616-622.
16. LEIZOROVICZ A, BECKER F. Oral buflomedil in the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral arterial obs-

LE DOSSIER

Artériopathie des membres inférieurs

- structive disease: a randomized, placebo-controlled, 4-year study. *Circulation*, 2008; 117: 816-822.
17. DE BACKER TL, VANDER STICHELE RH, VAN BORTEL LM. Bias in benefit – risk appraisal in older products: the case of buflomedil for intermittent claudication. *Drug Saf*, 2009; 32: 283-291.
 18. DE BUYZERE ML, CLEMENT DL. Management of hypertension in peripheral arterial disease. *Prog Cardiovasc Dis*, 2008; 50: 238-263.
 19. SHAHIN Y, MAZARI F, CHETTER I. Do angiotensin converting enzyme inhibitors improve walking distance in patients with symptomatic lower limb arterial disease? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Surg*, 2011; 9: 209-213.
 20. BOGAERT MG, CLEMENT DL. Lack of influence of propranolol and metoprolol on walking distance in patients with chronic intermittent claudication. *Eur Heart J*, 1983; 4: 203-204.
 21. PARAVASTU SC, MENDONCA DA, DA SILVA A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2009; 38: 66-70.
 22. NICOLAI SP, KRUIDENIER LM, BENDERMACHER BL. Ginkgo biloba for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009; 2: CD006888.
 23. LABROPOULOS N, WIERKS C, SUFFOLETTO B. Intermittent pneumatic compression for the treatment of lower extremity arterial disease: a systematic review. *Vasc Med*, 2002; 7: 141-148.
 24. MORROW DA, BRAUNWALD E, BONACA MP *et al.* Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*, 2012; 366: 1404-1413.

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

Résultats de l'étude PARTNER à deux ans

Edwards Lifesciences Corporation a annoncé la publication des résultats à long terme (d'une durée de deux ans minimum) sur les patients à haut risque de la cohorte A de l'étude PARTNER – une comparaison randomisée des patients traités par remplacement de la valve aortique par voie chirurgicale ou par voie transcathéter de la valve cardiaque Edwards SAPIEN – dans le *New England Journal of Medicine*. Ces données ont été également présentées lors des 61^{es} sessions annuelles de l'*American College of Cardiology* à Chicago.

Chez les patients traités par remplacement de la valve aortique par cathéter (TAVI) Edwards SAPIEN, la mortalité toute cause à deux ans s'élève à 33,9 %, ce qui est statistiquement équivalent aux 35 % des patients ayant subi un remplacement valvulaire aortique à cœur ouvert. Les investigateurs ont conclu que : *“Ce suivi à deux ans des patients de l'essai PARTNER est favorable à l'utilisation du TAVI comme une alternative à la chirurgie chez les patients à haut risque souffrant de sténose aortique retenus dans le cadre de l'étude. Les deux traitements sont similaires s'agissant de la mortalité, de la réduction des symptômes cardiaques et de l'amélioration de l'hémodynamique de la valve.”* La présentation inclut également des données allant jusqu'à 36 mois qui présentent des évolutions semblables.

Les investigateurs indiquent que les précédents résultats ont suscité des inquiétudes au sujet du TAVI comme responsable de l'augmentation des AVC précoces, voire tardifs. Cependant, au cours de la période de suivi considérée dans l'étude PARTNER, les données disponibles à long terme montrent qu'il n'existe aucune différence significative entre le risque d'AVC entre les patients traités par TAVI et ceux traités par voie chirurgicale.

Les prédicteurs de la mortalité pour l'ensemble de la cohorte de l'étude, ainsi que pour chacun des groupes randomisés, ont également été étudiés. Les auteurs ont fait part d'une nouvelle observation importante : la régurgitation paravalvulaire après TAVI est associée à la mortalité tardive et peut être liée à des facteurs tels que le rapport de la taille de la valve transcathéter avec la taille de la valve d'origine du patient. Selon eux, *“l'utilisation régulière de techniques d'imagerie 3D a dernièrement permis d'améliorer l'évaluation de la taille de l'anneau valvulaire, permettant alors de mieux sélectionner des valves de taille plus adaptée.”*

J.N.

D'après un communiqué de presse de Edwards Lifesciences Corporation

LE DOSSIER

Artériopathie des membres inférieurs

Traitements chirurgical et endovasculaire de l'AOMI

RÉSUMÉ : Cet article résume les modalités techniques, les indications et les principaux résultats du traitement chirurgical conventionnel et du traitement endovasculaire de l'artériopathie oblitérante chronique des membres inférieurs.



→ **L. CHICHE, M. MENANT**
Service de Chirurgie Vasculaire,
CHU Pitié-Salpêtrière, PARIS.

Les nombreux progrès thérapeutiques réalisés au cours de ces vingt dernières années permettent maintenant aux praticiens prenant en charge les malades atteints d'artériopathie oblitérante chronique des membres inférieurs (AOMI) de disposer d'un arsenal thérapeutique complet et adapté à un large éventail de situations cliniques. Ces progrès ont autant concerné le traitement médical de la maladie, qui fait l'objet d'un chapitre précédent de ce dossier, que le traitement direct des lésions réalisé soit par voie endovasculaire soit par une chirurgie ouverte.

Nous exposons ici les modalités des procédures de revascularisation chirurgicale conventionnelle ou endovasculaire et leurs indications respectives dans le traitement de l'AOMI. Les procédés palliatifs de traitement de l'AOMI, telle la sympathectomie lombaire chirurgicale conventionnelle ou vidéoscopique ou la stimulation médullaire, ne sont délibérément pas abordés.

Techniques de chirurgie reconstructrice ouverte des lésions occlusives aorto-iliaques et des membres inférieurs

1. Endartériectomie

L'endartériectomie est la technique chirurgicale la plus anciennement pro-

posée pour le traitement des lésions occlusives aorto-iliaques et des membres inférieurs. Elle consiste le plus souvent à ouvrir directement et longitudinalement l'artère pathologique au niveau de la lésion athéroscléreuse et à effectuer l'ablation de la plaque afin de rétablir une lumière artérielle satisfaisante.

Cette technique tient compte de l'organisation en trois couches de la paroi des artères et sur la possibilité de cliver les lésions, à l'aide d'une spatule, en empruntant en général le plan de la limite élastique externe situé au niveau du tiers externe de la média. La résistance des couches externes de la paroi artérielle et leur hémocompatibilité, une fois le séquestre athérosclérose supprimé, permettent d'envisager cette technique sans exposer à une rupture artérielle ou à une thrombose précoce. Un arrêt en pente douce, sans ressaut intimal, de la plaque d'endartériectomie est indispensable pour prévenir la survenue de complications thrombo-emboliques immédiates ou précoces. L'absence de sténose résiduelle après fermeture directe de l'artériotomie est le moyen le plus efficace pour prévenir la survenue d'une resténose à moyen ou à long terme. Pour cette raison, il est préférable de refermer sur un patch d'élargissement prothétique, veineux ou plus rarement artériel, les artériotomies effectuées sur des artères de petit ou de moyen calibre (*fig. 1*).

LE DOSSIER

Artériopathie des membres inférieurs

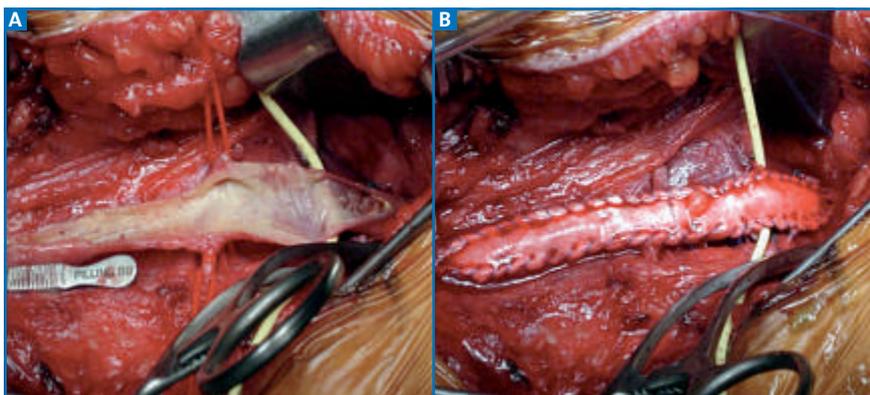


FIG. 1: Aspect opératoire d'une endartériectomie de l'artère fémorale commune (A) avec fermeture de l'artériotomie par une angioplastie prothétique (B).

L'endartériectomie s'adresse le plus souvent à des lésions courtes (3 à 7 cm) qui sont exposées en totalité par une artériotomie centrée sur la lésion. En cas de lésion longue, il est parfois possible d'effectuer une endartériectomie dite semi-ouverte à l'aide d'anneaux ou de sérum sous pression ou une endartériectomie par éversion (retournement).

En pratique courante, les indications anatomiques de l'endartériectomie en cas d'AOMI se limitent le plus fréquemment aux lésions occlusives de l'artère fémorale commune et de ses branches de bifurcation. L'un des intérêts majeurs de la technique à ce niveau est la préservation ou la restauration de précieuses branches collatérales destinées aux organes intra-abdominaux ou

à la distalité du membre en cas d'occlusion fémoro-poplitée sous-jacente. Certaines lésions bourgeonnantes aortiques, iliaques ou poplitées se prêtent également à la technique d'endartériectomie bien que la nécessité d'une dissection extensive des artères lésées, qui expose à des complications spécifiques d'ordre neurovégétatif ou hémorragique, fasse souvent préférer la réalisation de pontages pour ces localisations.

Les résultats anatomiques de l'endartériectomie sont le plus souvent excellents à long terme. Au niveau ilio-fémoral, des taux de perméabilité de 93 % et de 87 % ont été respectivement rapportés à 5 et à 10 ans [1]. Au niveau fémoral, une série récente [2] rapporte un taux de perméabilité primaire à 7 ans de 96 % et une

absence de nécessité de revascularisation homolatérale proximale ou distale complémentaire de 79 % à 7 ans après traitement d'une ischémie d'effort (60 %) ou d'une ischémie critique (40 %).

2. Pontages anatomiques et extra-anatomiques

Les pontages ont pour but de créer une dérivation en dirigeant le sang depuis une zone saine localisée en amont de la lésion athéroscléreuse vers une autre zone saine localisée en aval au niveau d'un territoire concerné par l'ischémie. Les pontages anatomiques suivent le trajet natif des artères. Les pontages extra-anatomiques réalisent une dérivation qui suit un trajet localisé à distance du réseau artériel natif. Dans tous les cas, on nomme et caractérise les pontages par leur axe donneur (origine) et par leur axe receveur (terminaison).

La réalisation d'un pontage implique donc le choix judicieux d'un axe donneur susceptible d'assurer un flux d'amont optimal, d'un axe receveur susceptible de recevoir ce débit artériel sans que les résistances artérielles périphériques ne réalisent un obstacle à même de conduire à la thrombose prématurée du pontage et d'un matériau adapté au calibre et au débit des artères revascularisées. Afin d'assurer un débit suffisant au pontage et en cas de lésions associées à deux étages du réseau artériel, la res-

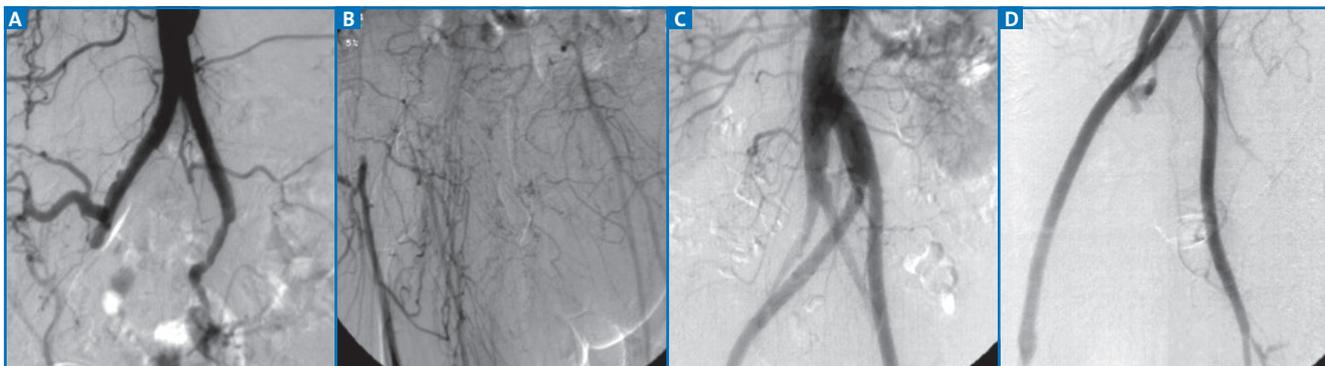


FIG. 2: Occlusion bilatérale des artères iliaques externes (A) avec réinjection des artères fémorales communes par la collatéralité (B), traitée par pontage aorto-bi-fémoral (C, D).

tauration des lésions d'amont s'impose avant ou simultanément au traitement des lésions d'aval. L'évaluation précise du lit d'aval recevant le pontage repose le plus souvent sur les données de l'imagerie (échographie Doppler, artériographie, angio-tomodensitométrie ou angio-RM) et plus rarement sur les constatations de l'exploration opératoire, en particulier en cas de détérioration avancée du réseau artériel jambier.

Les pontages entre l'aorte sous-rénale ou l'artère axillaire et les artères iliaques ou fémorales sont effectués à l'aide de prothèses synthétiques (Dacron ou PTFE) (fig. 2). Ces prothèses peuvent également être utilisées avec des résultats comparables à ceux des veines saphènes autologues lors des pontages fémoro-poplités sus-articulaires. Les pontages infra-inguinaux et franchissant le pli de flexion du genou ont les résultats les plus satisfaisants à moyen et à long termes lorsqu'une veine saphène a été utilisée. Le prélèvement endoscopique de ces greffons veineux saphènes permet actuellement d'en réduire la morbidité loco-régionale et notamment cutanée, en particulier en présence de comorbidités telles que le diabète et l'insuffisance rénale chronique. En l'absence de veine saphène disponible, sont réalisables avec des taux de succès plus aléatoires des pontages utilisant une prothèse seule éventuellement préconformée pour son anastomose distale, un matériau composite (veine + prothèse), une veine superficielle du membre supérieur ou un artifice distal (collier veineux, fistule artério-veineuse) en complément d'une revascularisation prothétique.

Les taux respectifs de perméabilité des pontages aorto-ilio-fémoraux avoisinent 87 % à 10 ans en cas de claudication intermittente et 82 % en cas d'ischémie critique [3]. Les taux de succès des pontages fémoro-poplités sus- et sous-articulaires et des pontages fémoro-jambiers (pontages distaux) sont directement liés à la qualité du lit artériel d'aval et

à l'utilisation d'une veine saphène, inversée, dévalvulée in situ ou transposée-dévalvulée, plutôt qu'une prothèse. Schématiquement, les pontages sous-inguinaux veineux offrent selon les indications (ischémie d'effort ou ischémie critique) des taux de perméabilité allant de 70 % à 80 % à 5 ans et les taux de perméabilité des pontages fémoro-poplités sus articulaires veineux et prothétiques avoisinent respectivement 94 % et 84 % à 5 ans, sans différence statistiquement significative [4].

Les pontages axillo-fémoraux et interfémoraux croisés sont les pontages extra-anatomiques les plus souvent réalisés. Les premiers ont des résultats à long terme souvent médiocres à mettre en balance avec un net bénéfice au plan général chez des malades considérés à haut risque chirurgical et contre-indiqués pour des raisons anatomiques ou générales pour toute autre méthode de revascularisation endovasculaire ou chirurgicale conventionnelle. Le succès tardif des pontages interfémoraux croisés est lié à la qualité de l'axe ilio-fémoral donneur, susceptible d'être améliorée simultanément ou secondairement par une revascularisation endovasculaire. Dans de rares cas anatomiques sélectionnés et chez des malades dont l'état général le permet peuvent être pratiqués avec d'excellents résultats tardifs des pontages extra-anatomiques à partir de l'aorte ascendante ("aorte ventrale"), supra-cœliaque ou thoracique descendante ("aorte dorsale").

Chirurgie reconstructrice des lésions occlusives aorto-iliaques par voie vidéoscopique

Depuis de nombreuses années, les chirurgiens vasculaires ont manifesté un intérêt soutenu pour une approche moins invasive de leur spécialité, comme en témoigne l'essor des techniques endovasculaires. Malgré les difficultés initiales inhérentes à l'exposition

aortique et à la confection d'anastomoses de qualité sur des artères pathologiques, il est devenu possible d'effectuer en routine par voie totalement vidéoscopique des pontages aorto-bifémoraux ou des endartériectomies aorto-iliaques [5]. Cette technique, qui a connu de nombreuses améliorations techniques et qui vise à offrir aux malades une revascularisation aussi efficace à long terme que celles effectuées par voie conventionnelle au prix d'une invasivité minimale, a montré des résultats prometteurs en termes d'efficacité et de sécurité [6]. La complexité des premiers cas traités et la nécessité d'un apprentissage spécifique long et rigoureux en limitent cependant toujours le nombre de partisans.

Traitement endovasculaire de l'AOMI

Les techniques endovasculaires occupent aujourd'hui une place importante dans le traitement de l'AOMI. Pratiquées isolément par de nombreux chirurgiens vasculaires, radiologues ou cardiologues interventionnels, elles sont également complémentaires de la chirurgie ouverte et peuvent y être associées simultanément ou séquentiellement. C'est certainement dans ce domaine que les progrès techniques et les évolutions idéologiques ont été les plus nombreux au cours de la prise en charge des malades atteints d'AOMI. Actuellement, ce traitement reste de manière schématique le traitement de choix en première intention des lésions focalisées pour lesquelles l'alternative chirurgicale serait lourde au regard des comorbidités présentées par les patients. Plusieurs techniques, dont les résultats à long terme restent inégaux, sont actuellement proposées.

1. Angioplastie à ballonnet

L'angioplastie à ballonnet est la technique endovasculaire de base pour le traitement de l'AOMI. Elle consiste

LE DOSSIER

Artériopathie des membres inférieurs

à restaurer un diamètre suffisant à la lumière artérielle grâce à l'inflation d'un ballonnet introduit sur guide par une ponction artérielle à distance (voie fémorale le plus souvent) et positionné au contact de la lésion athéroscléreuse. La procédure, comme toutes les procédures endovasculaires, est effectuée sous contrôle fluoroscopique dans des conditions strictes d'asepsie et de radioprotection, que ce soit au bloc opératoire ou en salle de radiologie ou de cardiologie interventionnelle. Une anesthésie locale au point de ponction est le plus souvent seule nécessaire. Une anesthésie générale ou loco-régionale peut être justifiée en cas de geste chirurgical conventionnel simultané.

2. Angioplastie avec interposition d'une endoprothèse (stent)

Il est fréquent qu'une angioplastie simple donne un résultat imparfait (sténose résiduelle > 50 %) ou s'accompagne d'une dissection de la paroi artérielle qui exposent au risque de thrombose précoce ou de resténose à court, à moyen ou long terme. La mise en place d'une endoprothèse est destinée à compléter ces angioplasties défectueuses mais elle peut être aussi décidée de manière systématique et délibérée en fonction du territoire traité ou de la qualité et de l'aspect initial des lésions (calcifications sévères, recanalisation d'une occlusion complète...) (*fig. 3*).

De nombreux types d'endoprothèses ont été mis sur le marché afin de tenter d'apporter une réponse optimale à chaque situation clinique rencontrée. Il peut s'agir de stents en acier, expansibles sur ballonnet et de langage précis mais dont la force radiale est fonction du diamètre atteint en fin de déploiement, ou de stents auto-expansibles en nitinol (nickel et titane) dont le diamètre et la longueur en fin de langage sont prédéterminés. Ces derniers stents présentant l'avantage d'une meilleure souplesse, aux dépens d'une moindre précision de



FIG. 3 : Occlusion courte de l'artère iliaque primitive droite (A) traitée par recanalisation endoluminale en kissing complétée par la mise en place d'une endoprothèse (B).

langage et d'une force radiale diminuée. Des endoprothèses couvertes, formées par l'assemblage d'un tissu prothétique et d'un treillis métallique, peuvent être utilisées en cas de lésions emboligènes, avec l'inconvénient potentiel d'une occlusion de branches collatérales naissant du segment artériel traité.

3. Progrès techniques et technologiques des procédures endovasculaires

Les limites de l'angioplastie simple à ballonnet ou de l'angioplastie avec interposition prothétique, et en particulier leurs résultats aléatoires voire souvent décevants à moyen et à long termes, ont contribué au développement de nombreux dispositifs ou propositions techniques pour le traitement de l'AOMI.

Certains ballonnets d'angioplastie et stents sont recouverts d'une substance pharmacoactive (antimitotique) destinée à prévenir voire limiter la survenue d'une resténose. Les résultats des études les plus récentes utilisant des endoprothèses pharmacoactives en

position fémorale superficielle semblent prometteurs. Des ballonnets d'angioplastie ont pu être munis de quatre micro-lames de bistouri (*cutting balloon*) destinées à faire céder les plaques les plus fibreuses habituellement résistantes à l'angioplastie simple. D'autres dispositifs (lasers, guides rotatifs...) sont dédiés au traitement de lésions longues, totalement occlusives, irrégulières ou très calcifiées. Le matériel athérosclérotique protubérant peut également être soumis à une athérectomie mécanique ou au laser. Les résultats de toutes ces méthodes alternatives restent néanmoins inconstants.

L'angioplastie sous-intimale est sans conteste l'évolution la plus marquante dans le domaine de l'angioplastie fémoro-jambière au cours de ces dernières années (*fig. 4*). Utilisée pour les lésions réputées inaccessibles à l'angioplastie simple, cette technique vise à rediriger le flux artériel vers un chenal sous-intimal créé par angioplastie et remis en communication avec la lumière artérielle native une fois la lésion franchie. Cette technique a per-



FIG. 4 : Déroulement d'une recanalisation sous-intimale d'une occlusion longue de l'artère fémorale superficielle (technique de Bolia).

mis d'obtenir des résultats satisfaisants, au moins à court terme et permettant alors à un trouble trophique de cicatriser, chez de nombreux malades souvent diabétiques et jugés inaccessibles aux techniques habituelles. Bien qu'ayant des résultats à long terme moins spectaculaires, cette technique permet d'étendre les indications des méthodes endovasculaires et d'en améliorer à court terme les résultats dans certains cas lésionnels sélectionnés.

Depuis de nombreuses années, la littérature regorge de séries de malades traités d'une AOMI par voie endovasculaire, aux résultats trop hétérogènes pour pouvoir être rapportés brièvement ici et dont le point commun reste malheureusement souvent une dégradation anatomique à moyen ou à long terme. Schématiquement, les lésions les plus courtes, concentriques, d'artères de gros calibres (artères iliaques primitives) et à bon lit d'aval, sont celles ayant les taux de succès techniques et de perméabilité les plus élevés [7]. Les résultats anatomiques précoces et à distance en cas de lésion longue ou de recanalisation d'occlusion complète sont les plus défavorables. L'apport des nouvelles technologies sur les résultats tardifs des procédures endovasculaires en cas d'ischémie d'effort ou d'ischémie critique reste en cours d'évaluation. Une estimation précise du coût final de ces techniques, intégrant celui du

matériel, de procédures et de séjours hospitaliers souvent courts mais itératifs et celui du suivi rigoureux indispensable au dépistage et au traitement des dégradations anatomiques secondaires manque encore à ce jour.

Indications des traitements chirurgicaux et endovasculaires de l'AOMI

Le traitement médical de l'AOMI trouve sa place chez tous les malades, quel que soit le stade atteint. En cas d'ischémie d'effort isolée (stade II de Leriche et Fontaine, claudication intermittente) se discute une revascularisation après 3 à 6 mois de rééducation à la marche et de traitement médical bien conduits. Les patients parvenus au stade d'ischémie critique (stades III et IV, douleurs de décubitus et troubles trophiques) relèvent d'une revascularisation de première intention sous peine de les exposer à une menace d'amputation majeure.

En marge de ces considérations cliniques, différentes recommandations incluant

TASC	Lésion	Revascularisation
TASC A	<ul style="list-style-type: none"> – Sténose(s) unilatérales ou bilatérales de l'artère iliaque primitive. – Sténose unilatérale ou bilatérale de l'artère iliaque externe. 	Le traitement endovasculaire est le traitement de choix.
TASC B	<ul style="list-style-type: none"> – Sténose \leq 3 cm de l'aorte sous-rénale. – Occlusion unilatérale de l'iliaque primitive. – Sténoses(s) unilatérale(s) totalisant 3 à 10 cm, concernant l'iliaque externe mais ne concernant pas la fémorale commune. – Occlusion unilatérale de l'iliaque externe ne concernant ni les iliaques internes ni la fémorale commune. 	Il n'existe pas de consensus mais le traitement endovasculaire tend à être préféré.
TASC C	<ul style="list-style-type: none"> – Occlusion bilatérale de l'iliaque primitive. – Sténose(s) bilatérale(s) totalisant 3 à 10 cm concernant l'iliaque externe mais ne concernant pas la fémorale commune. – Sténose étendue de l'iliaque externe étendue à la fémorale commune. – Occlusion unilatérale de l'iliaque externe concernant l'iliaque interne et/ou la fémorale commune. – Occlusion unilatérale calcifiée de l'iliaque externe 	Il n'existe pas de consensus mais le traitement chirurgical tend à être préféré.
TASC D	<ul style="list-style-type: none"> – Occlusion de l'aorte sous-rénale. – Atteinte diffuse de l'aorte et des deux axes iliaques. – Sténoses multiples unilatérales concernant l'iliaque primitive, l'iliaque externe et la fémorale commune. – Occlusion unilatérale de tout l'axe iliaque. – Occlusion bilatérale des iliaques externes. – Atteinte occlusive aorto-iliaque associée à un anévrysme de l'aorte ou à toute autre lésion nécessitant un abord chirurgical. 	Le traitement chirurgical est le traitement de choix.

TABEAU I : Recommandations TASC II [8] en cas de lésions aorto-iliaques.

LE DOSSIER

Artériopathie des membres inférieurs

TASC	Lésion	Revascularisation
TASC A	– Sténose unique ≤ 10 cm. – Occlusion unique ≤ 5 cm.	Le traitement endovasculaire est le traitement de choix.
TASC B	– Lésions multiples (sténoses ou occlusions) ≤ 5 cm chacune. – Sténose ou occlusion unique ≤ 15 cm ne touchant pas la poplitée sous-articulaire. – Occlusion calcifiée ≤ 5 cm. – Sténose poplitée unique. – Lésion(s) unique(s) ou multiple(s) avec absence de lit d'aval jambier.	Il n'existe pas de consensus mais le traitement endovasculaire tend à être préféré.
TASC C	– Lésions multiples (sténoses ou occlusions) > 15 cm au total. – Toute lésion récidivante après deux procédures endovasculaires.	Il n'existe pas de consensus mais le traitement chirurgical tend à être préféré.
TASC D	– Occlusion complète de la fémorale commune et/ou de la fémorale superficielle. – Occlusion complète de la poplitée et du trépid jambier.	Le traitement chirurgical est le traitement de choix.

TABLEAU II : Recommandations TASC II [8] en cas de lésions fémoro-poplitées.

<p>>>> Lésions aorto-iliaques</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Lorsqu'une revascularisation est indiquée, un traitement endovasculaire premier est recommandé en cas de lésion aorto-iliaque TASC A-B-C. ● Une approche endovasculaire première peut être envisagée en cas de lésion aorto-iliaque TASC D chez des patients ayant de lourdes comorbidités, dans des équipes expérimentées. ● Le stenting primaire est préférable au stenting sélectif en cas de lésion aorto-iliaque. <p>>>> Lésions fémoro-poplitées</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Lorsqu'une revascularisation est indiquée, un traitement endovasculaire premier est recommandé en cas de lésion fémoro-poplitée TASC A-B-C. ● Un stenting primaire doit être envisagé en cas de lésions fémoro-poplitées TASC B. ● Une approche endovasculaire première peut également être envisagée en cas de lésion TASC D chez des patients ayant de lourdes comorbidités lorsqu'un praticien interventionnel expérimenté est disponible. ● Une approche endovasculaire première doit être envisagée lorsqu'une revascularisation sous-poplitée est nécessaire. ● L'angioplastie est la technique de choix en cas de lésions sous-poplitée et la mise en place d'un stent doit être réservée aux cas où le résultat de l'angioplastie reste insuffisant. ● La veine saphène autologue est le matériau de choix lorsqu'une revascularisation chirurgicale sous-inguinale est envisagée. ● En situation de sauvetage de membre, une revascularisation est indiquée chaque fois que possible. ● Le traitement endovasculaire est l'option de premier choix lorsqu'elle est techniquement réalisable.

TABLEAU III : Recommandations de l'ESC [9].

les plus suivies qui émanent du TASC (*Trans-Atlantic Society Consensus*) [8] et les plus récentes émanant de l'ESC (*European Society of Cardiology*) [9] reposent uniquement sur des critères

lésionnels. Ces recommandations, résumées dans les **tableaux I à III**, offrent malgré l'absence relative de données évaluant ses résultats à long terme une large place au traitement endovasculaire

de l'AOMI. A notre sens, elles doivent être adaptées à l'état général et à la morphologie des lésions de chaque patient ainsi qu'à l'expérience personnelle des praticiens prenant en charge ces patients. En particulier, les recommandations récentes de l'ESC qui favorisent le traitement endovasculaire de lésions de plus en plus étendues mais qui reposent sur des bases factuelles scientifiques limitées (recommandations de grade moyen ou bas le plus souvent) doivent de ce fait être considérées par le praticien avec beaucoup de circonspection.

Bibliographie

1. MELLIERE D, BLANCAS AE, DESGRANGES P *et al.* The underestimated advantages of iliofemoral endarterectomy. *Ann Vasc Surg*, 2000; 14: 343-349.
2. BALLOTTA E, GRUPPO M, MAZZALAI F *et al.* Common femoral artery endarterectomy for occlusive disease: an 8-year single-center prospective study. *Surgery*, 2010; 147: 268-274.
3. DE VRIES SO, HUNINCK MG. Results of aortic bifurcation grafts for aorto-occlusive disease: a meta-analysis. *J Vasc Surg*, 1997; 26: 658-669.
4. BALLOTTA E, RENON L, TOFFANO M *et al.* Prospective randomized study on bilateral above knee revascularization: polytetrafluoroethylene graft versus reversed saphenous vein. *J Vasc Surg*, 2003; 38: 1051-1055.
5. CHICHE L, WARNIER DE WAILLY G, JAVERLIAT I *et al.* Chirurgie des lésions occlusives aorto-iliaques sous coelioscopie. In: Kieffer E, Chiche L (eds), *Techniques Modernes en Chirurgie Vasculaire*, Paris, AERCV, 2007, 49-65.
6. COGGIA M, JAVERLIAT I, DI CENTA I *et al.* Total laparoscopic bypass for aortoiliac occlusive disease: 93-case experience. *J Vasc Surg*, 2004; 40: 899-906.
7. ACC/AHA. Practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal mesenteric and abdominal aortic). *Circulation*, 2005; 475: 521-534.
8. NORGREN L, HIATT WR, DORMANDY JA *et al.* On behalf of the TASC II Working Group Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2007; 33 (suppl I): S1-S75.
9. The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. *Eur Heart J*, doi:10.1093/eurheartj/ehr211.

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

LE DOSSIER**Artériopathie des membres inférieurs****EN PRATIQUE, ON RETIENDRA****Epidémiologie et intérêt clinique de l'IPS dans l'AOMI**

- ↳ L'IPS présente un double intérêt : c'est la première étape d'exploration paraclinique en cas de suspicion d'AOMI, mais il peut être aussi utilisé chez le sujet asymptomatique en tant que marqueur de risque cardiovasculaire.
- ↳ La prévalence de l'AOMI définie par un IPS < 0,90 augmente avec l'âge : plus de 15 % de la population est affectée après 65 ans.
- ↳ En cas d'épreuve de marche : test positif si baisse de pression de cheville > 30 mmHg et/ou baisse d'IPS > 20 %.
- ↳ L'IPS seul ne suffit pas pour surveiller à long terme un artériopathe revascularisé.
- ↳ Une baisse de plus de 0,15 d'IPS dans le temps révèle une progression de la maladie.

Exploration non invasive dans l'AOMI

- ↳ Les méthodes d'imagerie non invasives ont supplanté l'artériographie au stade du bilan lésionnel.
- ↳ Echo-Doppler, angioscanner et angiographie par résonance magnétique sont recommandés de manière identique.
- ↳ C'est l'habitude du centre concerné qui va souvent dicter le recours préférentiel à l'une ou l'autre de ces méthodes.
- ↳ La clinique et l'évaluation fonctionnelle doivent toujours être associées à l'imagerie pour le choix de la meilleure stratégie thérapeutique.

Traitement médical de l'artérite oblitérante des membres inférieurs

- ↳ L'AOMI est une maladie fréquente qui touche 2 à 3 % des hommes et 1 à 2 % des femmes de plus de 60 ans.
- ↳ Elle constitue, à l'instar de l'infarctus du myocarde et de l'AVC, une manifestation clinique de l'athérombose.
- ↳ Elle doit bénéficier de la trithérapie par antiagrégant plaquettaire, inhibiteur de l'enzyme de conversion et statines, qui a prouvé son efficacité sur la morbi-mortalité cardiovasculaire chez ces patients.
- ↳ La prise en charge globale permettant une amélioration de la qualité de vie doit passer par le traitement des facteurs de risques (arrêt du tabac ++++).

Traitements chirurgical et endovasculaire de l'AOMI

- ↳ Le traitement chirurgical et le traitement endovasculaire sont deux options thérapeutiques de l'AOMI qui doivent être maîtrisées dans leurs indications et dans leurs modalités de réalisation.
- ↳ Ces modalités thérapeutiques sont complémentaires et ne doivent pas être opposées l'une à l'autre afin d'assurer un traitement optimal adapté à chaque patient.
- ↳ L'évolution technologique en matière de traitement endovasculaire est considérable mais ne s'accompagne pas à ce jour d'une amélioration drastique des résultats à long terme de ces procédures.
- ↳ La chirurgie aortique vidéoscopique représente l'évolution technique majeure du traitement chirurgical conventionnel au cours de ces 15 dernières années, mais sa diffusion reste limitée.
- ↳ Les recommandations récentes de l'ESC, qui favorisent le traitement endovasculaire de lésions de plus en plus étendues, reposent sur des bases factuelles scientifiques limitées et doivent de ce fait, pour certaines d'entre elles, être considérées avec circonspection.

REVUES GÉNÉRALES

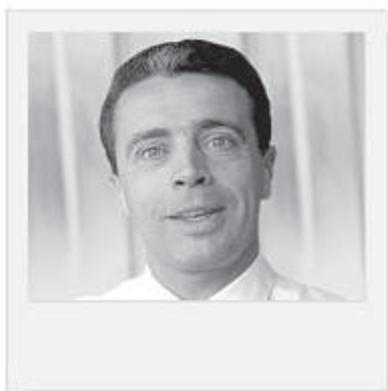
Insuffisance cardiaque

Le bon usage des peptides natriurétiques de type B en ville

RÉSUMÉ : Les peptides natriurétiques de type B, marqueurs biologiques facilement accessibles en pratique de ville, possèdent quatre missions au cours de l'insuffisance cardiaque :

- améliorer le diagnostic et, si leur utilisation est intégrée à l'algorithme décisionnel devant une dyspnée aiguë, ils peuvent également être utiles au diagnostic d'insuffisance cardiaque chronique ;
- fixer le pronostic et chez les patients ambulatoires, avec la mesure de la consommation en oxygène, ils représentent un marqueur puissant de prédiction du risque d'événements cardiovasculaires ;
- participer au suivi et tout patient insuffisant cardiaque devrait avoir un dosage de BNP de référence, son suivi permettant d'identifier les patients à risque nécessitant de réviser la stratégie thérapeutique ;
- aider à une optimisation du traitement, en incitant à modifier les doses des médicaments à visée neurohormonale si elles ne sont pas aux posologies cibles recommandées et en participant à l'ajustement des doses de diurétiques.

Ainsi, à condition d'être confrontés à la clinique et de garder à l'esprit leurs limites, ils constituent un guide utile dans la prise en charge des patients insuffisants cardiaques.



→ **M. GALINIER, M. BERRY,
C. DELMAS, P. FOURNIER**
Fédération des Services
de Cardiologie,
CHU Toulouse-Rangueil,
TOULOUSE.

La place des peptides natriurétiques de type B reste débattue au cours de l'insuffisance cardiaque chronique alors que leur utilisation est recommandée pour le diagnostic de l'insuffisance cardiaque aiguë, avec des valeurs seuils clairement déterminées [1]. Or posséder un marqueur biologique fiable, facilement accessible comme le sont les peptides natriurétiques, pour améliorer le diagnostic de l'insuffisance cardiaque chronique, aider à en fixer le pronostic, participer au suivi ambulatoire et guider son traitement serait d'un intérêt majeur en pratique de ville.

Le choix entre dosage du BNP ou du NT-proBNP, qui sont sécrétés par les cardiomyocytes de manière équimoléculaire, dépend le plus souvent du laboratoire où l'analyse est réalisée. Si le BNP, qui seul possède l'activité hormonale et dont la demi-vie est plus courte, est

un marqueur intrahospitalier de grande valeur, la stabilité du NT-proBNP et sa reproductibilité d'un laboratoire à l'autre grâce à l'utilisation des mêmes anticorps de capture au cours des dosages immunologiques en font le peptide natriurétique de choix en ville [2].

[Améliorer le diagnostic

La recherche d'une dysfonction ventriculaire gauche systolique à l'aide de biomarqueurs sanguins peut se concevoir chez des sujets asymptomatiques à risque dans le cadre d'un dépistage systématique mais, bien que dans la population générale une concentration plasmatique de NT-proBNP élevée > 87,5 pg/mL soit associée à une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires [3], en raison d'une sensibilité (26 à 98 %) et d'une spécificité (44 à 88 %)

très variables d'une étude à une l'autre, les peptides natriurétiques ne sont pas utilisables dans cette indication [4].

Le diagnostic d'insuffisance cardiaque chronique, rendu difficile par la présence fréquente de comorbidités comme la bronchopneumopathie chronique obstructive et l'âge avancé des patients, est facilité par le dosage des peptides natriurétiques dont l'accessibilité en ambulatoire est supérieure à celle des autres examens complémentaires. Chez des patients symptomatiques suspects d'insuffisance cardiaque, deux études concordantes retrouvent une excellente valeur prédictive négative d'un seuil de NT-proBNP < 125 pg/mL pour éliminer une dysfonction ventriculaire gauche systolique (97 %), mais avec une valeur prédictive positive nettement moins performante [5, 6]. Néanmoins, une étude réalisée à Copenhague chez 5 875 patients suspects d'insuffisance cardiaque chronique, d'âge moyen 73 ans, où une augmentation de 30 % du NT-proBNP est associée à une majoration du risque de mortalité de 8 % chez l'homme et de 12 % chez la femme, retrouve une valeur pronostique seuil de NT-proBNP plus élevée > 200 pg/mL [7].

L'utilisation de valeurs seuils tenant compte de l'âge des patients, comme dans l'insuffisance cardiaque aiguë, pourrait être plus pertinente. En effet, une méta-analyse de 10 études, ayant inclus 5 508 patients symptomatiques, montre que la valeur diagnostique d'une dysfonction ventriculaire gauche systolique (FE ≤ 40 %) du NT-proBNP, si elle n'est pas influencée par le sexe, varie en fonction de l'âge des sujets, excellente chez les plus jeunes, moins bonne chez les plus âgés [8]. Les auteurs proposent logiquement d'utiliser des seuils diagnostiques de NT-proBNP tenant compte de l'âge, < 50 ans : 50 pg/mL, 50-75 ans : 75 pg/mL, ≥ 75 ans : 250 pg/mL, ce qui permet, en gardant une excellente valeur prédictive négative (99,7 à 92,4), d'améliorer sensiblement la valeur prédictive positive

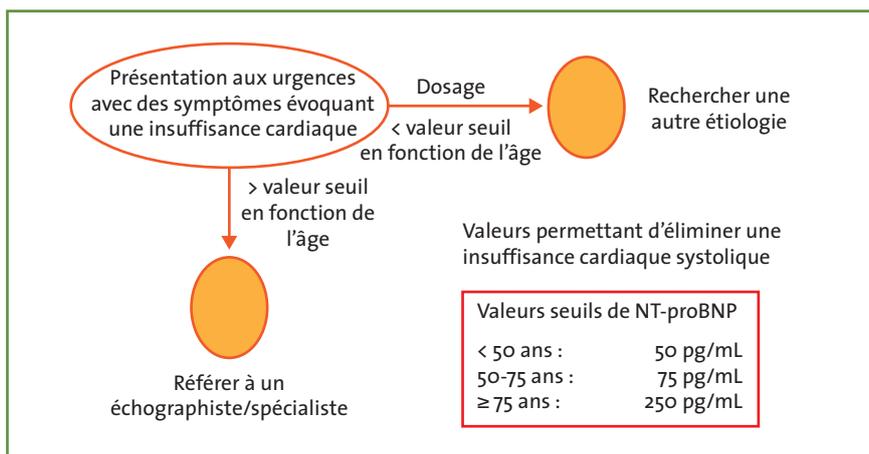


FIG. 1: Algorithme d'utilisation des peptides natriurétiques de type B devant une dyspnée chronique (indication actuellement non validée). Eur Heart J, 2010 ; 1881-1889.

(57,2 à 53,7). Ainsi, devant un patient dyspnéique, la simple détermination des concentrations de NT-proBNP permet, si elle est inférieure à ces seuils, d'éliminer une insuffisance cardiaque systolique, et dans le cas contraire de conduire à la réalisation d'un échocardiographie (fig. 1).

La valeur diagnostique des peptides natriurétiques devant une dyspnée aiguë de cause indéterminée est clairement établie et son utilisation intégrée dans cette situation clinique dans l'algorithme décisionnel de la Société

Européenne de Cardiologie [1]. Elle réside essentiellement dans sa forte valeur prédictive négative, un taux de BNP < 100 ou de NT-proBNP < 300 pg/mL éliminant le diagnostic d'insuffisance cardiaque, sauf en cas d'œdème pulmonaire "flash". Alors qu'un taux de BNP > 400 ou de NT-proBNP > 2 000 pg/mL rend très probable le diagnostic d'insuffisance cardiaque (fig. 2). Entre ces valeurs seuils, il existe une zone intermédiaire dite zone grise, où le dosage des peptides natriurétiques, bien que possédant une valeur pronostique, reste

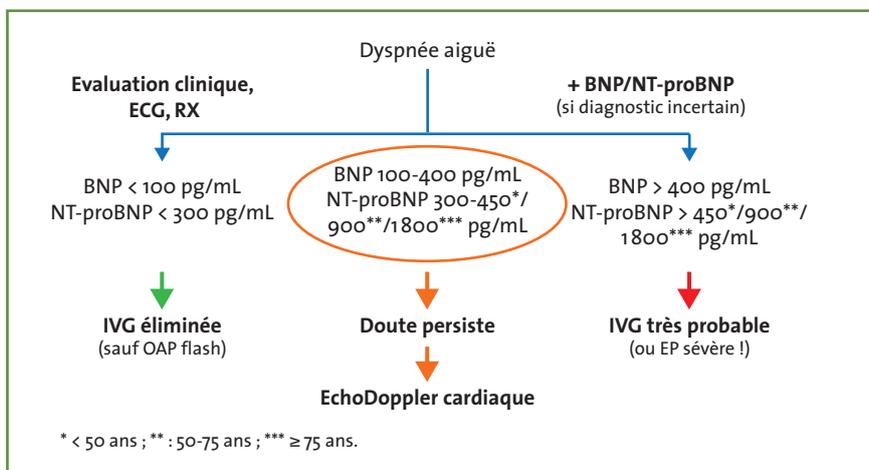


FIG. 2: Algorithme d'utilisation des peptides natriurétiques de type B devant une dyspnée aiguë. Eur Heart J, 2008 ; 29 : 2388-2442.

REVUES GÉNÉRALES

Insuffisance cardiaque

insuffisamment contributif, rendant nécessaire la réalisation d'une échocardiographie pour affiner le diagnostic. Les limites des peptides natriurétiques dans le diagnostic de l'insuffisance cardiaque sont clairement identifiées, leurs taux s'élèvent avec l'âge, en cas d'insuffisance rénale ou de fibrillation atriale alors qu'ils sont plus bas chez les patients obèses.

Fixer le pronostic

Fixer le pronostic d'un patient insuffisant cardiaque, dont vont dépendre en partie les mesures thérapeutiques à lui proposer, reste une étape difficile. Chez les patients ambulatoires, les taux des peptides natriurétiques constituent un marqueur pronostic puissant dans la prédiction des événements cardiovasculaires, leur concentration dépendant à la fois des pressions de remplissage ventriculaire et des anomalies structurales cardiaques. Au cours de l'insuffisance cardiaque chronique, les valeurs seuils de BNP et de NT-proBNP semblent être respectivement de 125 et 1000 pg/mL [9-11]. Néanmoins, le moment le plus opportun pour mesurer la concentration des peptides natriurétiques après une hospitalisation pour décompensation d'une insuffisance cardiaque systolique reste débattu. En effet, par rapport à la valeur de base, les variations des peptides natriurétiques après optimisation

du traitement ont une valeur pronostique. Les patients dont les taux initialement élevés le restent ainsi que ceux dont les taux initialement bas s'élèvent ont un risque de mortalité plus élevé, respectivement de 88 et 70 % [12].

Cependant, plus que les variations des concentrations de peptides natriurétiques, c'est la concentration des peptides natriurétiques obtenue après optimisation du traitement qui semble avoir la meilleure valeur pronostique [13]. De plus, les variations des concentrations de peptides natriurétiques ne sont significatives qu'au-delà de 30 % du fait de l'importante variabilité intra-individuelle de ce marqueur. Ainsi, quelques semaines après une décompensation, quand le patient est stabilisé, sous traitement neuro-hormonal optimal, à son "poids sec", il est pertinent de contrôler la concentration des peptides natriurétiques qui constituera la valeur de référence pour le suivi, servant de comparateur en cas d'événement aigu.

Optimiser et suivre le traitement

L'optimisation du traitement de l'insuffisance cardiaque grâce au suivi des peptides natriurétiques constitue un nouveau challenge. En effet, fort de ces données, il semblerait logique d'utiliser les valeurs des concentrations plasma-

tiques des peptides natriurétiques pour guider le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique. Néanmoins, les résultats des différentes études réalisées sur ce sujet restent divergents (**fig. 3, tableau I**) et leur analyse souligne l'importance de trois paramètres : la concentration ciblée des peptides, l'âge des patients et la valeur de leur fraction d'éjection.

Les valeurs des peptides natriurétiques atteintes dans les 15 premiers jours après une hospitalisation sont trop élevées pour servir de guide au traitement et il semble préférable d'utiliser une valeur cible prédéterminée qui pourrait être pour le BNP < 125 pg/mL et pour le NT-proBNP < 1000 pg/mL [14]. Après 75 ans, l'analyse des données des études TIME-CHF et BATTLESCARRED suggère que l'utilisation des peptides natriurétiques pour guider le traitement n'a plus d'intérêt. De plus, leur utilisation semble plus pertinente dans l'insuffisance cardiaque systolique que dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. En tenant compte de ces limites, leur utilisation comme guide du traitement semble utile puisque dans la méta-analyse de 6 études contrôlées, portant sur 1627 patients, elle est associée à une diminution de 31 % de la mortalité [15, 16].

Il reste cependant à déterminer quelles sont les modifications thérapeutiques qui devraient être fondées sur les valeurs

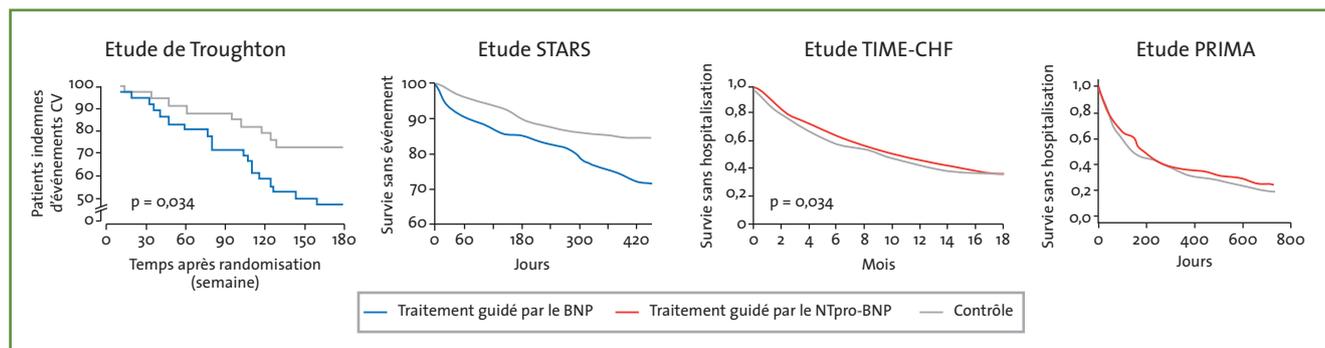


FIG. 3 : Résultats des principaux travaux s'étant intéressés à l'utilisation des peptides natriurétiques de type B comme guide du traitement de l'insuffisance cardiaque chronique.

	Valeur cible	Résultats
Valeur cible unique		
Troughton (2000) n = 69 pts, âge moyen : 68 ans	NT-proBNP < 736 pg/mL	↓ décès et hospitalisations pour IC
STARS (2007) n = 220 pts, âge moyen : 66 ans	BNP < 100 pg/mL	↓ décès et hospitalisations pour IC
TIME-CHF (2009) n = 499 pts, âge moyen : 77 ans	Population totale < 75 ans : NT-proBNP < 400 pg/mL ≥ 75 ans : NT-proBNP < 800 pg/mL	Survie sans hospitalisation : NS RR: 0,70 (IC 95 % : 0,49-1,01; p = 0,05) RR: 1,10 (IC 95 % : 0,82-1,47; NS)
BATTLESCARRED (2010) n = 364 pts, âge moyen : 76 ans	NT-proBNP < 1300 pg/mL ≤ 75 ans > 75 ans	Mortalité : NS ↓ mortalité (15,5 vs 31 % à 3 ans, p < 0,05) NS
PROTECT (2010) n = 151 pts, FE < 40 %	NT-proBNP < 1000 pg/mL	↓ événements CV ↓ hospitalisation pour IC
Valeur cible individualisée		
PRIMA n = 345 pts, âge moyen : 72 ans	NT-proBNP sortie/J15 (≤ 2492 pg/mL) Cibles atteintes ≥ 75 % des visites (58 % des patients)	Survie sans hospitalisation : NS ↓ mortalité, p < 0,01

TABLEAU I : Résultats des travaux s'étant intéressés à l'utilisation des peptides natriurétiques de type B comme un guide du traitement de l'insuffisance cardiaque chronique.

des taux de peptides natriurétiques. En effet, s'il paraît logique de modifier les doses de diurétiques proximaux en fonction de ces concentrations qui sont directement reliées au niveau des pressions intraventriculaires, les posologies des traitements à visée neurohormonale de l'insuffisance cardiaque – IEC, ARA2, bêtabloquants, anti-aldostérones – doivent obéir aux recommandations internationales. Cependant, il paraît évident à l'analyse de la majorité des études que les concentrations des peptides natriurétiques ont un impact sur ces derniers traitements, peut-être simplement en stimulant la conscience médicale de chaque prescripteur ! Ainsi, de manière pragmatique, il semble légitime de recommander de surveiller les concentrations des peptides natriurétiques tous les mois en phase d'optimisation du traitement chez les patients d'âge ≤ 75 ans présentant une insuffisance cardiaque systolique après une décompensation, après s'être assuré que les doses des

médicaments à action neurohormonale soient le plus proches possible des doses cibles recommandées, afin d'adapter la posologie des diurétiques pour obte-

nir un taux de BNP < 125 pg/mL ou de NT-proBNP < 1000 pg/mL, puis tous les 3 mois quand le patient est stabilisé et en zone cible, dosage associé à celui de la créatininémie, de la kaliémie et de la natrémie.

Le coût de ces dosages sera largement amorti par la prévention des décompensations cardiaques, qui en entraînant une hospitalisation sont à l'origine de 80 % des dépenses de santé liées à l'insuffisance cardiaque et surtout restent grevées d'un mauvais pronostic avec un taux de mortalité hospitalière de près de 10 %.

Conclusion

Ainsi, grâce à leurs quatre missions, améliorer le diagnostic, fixer le pronostic, participer au suivi et aider à une optimisation du traitement, les peptides natriurétiques de type B constituent en pratique de ville un guide utile tout au long de la vie agitée des patients insuffisants cardiaques à condition d'être toujours confrontés à la clinique, permettant d'identifier les sujets à risque, amenant à réviser leur stratégie thérapeutique (fig. 4).

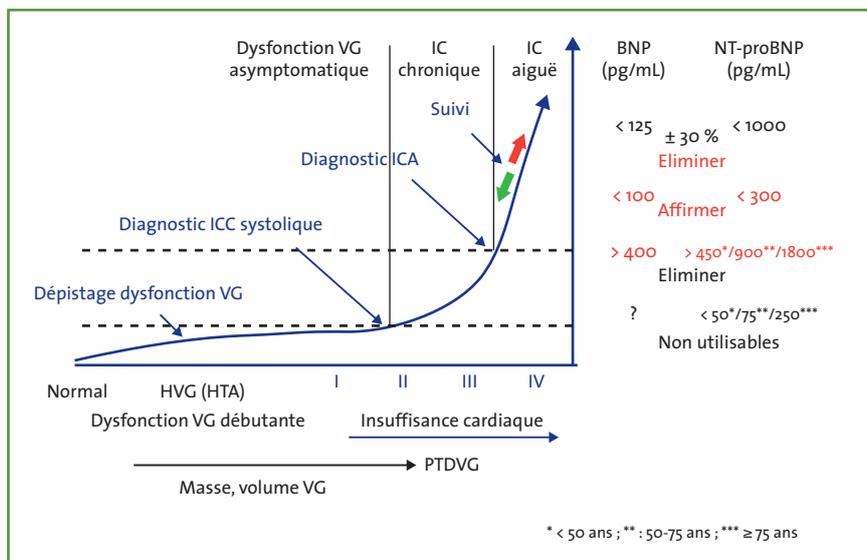


FIG. 4 : Place des peptides natriurétiques de type B au cours de l'insuffisance cardiaque : valeurs de références.

REVUES GÉNÉRALES

Insuffisance cardiaque

Bibliographie

1. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2008; 29: 2388-2442.
2. JOURDAIN P, LEFEVRE G, ODDOZE C *et al.* NT-proBNP en pratique: "De la biologie à la clinique" (NT-proBNP in practice: from chemistry to medicine). *Ann Cardiol Angeiol*, 2009; 58: 165-179.
3. LINSSEN GC, BAKKER SJ, VOORS AA *et al.* N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is an independent predictor of cardiovascular morbidity and mortality in the general population. *Eur Heart J*, 2010; 31: 120-127.
4. HILL SA, BALION CM, SANTAGUIDA P *et al.* Evidence for the use of B-type natriuretic peptides for screening asymptomatic populations and for diagnosis in primary care. *Clin Biochem*, 2008; 41: 240-249.
5. ZAPHIRIOU A, ROBB S, MURRAY-THOMAS T *et al.* The diagnosis accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail*, 2005; 11: 537-541.
6. GUSTAFSSON F, STEENSGAARD-HANSEN F, BÅDSKJÆR J *et al.* Diagnostic and prognostic performance of N-Terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure. *J Cardiac Fail*, 2005; 11: S15-S20.
7. ROSENBERG J, SCHOU M, GUSTAFSSON F *et al.* Prognostic threshold levels of NT-proBNP testing in primary care. *Eur Heart J*, 2009; 30: 66-73.
8. HILLDEBRANDT P, COLLINSON PO, DOUGHTY RN *et al.* Age-dependent values of N-Terminal pro-B-type natriuretic peptide are superior to a single cut-point for ruling out suspected systolic dysfunction in primary care. *Eur Heart J*, 2010; 31: 1881-1889.
9. MASSON S, LATINI R, ANAND IS *et al.* Direct comparison of B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and Amino-Terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the

POINTS FORTS

- Devant une dyspnée aiguë de cause indéterminée, un taux de BNP < 100 ou de NT-proBNP < 300 pg/mL élimine le diagnostic d'insuffisance cardiaque alors qu'un taux de BNP > 400 ou de NT-proBNP > 2 000 pg/mL rend très probable ce diagnostic. Entre ces différents seuils une échocardiographie doit être réalisée pour affiner le diagnostic.
- Devant une dyspnée chronique, un taux de Nt-proBNP < 50 pg/mL avant 50 ans, < 75 pg/mL avant 75 ans ou < 250 pg/mL après 75 ans élimine une insuffisance cardiaque systolique alors que des valeurs supérieures à ces seuils doivent conduire à la réalisation d'une échocardiographie.
- Les valeurs seuils pronostiques des peptides natriurétiques au cours de l'insuffisance cardiaque chronique sont de 125 pour le BNP et de 1 000 pour le NT-proBNP.
- L'utilisation de ces derniers seuils pour aider à une optimisation du traitement de l'insuffisance cardiaque systolique semble utile chez les patients d'âge ≤ 75 ans.

- Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) Data. *Clin Chem*, 2006; 52: 1528-1538.
10. JANUZZI JL JR, CAMARGO CA, ANWARUDDIN S *et al.* The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol*, 2005; 95: 948-954.
 11. REHMAN SU, MARTINEZ-RUMAOR A, MUELLER T *et al.* Independent and incremental prognostic value of multimarker testing in acute dyspnea: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency department (PRIDE) study. *Clin Chim Acta*, 2008; 392: 41-45.
 12. MASSON S, LATINI R, ANAND IS *et al.* Prognostic value of changes in N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52: 997-1003.
 13. KUBAN M, GOODE KM, LANSKA V *et al.* The prognostic value of repeated measurement of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail*, 2009; 11: 367-377.

14. BHARDWAJ A, REHMAN S, MOHAMMED A *et al.* Design and methods of the Pro-B Type Natriuretic Peptide Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) Study. *Am Heart J*, 2010; 159: 532-538.
15. PORAPAKKHAM PR, PORAPAKKHAM PO, ZIMMET H *et al.* B-Type Natriuretic Peptide guided heart failure therapy. A meta-analysis. *Arch Intern Med*, 2010; 170: 507-514.
16. FELKER GM, HASSELBLAD V, HERNANDEZ AF *et al.* Biomarker-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J*, 2009; 158: 422-430.

Conflits d'intérêts: l'auteur a déclaré faire partie des conseils scientifiques des laboratoires Roche-diagnostic.

REVUES GÉNÉRALES

Hypertension artérielle

Inobservance et inertie clinique : deux obstacles majeurs à la prise en charge de l'hypertension artérielle

RÉSUMÉ : Malgré de considérables progrès dans la prise en charge de l'HTA, près de 50 % des sujets hypertendus ne sont pas contrôlés. Les facteurs comportementaux liés au patient (inobservance thérapeutique) et au médecin (inertie clinique) jouent un rôle essentiel dans ce phénomène.

L'observance thérapeutique se définit comme la bonne concordance entre les prescriptions du médecin et le comportement du patient. Sa fréquence est évaluée entre 63 et 91 % au cours de l'HTA.

L'inertie clinique correspond à l'absence d'intensification du traitement anti-hypertenseur par le médecin malgré l'absence de contrôle tensionnel. Elle concernerait plus de 80 % des consultations.

Il est probable que ces deux comportements ne soient pas indépendants mais influencés par la relation médecin/malade. Les principaux déterminants de l'inobservance et de l'inertie sont détaillés ici, et quelques moyens de lutte sont proposés. En raison de leurs conséquences sévères sur la morbi-mortalité des sujets hypertendus, leur recherche par le médecin doit devenir systématique lors de chaque consultation.



→ **S. LE JEUNE, J.J. MOURAD**
Service de Médecine Interne et
Hypertension Artérielle,
Hôpital Avicenne, BOBIGNY.

L'hypertension artérielle (HTA) constitue l'un des principaux facteurs du risque cardiovasculaire. Sa prévalence, très élevée, était estimée globalement à 26,4 % dans la population adulte mondiale en 2010 [1]. En France, l'étude FLASHS 2010 évaluait à 11,2 millions le nombre de sujets hypertendus traités de plus de 35 ans [2]. Malgré de considérables progrès dans la prise en charge de l'HTA – citons la croissance exponentielle du panel des traitements médicamenteux disponibles et les efforts de diffusion des recommandations par les sociétés savantes – une forte proportion de sujets hypertendus ont une HTA encore non contrôlée. Plus de 52 % des sujets hypertendus traités présentaient ainsi des pressions artérielles (PA) supérieures à 140/90 mmHg dans l'étude américaine NHANES (*National Health And Nutrition Examination Surveys*) entre 2005 et 2008 [3].

En France, l'étude ENNS (Etude Nationale Nutrition Santé) 2006-2007 évaluait sur la même période la prévalence du contrôle tensionnel à 50,9 % [4]. Ces données s'opposent aux résultats de grands essais thérapeutiques tels que l'étude ALLHAT (37 % d'échec thérapeutique seulement), dans laquelle un protocole encadré de titration médicamenteuse était utilisé [5].

Le risque de complications cardiovasculaires étant corrélé à la PA obtenue sous traitement [6], ce mauvais contrôle tensionnel est directement responsable d'un excès de morbi-mortalité dans la population hypertendue et d'importants surcoûts de Santé publique. Plusieurs causes à cet échec d'efficacité ont été identifiées : certaines apparaissent liées au système de santé (accès limité aux soins et aux traitements...), d'autres semblent associées au patient (grand âge, obésité...), enfin d'autres pourraient être

REVUES GÉNÉRALES

Hypertension artérielle

attribuées aux professionnels de santé (mauvaise connaissance des recommandations...) [7]. Il est maintenant admis que les facteurs comportementaux, liés au patient (inobservance thérapeutique) ou au médecin (inertie clinique), jouent un rôle crucial dans ce mauvais contrôle tensionnel. Ils constituent à ce titre un enjeu majeur de Santé publique.

Non-observance thérapeutique et HTA

1. Définition

L'observance thérapeutique se définit comme la bonne concordance entre les prescriptions et recommandations du médecin et le comportement du patient. Il est classique de distinguer 3 composantes à cette observance :

>>> L'observance médicamenteuse correspond au suivi rigoureux de la prescription médicamenteuse. Elle étudie à la fois le respect de la posologie prescrite, de l'horaire de prise, de la durée de traitement ainsi que des différentes consignes données par le médecin. Elle s'exprime le plus souvent en pourcentage de prise médicamenteuse prescrite chez un patient donné : une observance minimale de 80 % semble ainsi nécessaire à l'efficacité d'un traitement anti-hypertenseur [8] et définit les "bons observants".

>>> L'observance des règles hygiéno-diététiques, plus mal évaluée, reflète le suivi des changements de mode de vie et de régime alimentaire proposés par le médecin.

>>> L'observance du suivi médical, enfin, correspond au respect des rendez-vous de consultation programmés et des prescriptions d'examen complémentaires.

2. Méthodes d'évaluation

Il n'existe à l'heure actuelle aucune mesure de référence de l'observance du

	Oui	Non
A. Ce matin, avez-vous oublié de prendre votre médicament antihypertenseur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B. Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament antihypertenseur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C. Vous est-il arrivé de prendre votre traitement antihypertenseur avec retard par rapport à l'heure habituelle ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D. Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement antihypertenseur parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E. Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement antihypertenseur parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F. Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Résultat :
Aucun "oui" : Excellent respect du traitement antihypertenseur.
1 ou 2 "oui" : Minimale problème de respect du traitement antihypertenseur.
3 "oui" ou plus : Important problème de respect du traitement antihypertenseur.

TABLEAU I : Test d'évaluation de l'observance du Comité français de lutte contre l'hypertension artérielle.

sujet hypertendu en pratique clinique. Une première estimation subjective peut être réalisée par le médecin à partir de critères simples recueillis lors de la consultation : observance déclarée par le patient, exactitude aux rendez-vous médicaux, fréquence de renouvellement des ordonnances, présence d'effets secondaires imputables au médicament prescrit (bradycardie liée au bêtabloquants, œdèmes des membres inférieurs associés aux inhibiteurs calciques...). Cette impression clinique mérite cependant d'être confortée par l'utilisation d'un questionnaire validé, tels que l'auto-questionnaire mis au point par le Comité français de lutte contre l'HTA (**tableau I**) [9]. En cas de doute persistant et avant d'entreprendre des thérapies invasives, des méthodes pharmacologiques (dosage sanguin ou urinaire des métabolites des médicaments) peuvent se révéler utiles.

Dans le cadre de la recherche clinique, des techniques plus sophistiquées de contrôle des prises médicamenteuses ont été développées : il s'agit essentiellement du décompte des unités de prise

restantes et du pilulier électronique. Ces méthodes ont montré que l'observance thérapeutique rapportée par les patients est fréquemment surestimée et justifie l'utilisation des questionnaires validés [10]. Le pilulier électronique, actuellement considéré comme le gold standard pour la mesure de l'observance, a l'avantage de notifier de manière objective la date et l'heure de l'ouverture du flacon ; son application reste néanmoins très limitée en pratique médicale courante.

3. Épidémiologie de l'observance thérapeutique

Dans une méta-analyse publiée en 2004, la fréquence de l'observance médicamenteuse aux traitements anti-hypertenseurs était évaluée entre 63 et 91 % [11]. Cette observance chutait significativement au cours du temps. Ainsi, dans l'étude HOT, l'observance thérapeutique était-elle significativement meilleure dans les 6 premiers mois de traitement que dans les 6 mois suivants (84,1 % vs 72,3 %) [11]. Ce constat a conduit à définir la "persistance" comme la durée pendant laquelle le patient continue à suivre

Liés au patient :

- Age élevé, sexe masculin, co-morbidités.
- Bas niveau éducatif et socio-culturel.
- Présence de troubles cognitifs ou d'une affection psychiatrique.
- Mauvaise connaissance de la maladie et de son traitement, manque de conviction vis-à-vis de son efficacité, fausses croyances sur l'HTA.
- HTA légère, peu de manifestations cliniques, durée d'évolution importante.
- Couverture sociale insuffisante.
- Faible soutien de l'entourage.

Liés au professionnel de santé :

- Manque de délivrance au patient d'informations sur l'HTA et son traitement.
- Manque d'adaptation du traitement au mode de vie du patient.
- Manque de suivi du patient traité.
- Manque de lisibilité de l'ordonnance.
- Traitement prescrit : effets secondaires, efficacité insuffisante, nombre élevé de comprimés, prises journalières multiples, complexité du schéma posologique, changements thérapeutiques fréquents, coût élevé, galénique ou conditionnement non adaptés.

Liés au système de santé :

- Limite de l'accès au soin.
- Coût élevé des médicaments et soins associés.

TABLEAU II : Facteurs influençant l'observance thérapeutique.

les prescriptions thérapeutiques du médecin ; cette notion apparaît comme un facteur déterminant du succès sur le long terme du traitement antihypertenseur [12]. La fréquence de l'observance aux règles hygiéno-diététiques est plus mal évaluée : une enquête française menée par l'Assurance Maladie estimait que ces mesures étaient totalement respectées par moins d'un patient hypertendu sur 4 [13].

Les déterminants de la non-observance sont nombreux et peuvent être schématiquement divisés en facteurs liés au patient, aux professionnels de santé et au système de soins (**tableau II**) [14]. Dans une enquête téléphonique portant sur plus de 1 500 adultes américains de plus de 50 ans dont 37 % sous traitement anti-hypertenseur, plus de 50 % des patients ne connaissaient pas leur chiffre de PA habituel, 30 % des patients présentant une PA systolique supérieure à 140 mmHg se disaient non hypertendus, et 68 % des sujets interrogés déclaraient considérer l'HTA comme un problème de santé mineur. Dans cette même étude, 20 % des patients se disaient

spontanément non observants de leur traitement médicamenteux, et pour 1/5 d'entre eux surtout du fait de problèmes financiers [15].

Un des fondements de l'inobservance thérapeutique au cours de l'HTA est certainement, comme pour d'autres pathologies chroniques silencieuses, la difficulté de faire accepter à un patient asymptomatique la prise d'un traitement à vie. Des effets secondaires souvent modérés de ce traitement affectant la qualité de vie du patient peuvent être responsables d'un fléchissement de l'observance. Dans ce contexte, la classe thérapeutique utilisée pourrait jouer un rôle essentiel dans la persistance thérapeutique. Les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine (sartans), mieux tolérés, semblent ainsi s'associer à une meilleure observance médicamenteuse, suivis des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, des inhibiteurs calciques, des bêtabloquants, puis des diurétiques [12]. La polymédication est certainement un autre déterminant majeur de mauvaise observance thérapeutique, qui semble proportionnelle à la fois au nombre de

médicaments prescrits, au nombre de prises journalières et de modifications thérapeutiques [11].

L'inobservance thérapeutique est directement responsable de conséquences sévères pour le patient, le médecin et le système de santé : son coût est d'abord élevé pour le patient, favorisant le mauvais contrôle tensionnel et la survenue de complications cardio- et cérébrovasculaires potentiellement fatales [16]. Elle peut également influencer sur les prescriptions médicales du praticien, altérer la relation de confiance médecin-malade et conduire à un défaut d'intensification thérapeutique par crainte d'effets secondaires délétères liés à la prise médicamenteuse anarchique. Le coût médico-économique de l'inobservance thérapeutique est également très lourd pour nos systèmes de santé, lié au remboursement de médicaments non consommés et à la prise en charge des complications cardiovasculaires de l'HTA non contrôlée [16].

4. Moyens de lutte contre l'inobservance thérapeutique

Quelques moyens simples peuvent être mis en pratique pour améliorer l'observance du patient hypertendu (**tableau III**).

>>> Une première étape fondamentale réside dans l'**identification précoce des sujets inobservants**. Certaines caractéristiques du patient identifiées à l'initiation du traitement (**tableau I et II**) pourraient ainsi être prédictives d'une future inobservance thérapeutique et conduire à instaurer une surveillance rapprochée. D'autres données cliniques recueillies au cours du suivi (détaillées dans le paragraphe 2) peuvent suggérer une mauvaise observance et conduire à une reprise de l'éducation. Il faut souligner dans ce contexte l'impact décisif des 3 premiers mois du traitement sur la persistance médicamenteuse, 50 % des abandons de traitement ayant lieu dans cette période.

REVUES GÉNÉRALES

Hypertension artérielle

Identification de l'observance thérapeutique :

- Détection des patients les plus à risque d'observance (cf. **tableau I et II**).
- Evaluation avec le patient du risque d'observance à l'initiation du traitement.
- Détection précoce de l'observance thérapeutique en cours de traitement par des mesures fréquentes de l'observance \pm système électronique de contrôle.

Simplification/optimisation du traitement :

- Diminution du nombre de prises médicamenteuses quotidiennes : médicaments en une prise quotidienne, associations fixes.
- Schéma de prise adapté aux habitudes de vie du patient.
- Prise en compte de la tolérance des médicaments prescrits et de la qualité de vie sous traitement : choix des médicaments les mieux tolérés (associations fixes faiblement dosées, SARTANS et IEC), d'une galénique adaptée, adaptation du traitement au ressenti du patient.
- Simplification des recommandations associées à la prescription.
- En cas d'observance thérapeutique persistante : prescription de médicaments dont l'efficacité sera moins influencée par l'oubli de prise (diurétiques thiazidiques notamment), utilisation d'une voie d'administration assurant une meilleure observance (patch transdermique de clonidine).

Faciliter la prise médicamenteuse à domicile :

- Supports d'aide à la prise médicamenteuse (pilulier...).
- Associer la prise médicamenteuse à une activité quotidienne (brossage de dents...).
- Lisibilité de l'ordonnance, compréhension des recommandations.
- Impliquer la famille et l'entourage.

Education thérapeutique du patient :

- Information adaptée du patient sur l'HTA et ses conséquences, les traitements médicamenteux (notamment effets secondaires), les règles hygiéno-diététiques et le suivi.
- Assurer une prise de conscience de la réalité de la maladie, de sa chronicité et de sa gravité, insister sur l'importance de l'observance médicamenteuse et des règles hygiéno-diététiques (risque de complications).
- Proscrire l'automédication.
- Impliquer le patient dans sa prise en charge, le faire s'approprier le programme thérapeutique, développer son autonomie : l'inciter à poser des questions, assurer une écoute attentive, l'impliquer dans les décisions médicales (sélection et ajustement des traitements), l'impliquer dans le suivi et le monitoring de son HTA (lui donner les chiffres tensionnels mesurés, favoriser l'automesure tensionnelle (cf. CLHTA)).
- Valoriser les bons résultats, les bonnes attitudes thérapeutiques, éviter les attitudes négatives et les réprimandes.

Instaurer un réseau de soins autour du patient

- Faire participer l'entourage, la famille.
- Coordination des acteurs de santé (médecin-pharmacien-IDE-assistante sociale).
- Instaurer un suivi régulier en consultation.

TABEAU III : Mesures permettant d'améliorer l'observance thérapeutique.

>>> **L'optimisation de l'ordonnance du patient hypertendu**, sous la responsabilité active du médecin, constitue un moyen de lutte efficace contre l'observance thérapeutique. La prescription sera adaptée au mieux aux habitudes de vie du patient, notamment dans la répartition des prises ; les classes thérapeutiques les mieux tolérées seront privilégiées ; le schéma posologique sera simplifié au maximum ; le nombre de

prises quotidiennes pourra être réduit par la prescription d'associations médicamenteuses fixes, qui préservent en outre un bon rapport efficacité-effets indésirables [17].

>>> **L'oubli de prise** est une cause fréquente d'observance rapportée par les patients, notamment par les sujets âgés ; quelques mesures simples facilitant la prise médicamenteuse à domicile peu-

vent être encouragées (pilulier, implication de l'entourage).

>>> **L'éducation thérapeutique du patient (ETP)** est considérée comme une priorité de Santé publique dans le cadre des maladies chroniques [18], en raison notamment de son efficacité sur le taux d'observance thérapeutique. Les programmes d'ETP visent à l'acquisition et au maintien de compétences d'auto-soins et à la mobilisation ou à l'acquisition de compétences d'adaptation [18]. Il s'agit ainsi de faire du patient un partenaire actif de la stratégie thérapeutique. Dans ce cadre, l'apprentissage de l'automesure tensionnelle a largement démontré son intérêt dans l'optimisation de l'observance [19] et doit donc être encouragée.

>>> Enfin, plusieurs études ont montré que le contrôle tensionnel pouvait être amélioré par **une bonne coordination du réseau de soins** autour du patient, impliquant médecins, pharmaciens, infirmières et assistantes sociales [20].

[Inertie clinique et HTA

Si le manque d'observance thérapeutique du patient est une cause démontrée de mauvais contrôle de l'HTA, l'inertie clinique du médecin prescripteur est considérée pour beaucoup comme un facteur encore plus fréquent d'HTA résistante [21].

1. Définition

Suite à la publication princeps de Phillips en 2001 [22], le concept d'"inertie clinique" appliqué à l'HTA peut se définir comme l'absence d'intensification du traitement anti-hypertenseur par le médecin malgré l'existence d'une HTA non contrôlée. La notion d'inertie clinique recouvre en fait 3 comportements distincts du praticien confronté à la prise en charge d'une maladie chronique : la surestimation de l'effet des traitements

prescrits, le recours à de mauvaises justifications pour ne pas intensifier le traitement et le manque de formation à l'atteinte d'objectifs thérapeutiques [22].

2. Épidémiologie

Au cours des maladies chroniques, l'inertie clinique concernerait plus de 80 % des consultations médicales [22]. Elle affecterait entre 60 et 90 % des patients hypertendus non contrôlés [3, 23, 24]. Sa prévalence dans l'HTA non contrôlée semble cependant progressivement diminuer, passant de 88,7 % pour la période 1988-1994 et à 80,2 % pour la période 2005-2008 dans les enquêtes nord-américaines NHANES [3].

Plusieurs études ont analysé les facteurs susceptibles de favoriser l'inertie clinique dans la prise en charge de l'HTA. Comme cela a été décrit pour l'inobservance thérapeutique, des déterminants dépendant du médecin, du patient et du système de santé peuvent être individualisés (**tableau IV**). Certains profils de patients hypertendus semblent ainsi plus volontiers associés à une inertie clinique de la part du médecin (sujets âgés, HTA grade 1...) [25]. Le concept d'inertie clinique doit cependant parfois être nuancé par celui d'"inaction appropriée". Pour Safford *et al.* [26], il existe en effet dans certaines situations précises de bonnes raisons pour ne pas intensifier un traitement anti-hypertenseur, comme l'attente des résultats d'une auto-mesure ou comme le choix de donner la priorité à l'observance médicamenteuse et aux règles hygiéno-diététiques chez un sujet peu enclin aux modifications thérapeutiques.

L'inertie clinique du médecin est à l'origine de lourdes conséquences sur le pronostic cardiovasculaire et rénal de ses patients : dans la population hypertendue générale, elle réduirait la probabilité de contrôler l'HTA dans plus de 80 % des cas [3], avec un surrisque significatif de complications cardio- et cérébrovasculaires [24]. L'inertie clinique

Liés au médecin :

- Surestimation de l'effet des traitements prescrits et du suivi des recommandations.
- Recours à de mauvaises justifications pour ne pas intensifier le traitement : consultation pour un autre motif, manque de temps, PAD à l'objectif.
- Manque de formation à l'atteinte d'objectifs thérapeutiques.
- Manque de connaissance des recommandations des sociétés savantes, des stratégies thérapeutiques, des associations fixes médicamenteuses.
- Manque de conviction, voire désaccord vis-à-vis des objectifs tensionnels recommandés, crainte de trop baisser la PAD (HTA systolique isolée).
- Manque d'organisation du suivi.
- "Ceiling phenomenon" : difficulté à prescrire un 3^e médicament anti-hypertenseur.
- Crainte des effets secondaires médicamenteux.

Liés au patient :

- Facteurs cliniques fréquemment associés à l'inertie thérapeutique : patients plus âgés, à risque cardiovasculaire plus élevé (diabète, dyslipidémie, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, AVC...), HTA légère grade 1, HTA systolique ou diastolique isolée, traitement par Sartan, plus de 6 visites par an.
- Facteurs variables suivant les études : sexe, nombre de médicaments.
- Refus ou résistance du patient aux modifications thérapeutiques (peur des effets secondaires, coûts...).

Liés au système de santé et aux sociétés savantes :

- Renouvellement permanent des stratégies thérapeutiques et des recommandations nationales ou d'experts.
- Étendue du panel thérapeutique, offre croissante de l'industrie pharmaceutique.
- Manque de précision de certaines recommandations vis-à-vis de situations cliniques (AVC...).
- Manque de sessions de formation destinées aux professionnels de santé.

TABLEAU IV : Facteurs influençant l'inertie thérapeutique.

est actuellement considérée comme un facteur plus fréquemment pourvoyeur d'HTA résistante que l'inobservance thérapeutique [21].

3. Moyens de lutte contre l'inertie clinique

Selon Okonofua *et al.* [24], une diminution de 30 % de l'inertie clinique pourrait permettre de contrôler l'HTA en pratique clinique dans près de 2/3 des cas en un an. Différentes stratégies thérapeutiques ciblant l'inertie clinique ont été développées, essentiellement axées sur l'optimisation de la formation des médecins et de la diffusion des recommandations des sociétés savantes (**tableau V**).

En 2009, une publication canadienne (étude STITCH) [27] a démontré l'intérêt de proposer aux professionnels de santé un protocole de titration médicamenteuse simplifié utilisant en

première ligne une association faiblement dosée d'un inhibiteur du système rénine-angiotensine et d'un diurétique. Dans cette étude, le contrôle tensionnel était amélioré de 20 % ($p = 0,028$) pour les patients traités selon l'algorithme sus-cité par rapport au groupe contrôle bénéficiant de soins courants, essentiellement par un effet positif sur l'inertie clinique. L'utilisation de l'automesure tensionnelle par le patient hypertendu, en limitant le risque d'HTA blous-blanche, a par ailleurs un effet démontré sur l'inertie clinique du médecin [28].

L'étude TASMING2, enfin [29], a souligné l'efficacité de stratégies favorisant l'interaction médecin-malade dans la prise en charge de l'HTA. Dans ce travail, l'implication conjointe du patient hypertendu éduqué au monitoring de la PA et à l'autotitration médicamenteuse et du professionnel de santé informé de l'évolution tensionnelle par télétrans-

REVUES GÉNÉRALES

Hypertension artérielle

POINTS FORTS

- ➔ Inobservance thérapeutique et inertie clinique sont deux déterminants essentiels du mauvais contrôle tensionnel observé dans la population hypertendue traitée.
- ➔ On distingue trois types d'observance : observance des prescriptions médicamenteuses, observance des règles hygiéno-diététiques et observance du suivi médical.
- ➔ L'auto-questionnaire élaboré par le Comité français de lutte contre l'HTA est une méthode simple et validée d'estimer l'observance au traitement anti-hypertenseur.
- ➔ L'optimisation de l'ordonnance du patient hypertendu par l'utilisation d'associations médicamenteuses fixes et l'éducation thérapeutique, notamment par l'apprentissage de l'automesure tensionnelle, sont des mesures efficaces pour améliorer l'observance.
- ➔ L'inertie clinique apparaît comme un facteur plus fréquemment pourvoyeur d'HTA résistante que l'inobservance thérapeutique.
- ➔ La diffusion aux médecins d'algorithmes simplifiés de titration médicamenteuse permettrait d'améliorer le contrôle tensionnel essentiellement par un effet positif sur l'inertie clinique.

Formation des médecins :

- Diffusion des recommandations sur la prise en charge de l'HTA : stratégies thérapeutiques, associations médicamenteuses, objectifs tensionnels, traitement de l'HTA systolique isolée.
- Mécanismes de rappel à destination des praticiens ("reminders").
- Sensibilisation aux conséquences de l'inertie thérapeutique.

Éducation thérapeutique des patients :

- Sensibilisation à l'importance du contrôle tensionnel.

Stratégies thérapeutiques :

- Améliorer le monitoring de la PA : MAPA, automesure tensionnelle.
- Favoriser l'intensification thérapeutique avant la sortie du patient du milieu hospitalier.
- Favoriser l'utilisation des associations médicamenteuses (probable mais non prouvé).
- Utilisation d'algorithmes simplifiés de titration médicamenteuse.
- Faire participer le patient à l'intensification thérapeutique (auto-titration, télémonitoring).

TABEAU V : Mesures permettant de combattre l'inertie clinique.

mission a permis de diminuer à 12 mois la PA systolique de 17,6 mmHg contre 12,2 mmHg dans le groupe témoin bénéficiant de soins courants ($p = 0004$).

Conclusion

La prévalence de l'HTA non contrôlée est encore élevée en France et dans le

monde. Deux facteurs étiologiques "comportementaux", l'un dépendant du patient (inobservance thérapeutique) et l'autre du médecin (inertie clinique) apparaissent jouer un rôle décisif dans ce mauvais contrôle de l'HTA.

Quelques mesures simples et pratiques pourraient pourtant réduire leur impact et ainsi prévenir un taux non négligeable

de complications cardio- et cérébrovasculaires. Observance thérapeutique et inertie clinique ne sont pas des comportements indépendants, mais sont probablement influencées par la relation médecin-malade.

Un travail publié en 2007 chez les patients diabétiques de type 2 montrait ainsi que les patients les moins observants recevaient aussi moins souvent d'intensification thérapeutique par leur médecin [30], même si cet effet est probablement faible [23].

La recherche systématique de comportements suggérant un manque d'observance thérapeutique et une réflexion approfondie sur la nécessité d'une intensification thérapeutique quel que soit ce degré d'observance doivent donc devenir une priorité absolue pour les professionnels de santé lors de chaque consultation de patient hypertendu.

Bibliographie

1. CNAMTS. SAMSON S, RICORDEAU P *et al.* Hypertension artérielle et facteurs de risque associés : évolution des traitements entre 2000 et 2006. Programme National de Santé Publique. Enquête Nationale de l'Assurance Maladie, Echelon National du Service Médical, octobre 2007.
2. CFLHTA. Enquêtes FLASHS 2010.
3. EGAN BM, ZHAO Y *et al.* Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008. *Circulation*, 2011; 124 : 1046-1058.
4. GODET-THOBIE H, VERNAY M *et al.* Niveau tensionnel moyen et prévalence de l'hypertension artérielle chez les adultes de 18 à 74 ans, ENNS 2006-2007. *BEH*, 2008; 49-50 : 478-483.
5. CUSHMAN WC, FORD CE *et al.* Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2002; 4 : 393-404.
6. NEAL B, MACMAHON S *et al.* Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet*, 2000; 355 : 1955-1964.

7. WANG TJ, VASAN RS. Epidemiology of uncontrolled hypertension in the United States. *Circulation*, 2005; 112: 1651-1662.
8. GUERRERO D, RUDD P *et al.* Antihypertensive medication taking. Investigation of a simple regimen. *Am J Hypertens*, 1993; 6: 586-592.
9. GIRERD X, HANON O *et al.* Evaluation de l'observance du traitement anti-hypertenseur par un questionnaire: mise au point et utilisation dans un service spécialisé. *Presse Med*, 2001; 30: 1044-1048.
10. INUI TS, CARTER WB *et al.* Screening for noncompliance among patients with hypertension: is self-report the best available measure? *Med Care*, 1981; 19: 1061-1064.
11. WETZELS GEC, NELEMANS P *et al.* Facts and fiction of poor compliance as a cause of inadequate blood pressure control: a systematic review. *J Hypertens*, 2004; 22: 1849-1855.
12. BOURGAULT C, SENECAL M *et al.* Persistence and discontinuation patterns of antihypertensive therapy among newly treated patients: a population-based study. *Am J Hypertens*, 2005; 19: 607-613.
13. CNAMTS. La prise en charge médicale de l'hypertension artérielle sévère exonérée du ticket modérateur en France en 1999. Programme National de Santé Publique. Enquête Nationale de l'Assurance Maladie, Echelon National du Service Médical, mai 2000.
14. OSTERBERG L, BLASCHKE T *et al.* Adherence to medication. *New Engl J Med*, 2005; 353: 487-497.
15. EGAN BM, LACKLAND DT. Awareness, knowledge, and attitudes of older Americans about high blood pressure. *Arch Intern Med*, 2003; 163: 681-687.
16. SOKOL MC, McGUIGAN KA *et al.* Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care*, 2005; 43: 521-530.
17. BANGALORE S, KAMALAKANNAN G *et al.* Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med*, 2007; 120: 713-719.
18. HAS. Education thérapeutique du patient – Juin 2007. Recommandations. Service des recommandations.
19. HANON O, MOURAD JJ *et al.* Blood pressure self-monitoring contributes to improved patient education among hypertensive subjects. *Arch Mal Cœur Vaiss*, 2001; 94: 879-883.
20. BORENSTEIN JE, GRABER G *et al.* Physician-pharmacist comanagement of hypertension: a randomized, comparative trial. *Pharmacotherapy*, 2003; 23: 209-216.
21. ROSE AJ, BERLOWITZ DR *et al.* Intensifying therapy for hypertension despite suboptimal adherence. *Hypertension*, 2009; 54: 524-529.
22. PHILLIPS LS, BRANCH WT *et al.* Clinical inertia. *Ann Intern Med*, 2001; 135: 825-834.
23. HEISLER M, HOGAN MH *et al.* When more is not better. Treatment intensification among hypertensive patients with poor medication adherence. *Circulation*, 2008; 117: 2884-2892.
24. OKONOFUA EC, SIMPSON KN *et al.* Therapeutic inertia is an impediment to achieving the Healthy People 2010 blood pressure goals. *Hypertension*, 2006; 47: 345-351.
25. REDON J, COCA A *et al.* Factors associated with therapeutic inertia in hypertension: validation of a predictive model. *J Hypertens*, 2010; 28: 1770-1777.
26. SAFFORD M, SHEWCHUK R *et al.* Reasons for non intensifying medications: differentiating "clinical inertia" from appropriate care. *J Gen Intern Med*, 2007; 22: 1648-1655.
27. FELDMAN RD, ZOU GY *et al.* A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension. A cluster randomized, controlled trial. *Hypertension*, 2009; 53: 646-653.
28. AGARWAL R, BILLS JE *et al.* Role of home blood pressure monitoring in overcoming therapeutic inertia and improving blood pressure control. A systematic review and meta-analysis. *Hypertension*, 2011; 57: 29-38.
29. MACMANUS RJ, MANT J *et al.* Telemonitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): a randomized controlled trial. *Lancet*, 2010; 376: 163-172.
30. GRANT R, ADAMS AS *et al.* Relationship between patient medication, adherence and subsequent clinical inertia in type 2 diabetes glycemic management. *Diabetes Care*, 2007; 30: 807-812.

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

réalités

Je m'abonne à
réalités Cardiologiques

Médecin	■ 1 an : 60 €
	■ 2 ans : 95 €
Etudiant/Interne	■ 1 an : 50 €
(joindre un justificatif)	■ 2 ans : 70 €
Etranger	■ 1 an : 80 €
(DOM-TOM compris)	■ 2 ans : 120 €

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



Déductible des
frais professionnels

Bulletin d'abonnement

Nom _____

Prénom _____

Adresse _____

Ville _____

Code Postal _____

E.mail _____

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

Par carte bancaire (sauf American Express)

carte n°

cryptogramme date d'expiration

Signature _____



Préviscan®

Fluindione 20mg

Coup de projecteur sur un AVK au cœur de l'actualité



513 - 02/2012

Merck Serono Cardiologie

PREVISCAN® 20 mg comprimé quadriséable. FORMES ET PRESENTATIONS* : Boîte de 30 cp sous plaquette thermoformée. **COMPOSITION*** : Fluindione (DCI) 20 mg/cp. **Excipients à effet notoire** : lactose, amidon de blé séché. **INDICATIONS** : • Cardiopathies emboligènes : prévention des complications thromboemboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (fibrillations auriculaires, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires. • Prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène..., en relais de l'héparine. Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récives, en relais de l'héparine. Ces indications sont détaillées en rubrique Posologie/Mode d'administration : Surveillance biologique. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*** : Avaler le(s) comprimé(s) avec un verre d'eau, le soir de préférence (une seule prise par jour). **Choix de la dose** : La dose initiale, toujours probatoire, est habituellement de 20 mg (dose plus faible chez certaines populations). L'ajustement de posologie s'effectue par paliers de 5 mg (1/4 de cp) et, si besoin pour une adaptation plus fine, par alternance de dose (\pm 1/4 de cp) sur 2 ou 3 jours. Ne pas utiliser de dose de charge. La dose d'équilibre sera déterminée en adaptant la dose initiale en fonction de l'INR. Cf. RCP pour les populations particulières (enfant) et pour les sujets à risque hémorragique particulier (poids < 50 kg, sujet âgé, insuffisant hépatique). **Surveillance biologique et adaptation posologique** : Cf. RCP pour les recommandations INR et durées de traitement conseillées. **CONTRE-INDICATIONS** : ° Hypersensibilité connue à ce médicament ou aux dérivés de l'indanedione, ou à l'un des excipients. ° Insuffisance hépatique sévère. ° En cas d'association avec les médicaments suivants (cf. Interactions) : - l'acide acétylsalicylique : pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (\geq 1 g par prise et/ou \geq 3 g par jour) ; pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (\geq 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal ; - le miconazole utilisé par voie générale ou en gel buccal ; - les AINS pyrazolés : la phénylbutazone (toutes ses formes, y compris locales). ° En cas d'association avec le millepertuis (plante utilisée en phytothérapie). ° En cas d'allaitement. ° Chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie coeliaque). **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI*** : Avant de décider l'instauration d'un traitement par AVK, une attention particulière sera portée aux fonctions cognitives du patient ainsi qu'au contexte psychologique et social, en raison des contraintes liées au traitement. Ce médicament est généralement déconseillé en cas de risque hémorragique. Cf. RCP pour les autres mises en garde et précautions d'emploi. **INTERACTIONS*** : Les médicaments susceptibles d'interagir avec les AVK sont très nombreux. Cf. RCP. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT***. **EFFETS INDESIRABLES*** : Les manifestations hémorragiques représentent la complication la plus fréquente du traitement. Plus rarement : manifestations immuno-allergiques imposant l'arrêt du traitement. Cf. RCP pour les autres effets indésirables. **SURDOSAGE***. **PHARMACODYNAMIE*** : Antithrombotiques. **PHARMACOCINETIQUE***. **MODALITES DE CONSERVATION***. **RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS** : Titulaire AMM : Merck Santé s.a.s.. LISTE I. AMM/CIP N° 3400933484132 (30 cp) ; Prix : 3,98 € ; CTJ : 0,13 €. Remb. Séc. Soc. à 65 %. Collect. AP. Merck Serono : 37 rue Saint-Romain F-69379 Lyon cedex 08. Tél : 04 72 78 25 25. Information médicale/Pharmacovigilance : Tél (N° vert) : 0 800 888 024. Site web : www.merckserono.fr. E-mail : infoqualit@merck.fr. *Pour une information complète, consulter le résumé des caractéristiques du produit (RCP) disponible sur le site internet de l'AFSSAPS ou auprès de Merck Serono. MLC 2012-02-15.