

réalités



Mensuel # 293 • Avril/Mai 2013

CARDIOLOGIQUES



L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE QUOI DE NEUF EN 2012?

www.realites-cardiologiques.com

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

COMITÉ D'HONNEUR

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

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

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

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr Marc Genest

CONSEILLER SCIENTIFIQUE

DIRECTEUR DES OPÉRATIONS SPÉCIALES

Dr François Diévert

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr Richard Niddam

RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

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

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

Evelyne Kerfant, Agnès Le Fur

PUBLICITÉ

Dominique Chargy

RÉDACTEUR GRAPHISTE

Marc Perazzi

MAQUETTE, PAO

Elodie Lelong

IMPRIMERIE

Impression : bialec - Nancy
95, boulevard d'Austrasie
CS 10423 - 54001 Nancy cedex
Commission Paritaire: 0117 T 81117
ISSN : 1145-1955
Dépôt légal : 2^e trimestre 2013



Avril/Mai 2013 #293

➔ L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE QUOI DE NEUF EN 2012?

- 3** **Moi, je...**
F. Diévert
- 9** **Recommandations de la Société européenne de cardiologie : quoi de neuf ?**
F. Delahaye
- 19** **Epidémiologie : quoi de neuf ?**
J.P. Cambou
- 24** **Hypertension artérielle : quoi de neuf ?**
X. Girerd
- 28** **Insuffisance cardiaque : quoi de neuf ?**
M. Galinier, M. Berry
- 33** **Angor stable : quoi de neuf ?**
H. Douard
- 40** **Rythmologie et stimulation : quoi de neuf ?**
A. Leenhardt
- 44** **Valvulopathies : quoi de neuf ?**
H. Eltchaninoff, E. Durand
- 49** **Echocardiographie : quoi de neuf ?**
C. Meuleman, G. Dufaitre
- 55** **Imagerie par IRM et scanner : quoi de neuf ?**
J. Garot, F. Sanguinetti, E. Bouvier, T. Hovasse
- 59** **Chirurgie cardiaque : quoi de neuf ?**
D. Loisançe

Un bulletin d'abonnement est en page 8.

SCA : quoi de neuf ?

Cet article paraîtra dans le prochain numéro de Réalités Cardiologiques



BILLET DU MOIS

Moi, je...

La lecture de l'ouvrage qui a voulu faire l'actualité cardiologique du début 2013, *La Vérité sur le cholestérol*, de Philippe Even, ne peut que rappeler un dialogue récent prophétisant un changement possible. Cette prophétie repose-t-elle sur des bases solides ?

[Un dialogue possible

Le prétendant :

“Moi, grand référent de la science, Je ne serai pas l'otage des conflits d'intérêts et Je pourrai vous dire la vérité sur le cholestérol,

Moi, grand référent de la science, Je traiterai les industriels de corrupteurs et les chercheurs de collaborateurs,

Moi, grand référent de la science, J'irai voir moi-même ce que disent vraiment toutes les données validées de la science,

Moi, grand référent de la science, Je ferai en sorte que mon comportement soit en chaque instant exemplaire,

Moi, grand référent de la science, J'aurai aussi à cœur que, si des actes antérieurs à ma position de grand référent de la science venaient à être contestés, comme par exemple un magnifique essai thérapeutique non contrôlé sur le SIDA, je puisse dans certaines conditions en rendre compte,

Moi, grand référent de la science, Je ferai en sorte que les différentes hypothèses scientifiques ne puissent être considérées et débattues que si elles sont formulées par des chercheurs sans aucun conflit d'intérêts,

Moi, grand référent de la science, J'engagerai de grands débats, car il est légitime qu'il puisse y avoir de grands débats citoyens s'ils ne prennent en compte que ma conception de la science,

Moi, grand référent de la science, J'essaierai d'avoir de la hauteur de vue mais, en même temps, je m'occuperai de tout.”

Celui qui occupe encore le poste :

“Monsieur, vous avez parlé, sans doute pour être désagréable à mon endroit, d'un grand référent de la science normal. Je vais vous dire, la fonction d'un grand référent de la science, ce n'est pas une fonction normale. Et la situation que nous connaissons, ce n'est pas une situation normale. Votre normalité, elle n'est pas à la hauteur des enjeux. Vous venez de nous faire un beau discours, on en a la larme à l'œil, mais ce que vous nous proposez comme nouvelle référence de la science, est-ce bien scientifique ?



→ **F. DIEVART**
Clinique Villette, DUNKERQUE.

BILLET DU MOIS

Un dialogue impossible ou une certaine vision du débat

P. Even postule que le cholestérol n'est que peu, voire pas, impliqué dans le développement de l'athérome et la survenue des événements cliniques tels les infarctus du myocarde et les AVC. Par conséquent, il juge que les statines sont inutiles et donc que les données montrant qu'elles sont efficaces ne peuvent être que falsifiées par ceux qui y ont intérêt : l'industrie pharmaceutique et les cardiologues notamment.

Devant la somme des preuves attestant du bénéfice des statines, on pourrait juger qu'il n'y a pas de débat à envisager, que cette théorie est fantaisiste et que la controverse n'a pas lieu d'être. Mais, personne n'étant infailible, il est nécessaire de juger, en lisant le livre en cause, si les arguments voulant montrer que les statines sont inutiles, voire inefficaces, sont scientifiquement fondés et si nous, cardiologues, ne nous sommes pas égarés.

L'utilité des statines pourrait donc justifier un débat. Cependant, la logique utilisée par P. Even est telle qu'elle annihile toute forme de débat puisque ceux qui prétendent que les statines sont bénéfiques sont les complices du *"plus grand casse du siècle"* (page 159) et que dès qu'une voix s'élève, elle est mise en face de ses conflits d'intérêts (voir : www.books.fr/actualits-2/cholestrol-ile-mondei-naime-pas-les-conflits-dintrt/).

Le piège est tendu. Et l'on verra, à la lecture des lignes qui suivent, que l'argument principal retenu pour soutenir la thèse que *"le cholestérol n'est pas la cause des infarctus du myocarde"* (4^e de couverture) et que *"les statines... ne réduisent guère les infarctus et les AVC"* (4^e de couverture) est essentiellement un contre-argument non scientifique : l'affirmation scientifique du bien-fondé du traitement par statine est irrecevable du fait des liens entre

l'industrie pharmaceutique et les cardiologues, puisque cette affirmation ne peut être que le produit d'un complot plus ou moins tacite et profitable aux deux parties.

Cette façon de mener un éventuel débat rend la contradiction difficile au point que l'auteur de la controverse peut, parlant des statines, affirmer que (page 228) : *"Même l'homéopathie, la phytothérapie et l'acupuncture font mieux que cela"* puisque toutes les données qui démontrent le bénéfice des statines ne sont que la résultante d'*"essais systématiquement falsifiés"* (page 184).

N'affirmons donc rien, mais regardons dans le livre *La Vérité sur le cholestérol*, la valeur des arguments mis en avant et notamment leur valeur scientifique. Ne nous défendons pas, analysons la critique.

Une quantité de petites erreurs

Si le livre est parsemé d'**erreurs** le plus souvent modestes telle celle qui rebaptise Ancel Keys sous le prénom d'Arcel (page 145) ou celle qui se trompe dans la chronologie de la commercialisation des statines en France (page 41), il contient aussi des erreurs plus importantes comme celle-ci (page 115) : *"La prévention de ces accidents (cardiovasculaires) repose beaucoup plus sur les traitements hypotenseurs et antidiabétiques et la lutte contre le tabagisme qui sont des traitements d'efficacité infiniment plus grande que les statines."*

Rappelons que, concernant les antidiabétiques, il n'a encore jamais été démontré qu'ils préviennent les événements cardiovasculaires (dans certaines études comme l'UGDP et ACCORD, les événements cardiovasculaires mortels sont même augmentés sous l'effet du traitement). En revanche, il est parfaitement

démonstré que les statines réduisent les événements cardiovasculaires ischémiques, mortels ou non.

Que faut-il voir dans cette affirmation non fondée ? Une simple erreur ? Un dossier mal étudié ? Une volonté délibérée de dévaloriser les statines ? Cette affirmation étant non fondée, il s'agit d'une interprétation, d'un jugement, d'une opinion et non d'un argument scientifiquement valide.

Une certaine vision de la science

Au-delà de ce que l'on peut choisir de qualifier d'erreur, le livre contient, hélas, aussi des contradictions, des inventions, des falsifications, des mensonges, des interprétations personnelles, des calomnies, des fantasmes et une vraie perle (dont la description sera vue plus loin).

>>> Des **contradictions**, en voici un exemple. L'auteur rejette les méta-analyses : *"Nous nous sommes refusés à faire une méta-analyse... Toute méta-analyse est pour nous une salade mixte. Méta-analyser, c'est pooler, regrouper, mêler et donc métamorphoser des essais cliniques... Nous avons donc analysé les essais un par un, chacun gardant son autonomie"* (pages 215 et 216). Ce qui ne l'empêche pas, quelques pages plus loin (page 219), de fournir un tableau ne portant pas le titre de méta-analyse mais de *"Résultats moyens de 32 essais cliniques évaluant les effets des statines sur les accidents cardiaques et cérébraux"*. Ce tableau indique par exemple qu'en moyenne la réduction relative du risque de mortalité cardiovasculaire constatée dans 31 essais est de 13 % (0 à -42 %). Mais ce n'est pas là le résultat d'une méta-analyse, c'est devenu un résultat moyen de 32 essais, l'honneur est sauf... les scientifiques s'interrogeront encore longtemps sur la différence entre l'expression *"résultat moyen de 32 essais"* et *"méta-analyse de 32 essais"*.

>>> Des **inventions**, en voici un exemple. L'ensemble des médecins s'accorde à définir, certes par convention, la prévention primaire comme le stade clinique avant un éventuel événement cardiovasculaire, et la prévention secondaire comme le stade après la survenue avérée d'un événement cardiovasculaire clinique. Mais, pour P. Even, il y a maintenant une définition différente : *"la prévention primaire portant sur des populations sans risque cardiovasculaire identifié et la prévention secondaire sur des sujets à risque ou à haut risque cardiaque (antécédents personnels et familiaux d'accidents vasculaires coronariens ou cérébraux, récents ou non, hypertension artérielle, diabète, tabagisme)"* (page 216). Et ainsi, des essais comme ALLHAT et ASCOT conduits chez des hypertendus en prévention primaire peuvent devenir des essais de prévention secondaire (tableau page 221).

>>> Des **falsifications**, en voici un exemple. Dans la synthèse proposée, permettant d'évaluer l'effet clinique des statines, ont été inclus les deux essais STENO (page 222). Ces essais ont évalué des stratégies multifactorielles (perte de poids, exercice physique, cibles tensionnelles, cibles lipidiques...) et ne permettent en aucun cas de connaître l'effet spécifique d'une statine sur le pronostic de diabétiques. Alors pourquoi les inclure dans une méta-analyse qui ne porte d'ailleurs pas son nom ?

>>> Des **mensonges**, en voici un exemple. L'auteur rejuge lui-même les effets cliniques des statines dans les différents essais thérapeutiques (page 221). C'est ainsi qu'il interprète à sa façon les résultats de l'étude CARDS. Cet essai, conduit en prévention primaire chez des diabétiques de type 2, a montré une réduction significative du risque d'AVC (RR: 0,52; IC 95 % : 0,31-0,89) et du risque d'événements cardiovasculaires majeurs (RR: 0,68; IC 95 % : 0,55-0,85). Pour l'auteur, cet essai est non seulement devenu une étude

de prévention secondaire mais, plus encore, l'effet enregistré sur les événements cardiovasculaires majeurs et sur les AVC est devenu... non significatif. Au passage, on notera une nouvelle façon de faire des méta-analyses. Dans le tableau de la page 221 intitulé *"Effets positifs minimes mais significatifs (+) et non significatifs ou négatifs (-) des statines sur chacun des 4 critères d'évaluation et globalement sur l'ensemble de l'essai"*, P. Even transforme des données chiffrées (risques relatifs et intervalles de confiance) en + et en - selon qu'il juge, a priori d'autorité (cf. l'exemple de l'étude CARDS), que l'effet enregistré sur un critère dans un essai est significatif ou non. Puis, il fait la moyenne des + et des -, ce qui lui permet d'affirmer par exemple qu'en prévention primaire 4 essais sur les 5 retenus sont négatifs. L'étude CARDS est reléguée parmi les essais de prévention secondaire, et si elle est jugée comme ayant un résultat favorable par ses propres auteurs, ce résultat est jugé défavorable par P. Even. Mais, comme disait Ulrich Wickert en 2000 dans *"Comment peut-on être allemand ? : On a toujours su falsifier l'histoire pour des motivations politiques ou culturelles"*.

>>> Des **interprétations personnelles**, en voici un exemple. L'auteur estime que les statines sont inutiles dans plus de 99 % des cas. Et voici le mode de raisonnement : il faut pour cela passer de la réduction relative du risque à la réduction absolue, puis calculer cette réduction absolue par an. Ainsi, *"les essais 4S, LIPID et HPS affichent des réductions relatives en apparence spectaculaires de 42 %, 24 % et 25 %, dont les cardiologues se gargarisent, mais des réductions absolues rapportées au nombre de sujets traités, minuscules, de 1,4 à 3,5 % en 5 ans, soit 0,3 à 0,7 % par an, soit 99,3 à 99,7 % d'échecs"* (page 223). Certes, afficher une réduction relative du risque est toujours en apparence plus avantageux. Mais, si, comme dans le cas des statines, cette réduction rela-

tive du risque est constante, quels que soient les paramètres démographiques, lipidiques et cliniques des patients, la réduction absolue du risque va dépendre du niveau de risque des patients pris en charge. Ainsi par exemple, si la réduction relative du risque est de 30 % à 5 ans et que le niveau de risque absolu du patient pris en charge est de 50 %, la réduction absolue du risque sera de 15 % ($50 \times 0,3$) et le nombre de patients à traiter pour éviter un événement sera de 6,66 (1/RAR) en 5 ans. A ce petit jeu, on peut aussi se demander pourquoi ne pas calculer la réduction absolue du risque par jour ou par seconde et non pas par an pour arriver enfin à la démonstration d'un quasi 100 % d'échec ?

>>> Des **calomnies**, en voici un exemple. A propos du CTSU d'Oxford, une des principales écoles de méthodologie clinique (pages 198 et 199) : *"Les membres du CTSU sont des employés de l'industrie pharmaceutique. Leur but est de fournir à sa demande des méta-analyses des essais cliniques qui puissent la servir ou de publier de grandes études épidémiologiques qui tendent à élargir ses marchés. Amplification des effets positifs, élimination des effets négatifs, manipulations statistiques cherchant les tests les plus favorables au produit étudié, trucage de la présentation des résultats, en utilisant à outrance la régression linéaire logarithmique ou ces "shrinkage factors"... Nous sommes là non pas dans le domaine de la science, ni même de la communication, ni même de la publicité, mais dans celui de la publicité mensongère. Bref, le CTSU n'est qu'une officine de gestion des essais cliniques et des études épidémiologiques intéressant les grands marchés de médicaments au service de l'industrie pharmaceutique qui le finance"*. Elargir les marchés en partant de données épidémiologiques ? Pourquoi alors, est-ce l'école d'Oxford qui est à l'origine de l'étude la plus convaincante sur les effets néfastes du tabac ? Pour se mettre à dos la puissante industrie du tabac en

BILLET DU MOIS

contribuant à restreindre son marché? Pourquoi, dans leur méta-analyse de 2007 dans le *Lancet*, les membres du CTSU n'ont-ils pas mis en évidence de relation entre les valeurs du cholestérol et la survenue d'un AVC? Être au service de l'industrie en falsifiant les données pour être favorable au produit étudié? Pourquoi les membres du CTSU ont-ils effectué un essai thérapeutique, l'étude HPS 2, condamnant quasi définitivement l'acide nicotinique et brisant l'espoir d'une commercialisation par son développeur et, de plus, contribuant à invalider l'hypothèse HDL, alors que ce même CTSU coordonne une autre étude évaluant une molécule augmentant le HDL? Enfin, on jugera de la qualité du débat scientifique: l'argumentation n'a pas pour objectif d'invalider des données par une nouvelle expérience qui pourrait les contredire, mais de "montrer qu'elles sont fausses" parce que ceux qui les ont produites auraient intérêt à ce qu'elles soient vraies.

>>> **Encore une petite calomnie** pour la route? Allez, on ne peut pas résister. Page 150, quand P. Even fait la liste des études ayant servi à la méta-analyse du CTSU, il indique que figure une étude française dont voici la valeur "*et même la France (représentée par un institut parisien privé à but lucratif du 16^e arrondissement !)*...". Wow! Parisien, privé, but lucratif, 16^e arrondissement... Décidément, cet homme n'aime pas les niches. La bonne science doit donc être provinciale, publique, désintéressée, et, si par malheur elle était parisienne, surtout ne pas être du 16^e arrondissement.

Au pays du fantasme

>>> Des **fantasmes**, en voici un exemple. L'auteur prétend que la présentation des résultats de l'essai 4S "*déclencha un délire d'enthousiasme quand il fut présenté devant des milliers de cardiologues riant ou pleurant et applaudissant*

debout" (page 159). Il s'agit d'un pur fantasme destiné à alimenter une vision faussée de l'Histoire.

Et là, il me paraît utile de rapporter ma vision de cardiologue français, présent à Dallas à l'AHA, en novembre 1994, lors de la présentation des résultats de l'étude 4S. En réalité, sur le moment, cette étude n'a pas suscité un enthousiasme majeur et elle n'a pas été applaudie debout. En 25 ans d'AHA, d'ACC et d'ESC, j'ai pu constater que les études applaudies debout ont été exceptionnelles et 4S n'a pas fait partie de ces exceptions. Il n'y a pas eu non plus de pleurs ou de rires chez les cardiologues. Plus encore, alors que cette étude était une avancée majeure, je fus surpris de constater lors des semaines suivantes que plusieurs revues françaises de cardiologie couvrant ce congrès ne l'avaient pas rapporté ou alors assez succinctement. Leurs rédacteurs jugeaient-ils alors qu'il s'agissait plus d'un thème de lipidologie qui s'était égaré dans un congrès de cardiologie?

De nombreuses données peuvent par ailleurs démontrer qu'au début des années 1990 une majorité de cardiologues français n'était pas très versée en "lipidologie" et que la prescription de molécules agissant sur les lipides était relativement faible de leur part. Ce n'est qu'au fur et à mesure de la publication d'études conduites avec les statines que les cardiologues ont vu qu'il existait une classe thérapeutique pouvant réduire le risque d'infarctus et d'AVC. Si les cardiologues sont devenus de grands prescripteurs de statines, cela semble surtout résulter de la démonstration de mieux en mieux établie de l'efficacité clinique de ces molécules. On notera aussi que les cardiologues prescrivent relativement peu de fibrates et qu'ils semblent plus privilégier une efficacité démontrée plutôt que l'hypothèse lipidique.

La lecture du livre de P. Even, qui veut "casser" l'hypothèse lipidique, donne l'impression que, pour arriver à son

objectif, il faut absolument aussi "casser" la classe des statines, et cela contre toute évidence. Par extension, il faut aussi "casser" les cardiologues, du moins ceux qui prescrivent des statines. En parallèle, et pour soutenir le fait que de "*multiples essais ont été conduits pour valider... l'effet des régimes alimentaires*" (page 116), Philippe Even va faire ce parallèle: démontrer l'étude ORIGIN conduite en double aveugle contre placebo chez 12 000 patients pendant 6,8 ans et qui a montré qu'un supplément en acides gras oméga-3 n'apporte aucun bénéfice cardiovasculaire (dans une étude ayant totalisé plus de 1 000 événements du critère primaire) et écrire: "*Malgré les deux échecs d'ORIGIN et de AOTG, il est difficile de ne pas tenir compte de l'étude de Lyon, particulièrement rigoureuse et méthodologiquement inattaquable*". Rappelons donc quelques détails sur l'étude de Lyon: elle a été conduite en simple aveugle, le taux d'événements constatés a été moindre que celui ayant servi à construire le protocole statistique, ce qui a conduit à augmenter le nombre de patients à enrôler et, comme dans plusieurs études conduites avec les statines et critiquées pour cela, elle a été interrompue avant son terme (permettant une publication dans le *Lancet* en 1994) du fait d'un bénéfice constaté lors d'une analyse intermédiaire alors qu'avaient été constatés 19 décès cardiovasculaires (16 vs 3), 22 infarctus du myocarde non fatals (17 contre 5), 41 événements dénommés critère primaire majeur total (33 contre 8). La réduction du risque des événements du critère primaire a donc été de 73 %.

Et là encore, il y a des inventions et des contradictions dans le livre de Philippe Even. Ainsi, il écrit (page 175) pour dénigrer les statines: "*Et ces 0,5 % de succès sont-ils réels?* (Il parle ici du bénéfice qu'il attribue personnellement aux statines). *S'ils l'étaient, comme 4,5 millions de Français en prennent, elles éviteraient 22 000 acci-*

dents cardiaques par an en France... Or... la diminution n'est que de 15 % depuis 1995 et elle ne relève pas des statines, mais des antihypertenseurs, de la réduction du tabagisme et des progrès exceptionnels accomplis par les cardiologues, debout de jour et de nuit, au chevet des malades (pas ceux qui, assis derrière leur bureau, prescrivent les statines)... Il y a toujours autant d'infarctus et d'AVC (230 000/an), mais la mortalité immédiate des infarctus dans les grands centres est passée de 50 % à 5 % et les statines n'y sont pour rien." Au passage, on remarquera que le cardiologue debout de jour et de nuit est parfois, sinon souvent, le même qui, assis derrière un bureau, prescrit des statines et qu'il n'y a pas lieu d'opposer deux pratiques pour tenter d'en dévaloriser une.

L'invention est de dire que la diminution des infarctus n'est due qu'aux traitements antihypertenseurs et à la réduction du tabagisme : il ne s'agit que d'une supposition et beaucoup de chercheurs et de décideurs en Santé publique qui analysent les données en permanence aimeraient pouvoir être aussi affirmatifs. La contradiction est de dire qu'il y a toujours autant d'infarctus et d'AVC, ce qui démontrerait que les statines ne sont pas efficaces en termes de Santé publique, et de montrer qu'en parallèle la consommation d'une margarine enrichie en oméga-3 peut réduire de 73 % le risque d'événements cardiovasculaires majeurs. Retournons donc l'argument : lorsque l'on constate l'augmentation constante de la consommation de margarine enrichie en oméga-3 en France (elles ne représentaient que 8 % des parts de marché en 2000, mais 63 % en 2007 d'après santégouv. fr), si le bénéfice alloué de ces margarines était avéré, et tout en reconnaissant que ces margarines sont toutes très différentes, il aurait dû y avoir une diminution massive des infarctus en France lors des 10 dernières années. Retenons que si l'argument de Santé publique ne serait pas en

faveur du bénéfice clinique des statines, il n'est alors pas non plus en faveur du "vrai traitement préventif de l'infarctus" défendu par Philippe Even.

[Et la cerise sur le gâteau...

Revenons au CTSU d'Oxford. S'il faut à Philippe Even porter le fer contre ses membres, c'est probablement parce qu'ils ont publié une méta-analyse ou une méta-régression des études épidémiologiques montrant, en coordonnées semi-logarithmiques, qu'il y a une relation linéaire et sans seuil entre la cholestérolémie et la mortalité cardiaque. Comme pour le postulant au titre de grand référent de la science, cette relation ne peut pas exister (page 156 : "Conclusion : aucune étude n'a montré de lien fort entre cholestérol et mortalité cardiaque"), c'est forcément qu'elle est fausse. Et si elle est fausse, ce n'est pas parce qu'elle va être invalidée par Philippe Even (qui va cependant tenter de le faire d'une façon "étonnante"), mais parce que les membres du CTSU sont des collaborateurs d'industriels corrupteurs et qu'ils ont donc falsifié les données : "ce qui frappe dans l'enquête PSC, c'est l'ampleur des manipulations statistiques" (page 152).

Mais, heureusement, P. Even va rétablir la vérité en reconstruisant les vraies relations entre la cholestérolémie et la mortalité cardiaque. L'auteur propose ainsi un nouveau graphique (page 151) reprenant les données publiées dans le *Lancet* en 2007 par le CTSU et sur lesquelles il superpose "les données réelles en coordonnées linéaires usuelles recalculées par l'auteur". Donc recalculées par Philippe Even.

Et là, j'espère que vous êtes bien assis sur vos chaises. En effet, si, page 154, l'auteur indique qu'il a produit "en pointillés, les courbes curvilinéaires expérimentales non publiées et recalculées par nous...", d'où tient-il les bases

de ces données non publiées ayant permis ce nouveau calcul ? Il suffit de lire la page 156 et ici, on ne peut résister à retranscrire l'intégralité de la nouvelle attaque contre le CTSU, tant sa conclusion est invraisemblable : "Cette très habile manipulation redresse donc la droite représentant les relations mortalité cardiaque/cholestérol et elle en double la pente, accroissant ainsi les effets du cholestérol. Il s'agit bien d'illusionnisme. Ces pentes ainsi "appropriately" corrigées (sic), écrivent nos statisticiens émérites, sont plus raides que la réalité et le cholestérol pèse donc 2 fois plus lourd dans la mortalité et 4 fois plus qu'avec les courbes curvilinéaires expérimentales. Il y a donc un double trucage par les logarithmes d'abord et par le shrinkage factor ensuite. Superbe. Notons que ce doublement arbitraire falsifie ipso facto nos courbes pointillées, calculées sans disposer des valeurs originales...".

Pour ceux qui n'auraient pas compris, Philippe Even recalcule la corrélation entre les valeurs du cholestérol et la mortalité cardiaque à partir de données qu'il ne possède pas puisqu'il reconnaît ne pas disposer des valeurs originales, mais cela lui permet de montrer que les relations calculées par ceux qui possèdent ces valeurs originales sont fausses. C'est là une démarche scientifique inédite.

[Pourtant, à Oxford...

Rappelons que c'est à Oxford qu'a enseigné Karl Popper, un épistémologue dont une des grandes théories était d'avoir établi qu'une science est une démarche qui produit des données réfutables. C'est-à-dire des données qui peuvent être invalidées par une nouvelle expérience. Il distinguait en cela les vraies des fausses sciences comme sont pour lui de fausses sciences, car non réfutables, le freudisme et le marxisme par exemple. Notamment, Karl Popper distinguait ceux qui réfutent

BILLET DU MOIS

les données scientifiques en fonction de l'origine et des caractéristiques de ceux qui les produisent, et ceux qui réfutent les données scientifiques par une nouvelle expérience ou expérimentation prouvant qu'elles sont fausses, donc réfutables.

Philippe Even semble donc bien être au sens poppérien du terme un faux scientifique : il tend à réfuter des données scientifiques en fonction des caractéristiques de leurs auteurs (c'est pour cela qu'il appuie lourdement la valeur de sa

démonstration sur les conflits d'intérêts de ceux qui pensent différemment), et ensuite par des inventions et des élucubrations qui ne constituent pas de nouvelles expériences et/ou expérimentations, mais la création de données correspondant à ce qu'il pense qu'elles devraient être.

Alors que conclure ?

Au terme de la lecture de cet ouvrage, il est clair que son auteur ne peut que pos-

tuler pour prendre la présidence d'un nouveau parti, le Mouvement pour la Fausse Science dont les initiales indiquent ce qu'il faut en penser si le débat reste à ce niveau.

Conflits d'intérêts de l'auteur en rapport avec cet article : Honoraires pour conférence ou conseils pour les laboratoires : Astra-Zeneca, BMS, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis France.

réalités

[Bulletin d'abonnement]

Je m'abonne à
réalités Cardiológicas

Médecin ☐ 1 an : 60 €
☐ 2 ans : 95 €

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

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

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

4
crédits
FMC/an

Déductible des
frais professionnels

Nom

Prénom

Adresse

Ville

Code Postal

E-mail

Règlement ☐ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)
☐ Par carte bancaire (sauf American Express)

carte n°

cryptogramme date d'expiration

Signature

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Recommandations

Recommandations de la Société européenne de cardiologie: quoi de neuf?



→ F. DELAHAYE
Hôpital Louis Pradel, BRON.

Elles concernent la prévention des maladies cardiovasculaires, l'insuffisance cardiaque, la fibrillation atriale, l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST et les valvulopathies. Il y a aussi la troisième définition universelle des infarctus du myocarde. Les textes complets sont disponibles dans l'*European Heart Journal* et sur le site de la Société européenne de cardiologie (www.escardio.org). Un résumé de chaque texte a été publié dans *Réalités cardiologiques*, auquel nous renvoyons le lecteur, notamment pour la définition des infarctus du myocarde. Ici, faute de place, ne figurent que les points-clés des autres textes.

Prévention des maladies cardiovasculaires

Sont à très haut risque les individus qui ont une des caractéristiques suivantes :

- une maladie cardiovasculaire documentée par un examen non invasif ou invasif (coronarographie, imagerie nucléaire, échocardiographie de stress, échographie-Doppler des artères carotides), un antécédent d'infarctus du myocarde, de syndrome coronaire aigu, de revascularisation coronaire ou artérielle autre, d'accident vasculaire cérébral ischémique, d'artériopathie périphérique;
- un diabète sucré, de type 1 ou 2, avec au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire et/ou une atteinte d'un organe cible (par exemple, micro-albuminurie entre 30 et 300 mg/24 h);
- une maladie rénale sévère (taux de filtration glomérulaire < 30 mL/min/1,73 m²);
- un risque SCORE ≥ 10 %.

Sont à haut risque les individus qui ont une des caractéristiques suivantes :

- une augmentation importante d'un facteur de risque, tel qu'une dyslipidémie familiale ou une hypertension artérielle sévère;
- un diabète sucré, de type 1 ou 2, sans autre facteur de risque cardiovasculaire ni atteinte d'un organe cible;
- une maladie rénale modérée (taux de filtration glomérulaire entre 30 et 60 mL/min/1,73 m²);
- un risque SCORE entre 5 % et 10 % (fig. 1).

Tout tabagisme est un facteur de risque de maladies cardiovasculaires puissant et indépendant et doit être évité. Le tabagisme passif augmente le risque de maladies cardiovasculaires et doit être évité. Les jeunes doivent être encouragés à ne pas commencer à fumer. Tous les fumeurs doivent recevoir des conseils pour arrêter de fumer et une proposition d'aide.

Une nourriture saine est recommandée comme étant la pierre angulaire de la prévention cardiovasculaire :

- les acides gras saturés doivent représenter moins de 10 % de l'apport énergétique total, en étant remplacés par des acides gras poly-insaturés;
- les acides gras insaturés "trans" doivent être consommés le moins possible, de préférence pas de consommation de plats cuisinés, et moins de 1 % de l'apport énergétique total, sous forme naturelle;
- < 5 g de sel par jour;
- 30-45 g de fibres par jour, à partir de produits complets, de fruits et légumes;
- 200 g de fruits par jour (deux-trois portions);
- 200 g de légumes par jour (deux-trois portions);
- du poisson au moins deux fois par semaine, dont un doit être un poisson gras;
- la consommation de boissons alcooliques doit être limitée à 2 verres par jour (20 g d'alcool par jour) chez les hommes et un verre par jour (10 g d'alcool par jour) chez les femmes.

Les adultes en bonne santé, de tous les âges, doivent passer 2,5 à 5 heures par semaine à une activité physique ou un

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Recommandations

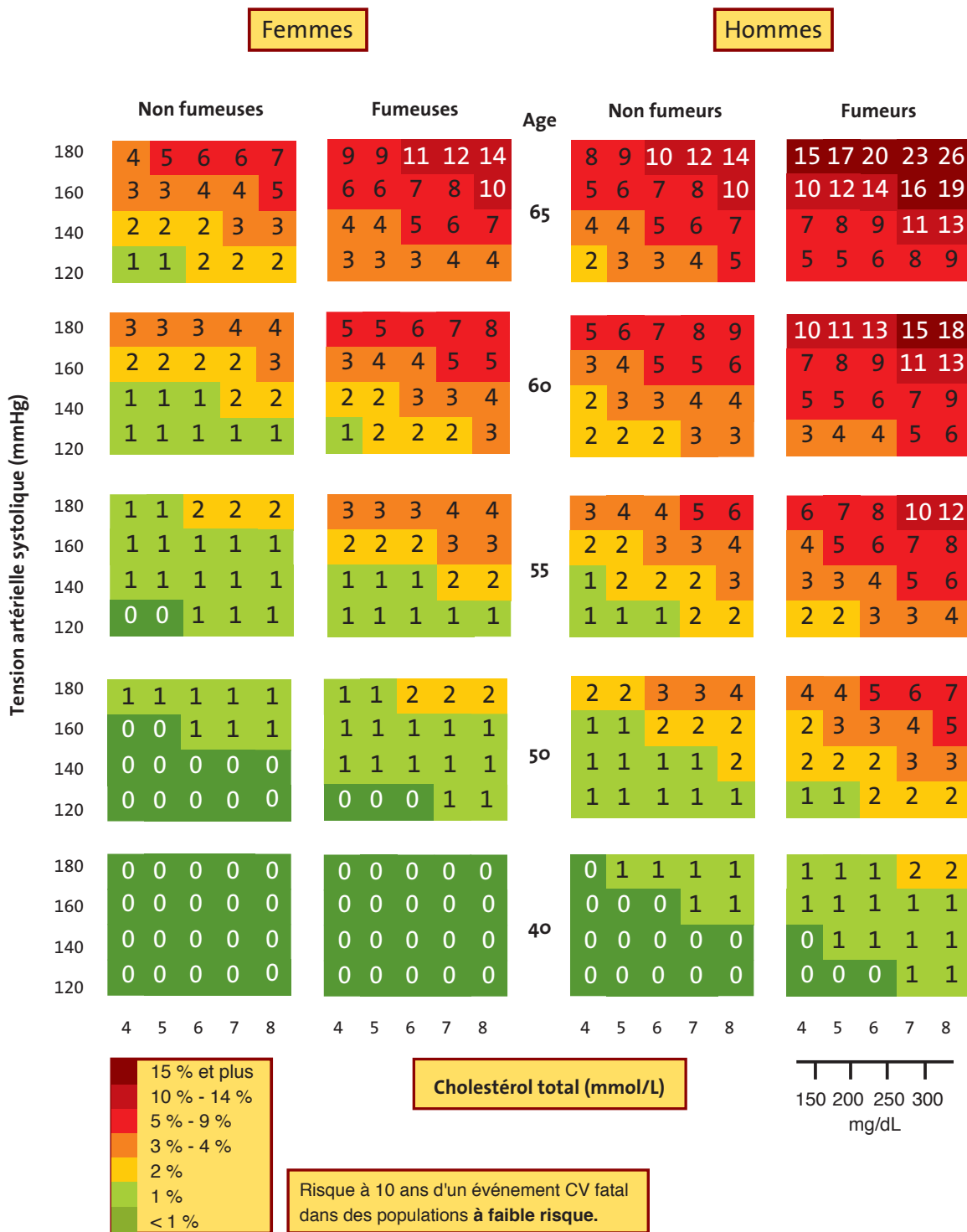


Fig. 1: Risque SCORE: risque à 10 ans de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse fatale dans les pays à bas risque.

Procoralan®

Ivabradine

Insuffisance cardiaque chronique¹

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

PROCORALAN 5 mg : comprimés pelliculés sécables. **PROCORALAN 7,5 mg** : comprimés pelliculés. **Composition** : Ivabradine 5 mg ou 7,5 mg. EEN : lactose. **Indications** : Traitement de la maladie coronaire : Traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal. L'ivabradine est indiquée : - chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants, - ou en association aux bêtabloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêtabloquants, et dont la fréquence cardiaque reste supérieure à 60 bpm. Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique : L'ivabradine est indiquée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA II à IV avec dysfonction systolique, chez les patients en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque est supérieure ou égale à 75 bpm, en association au traitement standard comprenant les bêtabloquants ou en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants. **Posologie et mode d'administration** * : Traitement de la maladie coronaire : la posologie initiale recommandée est de 5 mg d'ivabradine 2 fois/j par voie orale, une prise le matin et une le soir au cours des repas. Après 3 à 4 semaines de traitement, la poso. peut être augmentée à 7,5 mg 2 fois/j, selon réponse thérapeutique. Si la fréquence cardiaque (FC) de repos descend en dessous de 50 bpm ou si symptômes liés à la bradycardie, la dose doit être diminuée en sachant qu'une posologie de 2,5 mg 2 fois/j peut être envisagée. Le traitement doit être interrompu si la FC reste < 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent. Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique : instaurer traitement uniquement chez les insuffisants cardiaques stables. La poso. initiale recommandée est de 5 mg d'ivabradine 2 fois/j. Après 2 semaines de traitement, la poso. peut être augmentée à 7,5 mg 2 fois/j si FC de repos persiste au-dessus de 60 bpm, ou diminuée à 2,5 mg 2 fois/j si FC de repos persiste en dessous de 50 bpm ou en cas de symptômes liés à la bradycardie. Si la FC est comprise entre 50 et 60 bpm, la poso. de 5 mg 2 fois/j peut être maintenue. Si, durant le traitement, la FC de repos descend de façon persistante en dessous de 50 bpm ou en cas de symptômes liés à la bradycardie, la dose doit être diminuée à la poso. inférieure. Si la FC de repos persiste au-dessus de 60 bpm, la poso. peut être augmentée à la poso. supérieure. Le traitement doit être interrompu si la FC reste inférieure à 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent. Instaurer le traitement à 2,5 mg 2 fois/j chez le sujet âgé de 75 ans et plus. Utiliser avec précaution chez l'insuffisant hépatique modéré et l'insuffisant rénal si $Cl_{creat} < 15$ ml/min. Pas de données disponibles chez les enfants de moins de 18 ans. CTJ : 1,87 €. **Contre-indications** : Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients ; Fréquence cardiaque de repos < 60 bpm avant le traitement ; Choc cardiogénique ; Infarctus aigu du myocarde ; Hypotension sévère (< 90/50 mmHg) ; Insuffisance hépatique sévère ; Maladie du sinus (« sick sinus syndrome ») ; Bloc sino-auriculaire ; Insuffisance cardiaque instable ou aiguë ; Patient pacemaker-dépendant (fréquence cardiaque exclusivement imposée par le pacemaker) ; Angor instable ; Bloc auriculo-ventriculaire du 3^e degré (BAV III) ; Association à des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 tels que les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole), les antibiotiques de la famille des macrolides (clarithromycine, érythromycine *per os*, josamycine, télichromycine), les inhibiteurs de protéases (nelfinavir, ritonavir) ou la néfazodone ; Grossesse, allaitement. **Mises en garde et précautions d'emploi** * : arythmies cardiaques ; patients avec BAV du 2^e degré ; patients présentant une bradycardie ; Assoc. avec inhibiteurs calciques réduisant la FC (vérapamil/diltiazem) ; l'insuffisance cardiaque doit être stabilisée avant d'envisager un traitement avec l'ivabradine ; insuffisants cardiaques de classe NYHA IV ; AVC ; fonction visuelle ; patients hypotendus ; fibrillations auriculaires ; patients présentant un QT long congénital ou traités par des médicaments allongeant le QT ; patients hypertendus nécessitant une modification de leur traitement antihypertenseur ; contient du lactose. **Interactions** * : Assoc. contre-indiquée : inhibiteurs puissants du CYP3A4. Assoc. déconseillée : Inhibiteurs modérés du CYP3A4 : diltiazem/vérapamil ; Médicament allongeant le QT. Assoc. nécessitant des précautions d'emploi : diurétiques hypokaliémants (thiazidiques et de l'anse) ; autres inhibiteurs modérés du CYP3A4 ; Jus de pamplemousse ; Inducteurs du CYP3A4. **Grossesse et allait.** * : Contre-indiqués. **Conduite et utilisation de machines** * : prise en compte de possibles phosphènes. **Effets indésirables** * : Très fréquent : Phosphènes ; Fréquent : Bradycardie, BAV I – allongement de l'intervalle PQ à l'ECG, extrasystoles ventriculaires, vision trouble, céphalées, sensations vertigineuses ; pression artérielle non contrôlée ; Peu fréquent : Hyperuricémie, éosinophilie, syncope, vertiges, palpitations, extrasystoles supraventriculaires, hypotension, dyspnée, nausées, constipation, diarrhée, angioedème, rash, crampes musculaires, asthénie, fatigue, élévation de la créatininémie, allongement de l'intervalle QT à l'ECG ; Rare : érythème, prurit, urticaire, malaise ; Très rare : Fibrillation auriculaire ; BAV du 2^e et du 3^e degré ; maladie du sinus. **Propriétés** * : ATC : C01EB17. L'ivabradine agit en réduisant uniquement la fréq. cardiaque par inhibition sélective et spécifique du courant pacemaker I_f qui contrôle la dépolarisation diastolique spontanée au niveau du nœud sinusal et régule la fréquence cardiaque. **Prescription et délivrance** : Liste I. **Procoralan 5 mg** : 34009 371 676 2 8, EU/1/05/316/003 (56 cp) : 52,36 € - 34009 567 208 1 1, EU/1/05/316/006 (100 cp, modèle hosp.). **Procoralan 7,5 mg** : 34009 371 679 1 8, EU/1/05/316/010 (56 cp) : 52,36 € - 34009 567 209 8 9, EU/1/05/316/013 (100 cp, modèle hosp.). Collect. Remb. Séc. soc 65 % dans le traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants. - Non remboursable à la date du 01/10/2012 : - dans le traitement de la maladie coronaire, en association aux bêtabloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêtabloquants, et dont la fréquence cardiaque reste supérieure à 60 bpm, - dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique. (demande d'admission à l'étude). **Info. méd.** : Biopharma – 35 rue de Verdun 92284 Suresnes Cedex - Tél. 01 55 72 60 00. **Titulaire/Exploitant** : Les Laboratoires Servier – 50, rue Carnot - 92284 Suresnes Cedex. **AMM du 25/10/2005, rév. 10/2012**. 13 PA 5024 FF V1.

* Pour une information complète, consulter le RCP disponible sur le site Internet de l'EMA.

1. Indication non remboursable à la date du 01/10/2012 (demande d'admission à l'étude)



2 prises par jour

1 prise le matin + 1 prise le soir

cf. § posologie et mode d'administration

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE Recommandations

entraînement aérobie d'intensité au moins modérée, ou bien 1 à 2,5 heures par semaine d'exercice physique intense.

L'adaptation du mode de vie, avec des mesures telles que le contrôle du poids, l'augmentation de l'activité physique, la modération de la consommation d'alcool, la restriction sodée et l'augmentation de la consommation de fruits, de légumes et de produits laitiers à teneur en graisses faible, est recommandée chez les sujets hypertendus et chez les sujets dont la tension artérielle est normale haute. Les classes d'anti-hypertenseurs majeurs (diurétiques, IEC, antagonistes calciques, sartans et bêtabloquants) ne diffèrent pas significativement en termes d'efficacité sur la pression artérielle et doivent donc être recommandés pour l'initiation et le maintien d'un traitement anti-hypertenseur. La pression artérielle systolique doit être abaissée au-dessous

de 140 mmHg (et la pression artérielle diastolique au-dessous de 90 mmHg) chez tous les sujets hypertendus.

Chez les diabétiques, le taux cible d'HbA1c recommandé est $< 7,0\%$, les statines sont recommandées, la pression artérielle cible recommandée est $< 140/80$ mmHg.

La cholestérolémie des LDL cible est $< 1,8$ mmol/L chez les sujets à très haut risque, $< 2,5$ mmol/L chez les sujets à haut risque, $< 3,0$ mmol/L chez les sujets à risque modéré.

Insuffisance cardiaque

Le diagnostic en cas de suspicion d'insuffisance cardiaque peut se faire selon deux approches : l'échocardiographie première (en bleu) ou les peptides natriurétiques premiers (en rouge) (fig. 2).

Les principales nouveautés thérapeutiques sont l'extension des indications des antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes, l'indication nouvelle pour l'inhibiteur du nœud sinusal ivabradine (fig. 3) et l'extension des indications de la synchronisation cardiaque :

>>> Chez les patients en classe III ou IV ambulatoire, en rythme sinusal, avec une FEVG $\leq 35\%$ de façon persistante malgré un traitement pharmacologique optimal, quand l'espérance de vie est supérieure à un an en bon état fonctionnel :

- morphologie de QRS de type BBG : la resynchronisation, avec ou sans défibrillateur, est recommandée lorsque la durée de QRS est ≥ 120 ms ;
- morphologie de QRS pas de type BBG : la resynchronisation, avec ou sans défibrillateur, doit être envisagée lorsque la durée de QRS est ≥ 150 ms.

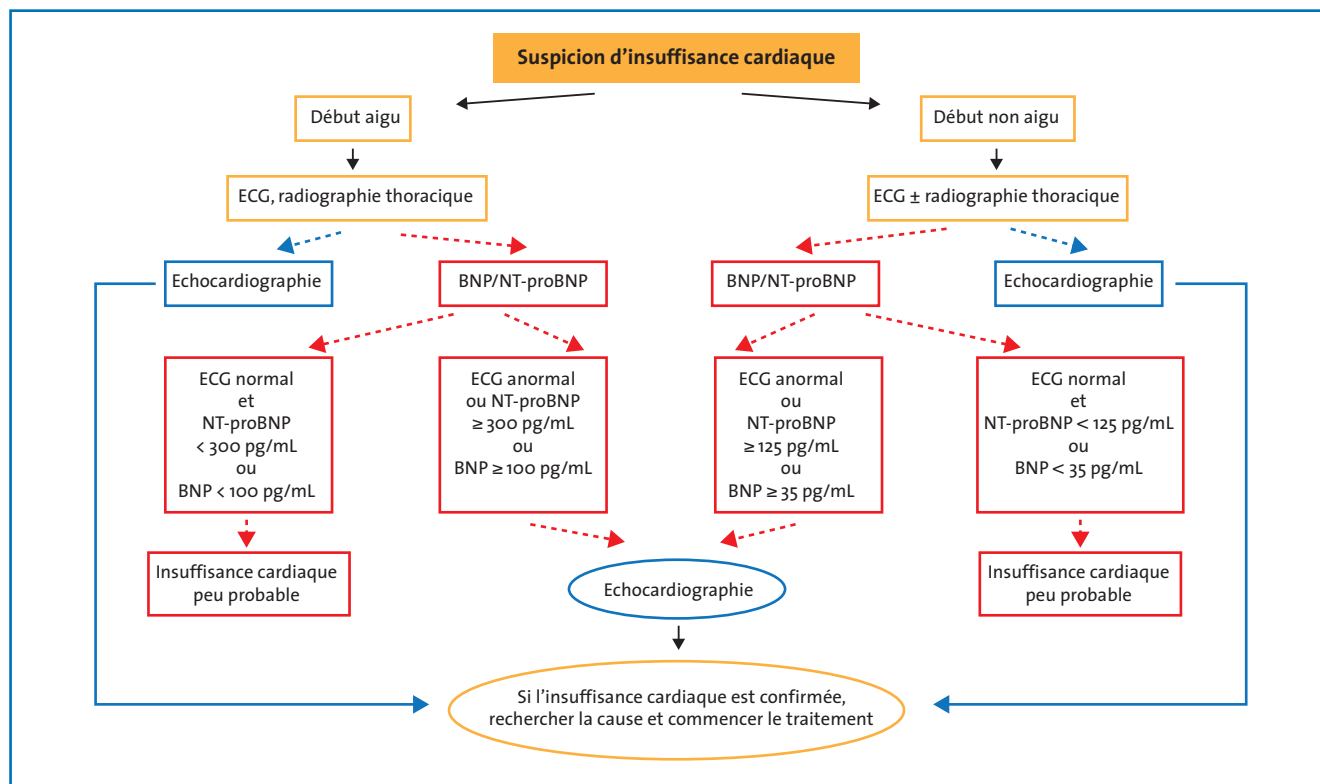


FIG. 2 : Algorithme diagnostique en cas de suspicion d'insuffisance cardiaque.

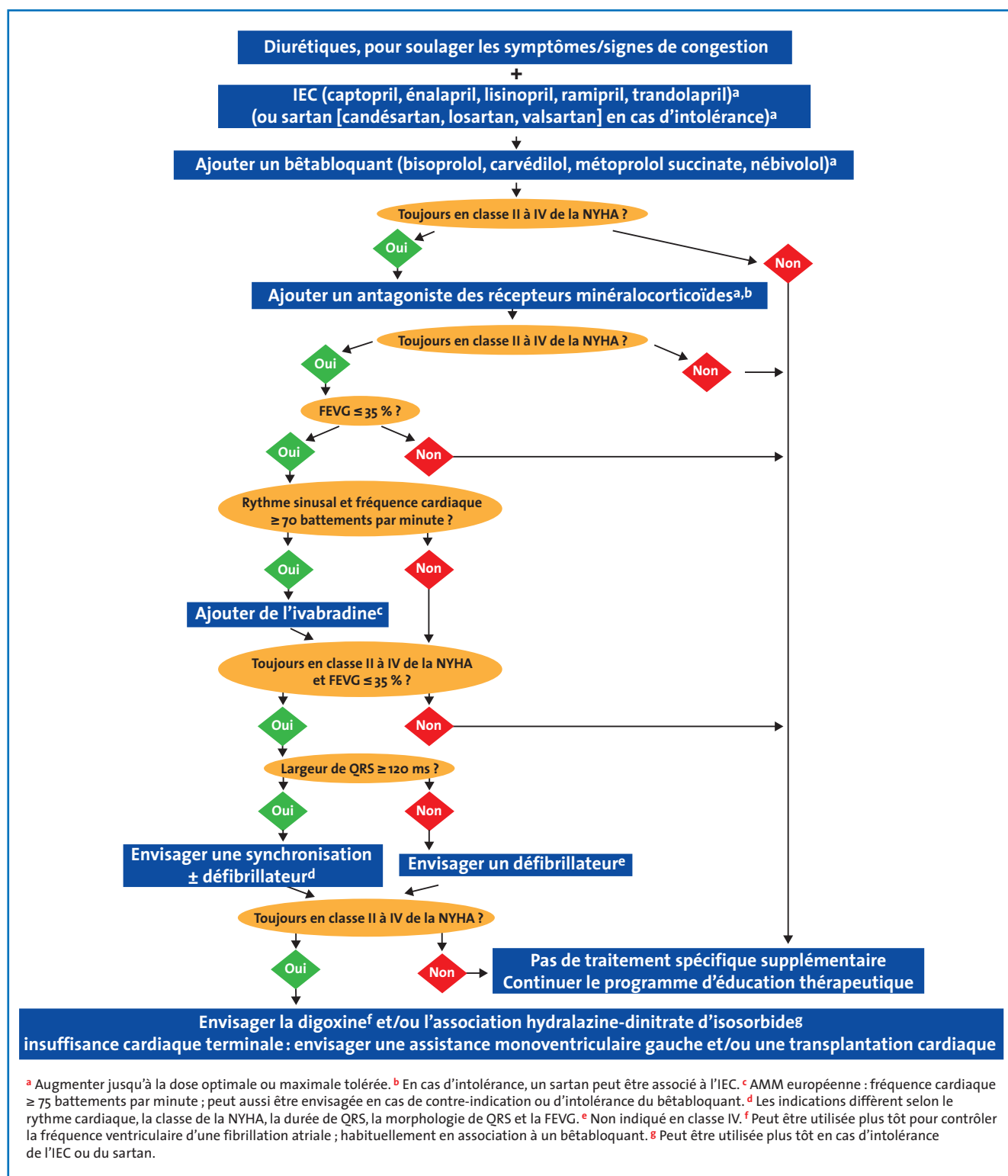


Fig. 3 : Options thérapeutiques dans l'insuffisance cardiaque symptomatique (classes II à IV de la NYHA).

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Recommandations

>>> Chez les patients en classe II, en rythme sinusal, avec une FEVG ≤ 30 % de façon persistante malgré un traitement pharmacologique optimal, quand l'espérance de vie est supérieure à un an en bon état fonctionnel :

- morphologie de QRS de type BBG : la resynchronisation, de préférence avec défibrillateur, est recommandée lorsque la durée de QRS est ≥ 130 ms ;
- morphologie de QRS pas de type BBG : la resynchronisation, de préférence avec défibrillateur, doit être envisagée lorsque la durée de QRS est ≥ 150 ms.

>>> Chez les patients en classe III ou IV ambulatoire, en fibrillation atriale permanente, avec une FEVG ≤ 35 % de façon persistante malgré un traitement pharmacologique optimal, lorsque la durée de QRS est ≥ 120 ms, quand l'espérance de vie est supérieure à un an en bon état fonctionnel : la resynchronisation, avec ou sans défibrillateur, peut être envisagée si le patient doit avoir un stimulateur du fait d'une fréquence cardiaque intrinsèquement lente, s'il est stimulo-dépendant après une ablation du nœud atrioventri-

culaire, ou si la fréquence ventriculaire est ≤ 60 battements par minute au repos et ≤ 90 bpm à l'effort.

>>> Chez les patients qui ont une indication de simulateur conventionnel, quand l'espérance de vie est supérieure à un an en bon état fonctionnel : la synchronisation doit être envisagée chez les patients en classe III ou IV, avec une FEVG ≤ 35 %, quelle que soit la durée

de QRS ; elle peut être envisagée chez les patients en classe II, avec une FEVG ≤ 35 %, quelle que soit la durée de QRS.

Fibrillation atriale

Le choix du traitement antithrombotique doit reposer sur l'évaluation des risques absolus d'accident thrombo-embolique (**tableau I**) et d'hémorragie (**tableau II**)

Score CHA ₂ DS ₂ -VASc		
Lettres	Caractéristiques	Points
C (congestive heart failure/ LV dysfunction)	Insuffisance cardiaque congestive/ dysfonction du ventricule gauche	1
H (hypertension)	HTA	1
A ₂ (age ≥ 75)	Age > 75 ans	2
D (diabetes mellitus)	Diabète	1
S ₂ (stroke/TIA/thromboembolism)	AVC/AIT/événement thrombo-embolique	2
V (vascular disease)	Maladie vasculaire	1
A (age 65-74)	Age compris entre 65 et 74 ans	1
Sc (sex category [female])	Sexe féminin	1

TABLEAU I.

Score HAS-BLED		
Lettres	Caractéristiques	Points
H (hypertension)	HTA (pression artérielle systolique > 160 mm Hg)	1
A (abnormal renal and liver function)	Fonction rénale anormale (hémodialyse chronique ou transplantation rénale ou créatininémie ≥ 200 μ mol/L)	1
	Fonction hépatique anormale (maladie hépatique chronique [par exemple : cirrhose] ou preuves biochimiques d'anomalies hépatiques significatives [par exemple, bilirubine > 2 fois la limite supérieure de la normale, associée à des taux d'aspartate aminotransférase/alanine aminotransférase/phosphatases alcalines > 3 fois la limite supérieure de la normale])	1
S (stroke)	AVC	1
B (bleeding)	Antécédents hémorragiques ou prédisposition hémorragique (par exemple, diathèse hémorragique, anémie, etc.).	1
L (labile INRs)	INR labiles (valeurs instables ou élevées de l'INR ou peu de temps [par exemple : < 60 % du temps] dans la zone thérapeutique).	1
E (elderly)	Age > 65 ans	1
D (drugs or alcohol)	Médicaments (notamment antiagrégants plaquettaires et anti-inflammatoires non stéroïdiens).	1
	Consommation excessive d'alcool.	1

TABLEAU II.

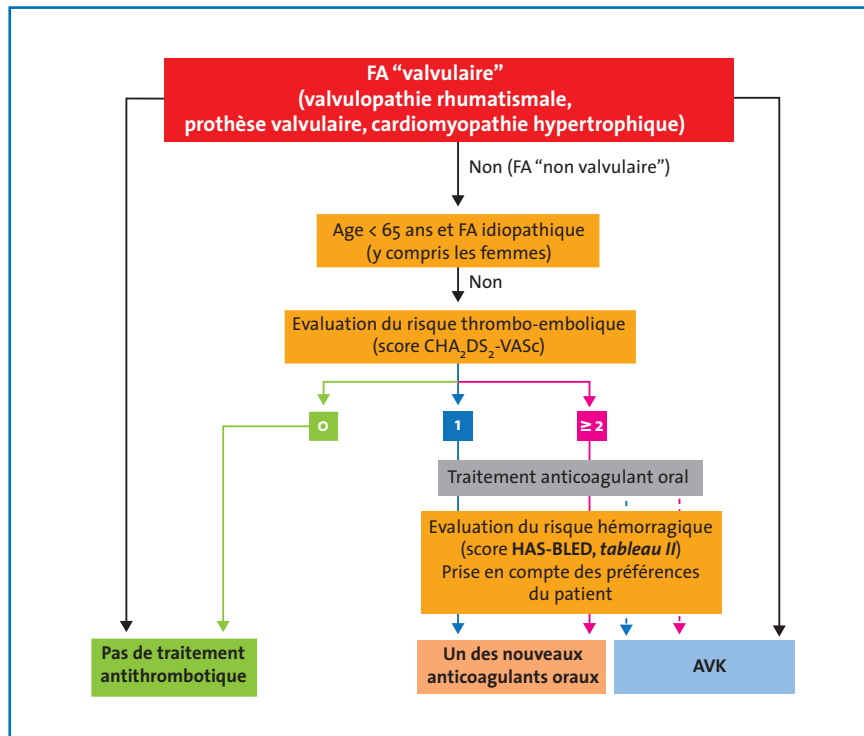


FIG. 4 : Choix de l'anticoagulant.

et sur l'appréciation du bénéfice clinique net pour un patient donné. Le choix de l'anticoagulant est présenté dans la *figure 4*.

Infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST

>>> Une reperfusion est indiquée chez tous les patients dont les symptômes datent de moins de 12 heures et chez lesquels il y a un sus-décalage du segment ST persistant ou un bloc de branche gauche (préssumé) nouveau.

>>> Une reperfusion (de préférence, intervention coronaire percutanée [ICP] primaire) est indiquée lorsqu'il y a des preuves d'ischémie myocardique en cours, même si les symptômes ont commencé il y a plus de 12 heures ou bien si la douleur et les modifications électrocardiographiques n'ont pas été franches.

1. Intervention coronaire percutanée primaire

>>> Une ICP est la technique de reperfusion recommandée, par rapport à la fibrinolyse, si elle est réalisée par une équipe expérimentée et dans les 120 minutes après le premier contact médical.

>>> Elle est indiquée chez les patients avec insuffisance cardiaque aiguë sévère ou choc cardiogénique, sauf si le délai attendu de l'ICP est excessif et si le patient arrive peu après le début des symptômes.

>>> Pour une ICP primaire, le "stenting" est préférable à l'angioplastie par ballon seule.

>>> L'ICP systématique d'une artère totalement occluse plus de 24 heures après le début des symptômes chez des patients stables sans signe d'ischémie

(qu'il y ait eu fibrinolyse ou non) n'est pas recommandée.

>>> Si le patient n'a pas de contre-indication à une double antiagrégation plaquettaire prolongée et sera probablement compliant, un stent pharmaco-actif est préférable à un stent nu.

>>> Une double antiagrégation plaquettaire avec de l'aspirine et un antagoniste des récepteurs de l'ADP est recommandée :
– avec du prasugrel chez les patients n'ayant jamais reçu de clopidogrel, s'il n'y a pas d'antécédent d'AVC/AIT et si l'âge est inférieur à 75 ans ;
– avec du ticagrélor ;
– avec du clopidogrel si le prasugrel et le ticagrélor ne sont pas disponibles ou sont contre-indiqués.

>>> Un anticoagulant par voie injectable doit être administré :
– la bivalirudine est préférée à l'héparine et aux anti-GPIIb/IIIa ;
– l'énoxaparine peut être préférée à l'héparine non fractionnée ;
– l'héparine non fractionnée doit être utilisée chez les patients ne recevant ni de la bivalirudine ni de l'énoxaparine.

2. Fibrinolyse

>>> Elle est recommandée dans les 12 heures après le début des symptômes chez les patients sans contre-indication, si une ICP primaire ne va pas être réalisée par une équipe expérimentée dans les 120 minutes après le premier contact médical.

>>> Chez les patients vus tôt (< 120 minutes après le début des symptômes) avec un infarctus de grande taille et un risque hémorragique bas, une fibrinolyse doit être envisagée si le délai entre le premier contact médical et l'inflation du ballon d'angioplastie est > 90 min.

>>> Si cela est possible, la fibrinolyse doit être mise en œuvre avant l'arrivée à l'hôpital.

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Recommandations

>>> Un fibrinolytique spécifique de la fibrine (ténecteplase, altéplase, rétépase) est préférable à un fibrinolytique non spécifique de la fibrine.

>>> De l'aspirine, per os ou par voie intraveineuse, doit être administrée; du clopidogrel est indiqué en addition à l'aspirine.

>>> Chez les patients recevant un traitement fibrinolytique, une anticoagulation est recommandée jusqu'au moment d'une revascularisation (si elle est faite) ou pendant la durée du séjour hospitalier, jusqu'à 8 jours. L'anticoagulant peut être :
– de l'énoxaparine, par voie intraveineuse puis sous-cutanée (préférée à l'héparine non fractionnée);
– de l'héparine non fractionnée, sous forme d'un bolus et d'une perfusion par voie intraveineuse, ajustés aux poids;
– chez les patients traités par streptokinase, du fondaparinux, sous forme d'un bolus par voie intraveineuse suivi d'une dose sous-cutanée 24 heures plus tard.

>>> Un transfert dans un centre disposant de l'ICP primaire est indiqué pour tous les patients recevant un traitement fibrinolytique.

>>> Une ICP de sauvetage est indiquée immédiatement en cas d'échec de la fibrinolyse (< 50% de régression du sus-décalage du segment ST à 60 minutes).

>>> Une ICP en urgence est indiquée en cas d'ischémie myocardique récidivante ou de preuve de réocclusion après une fibrinolyse initialement réussie.

>>> Une angiographie en urgence, dans l'optique d'une revascularisation, est indiquée chez les patients en insuffisance cardiaque/choc cardiogénique après une fibrinolyse initiale.

>>> Une angiographie avec possibilité de revascularisation (de l'artère responsable de l'infarctus) est indiquée après une fibrinolyse réussie.

>>> Le moment optimal d'une angiographie chez les patients stables après une fibrinolyse réussie est de 3 à 24 heures.

3. Traitements au long cours

>>> Le contrôle des facteurs de risque, en particulier du tabagisme, est impératif.

>>> Un traitement antiagrégant plaquettaire est indiqué à vie.

>>> Une double antiagrégation plaquettaire est indiquée pendant un maximum de 12 mois.

>>> Un traitement bêtabloquant est indiqué en cas d'insuffisance cardiaque ou de dysfonction ventriculaire gauche.

>>> Un bilan lipidique à jeun doit être réalisé chez tous les patients.

>>> Une statine à haute dose doit être commencée ou poursuivie tôt après l'hospitalisation chez tous les patients

sans contre-indication ni antécédent d'intolérance.

>>> Un IEC est indiqué en cas d'insuffisance cardiaque, de dysfonction ventriculaire gauche, de diabète ou de localisation antérieure de l'infarctus. Un sartan est une alternative aux IEC.

>>> Un antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes est indiqué en cas de fraction d'éjection $\leq 40\%$ ou d'insuffisance cardiaque ou de diabète, sous réserve qu'il n'y a pas d'insuffisance rénale, pas plus que d'hyperkaliémie.

Valvulopathies

Le groupe de travail a souligné l'importance d'une approche collaborative entre les cardiologues et les chirurgiens cardiaques (the *heart team*). D'ailleurs, ces recommandations sont signées par l'ESC et par l'*European Association for Cardio-Thoracic Surgery* (EACTS). L'équipe pluridisciplinaire implique

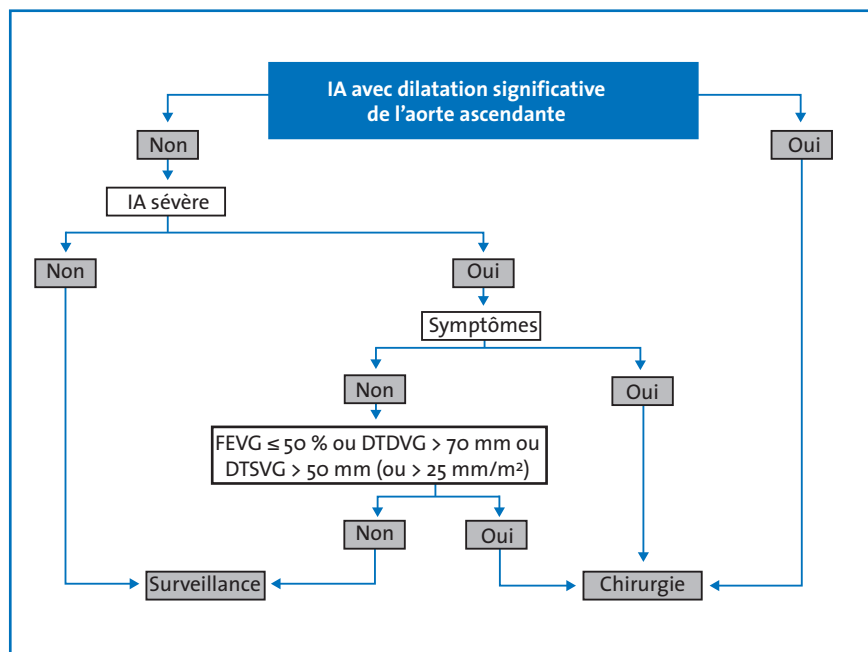


FIG. 5 : Prise en charge d'une insuffisance aortique.

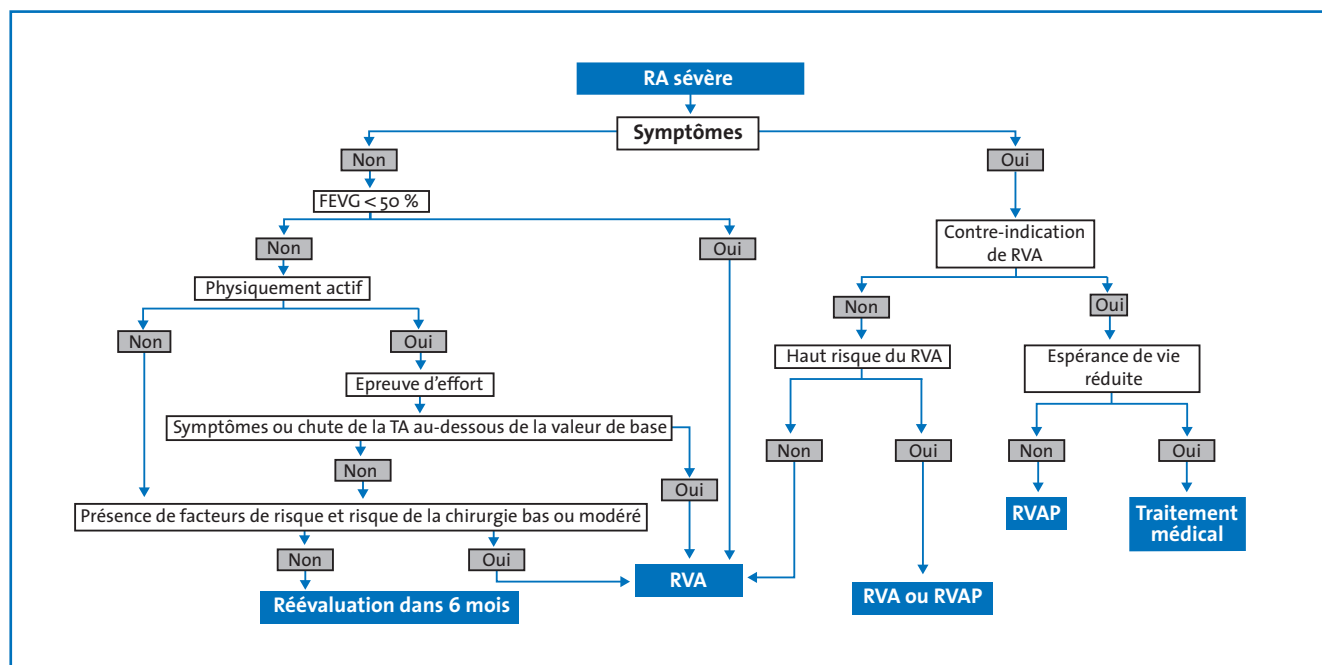


FIG. 6 : Prise en charge d'un rétrécissement aortique.

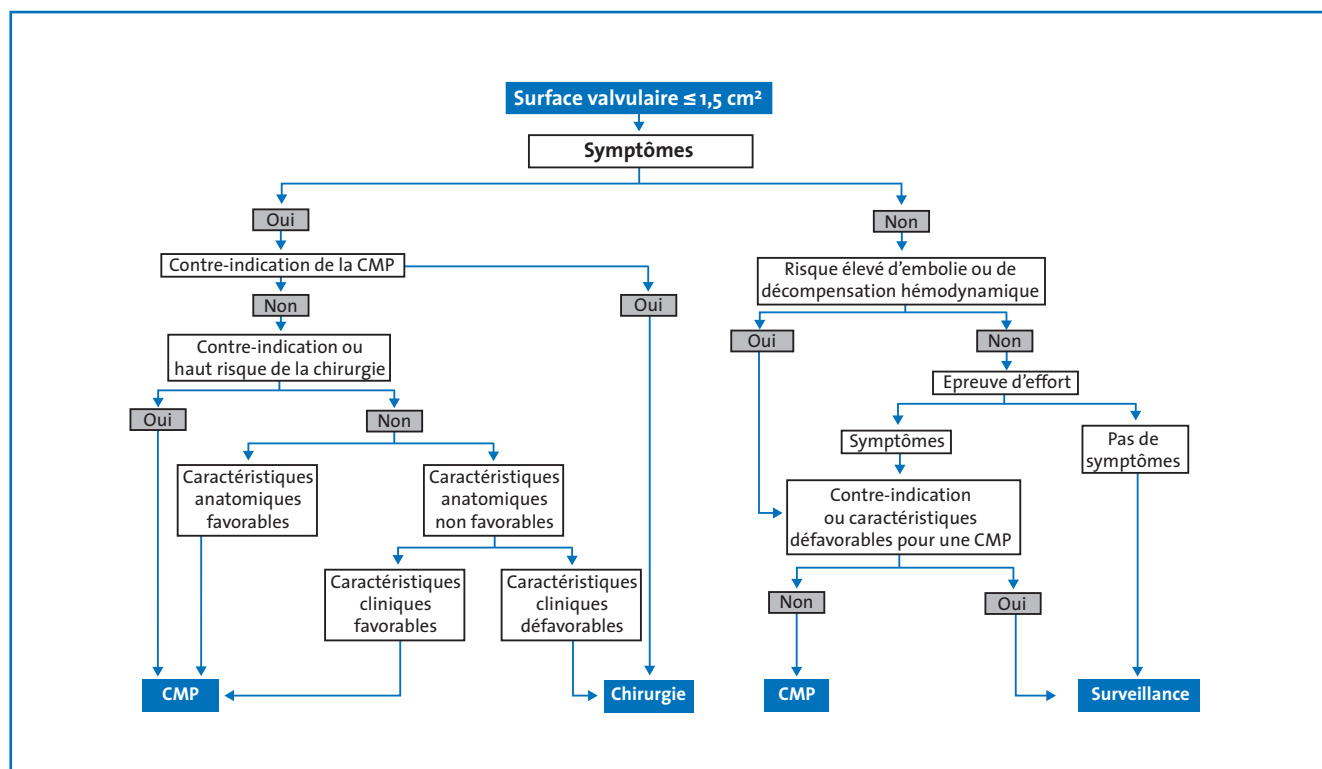


FIG. 7 : Prise en charge d'un rétrécissement mitral significatif.

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Recommandations

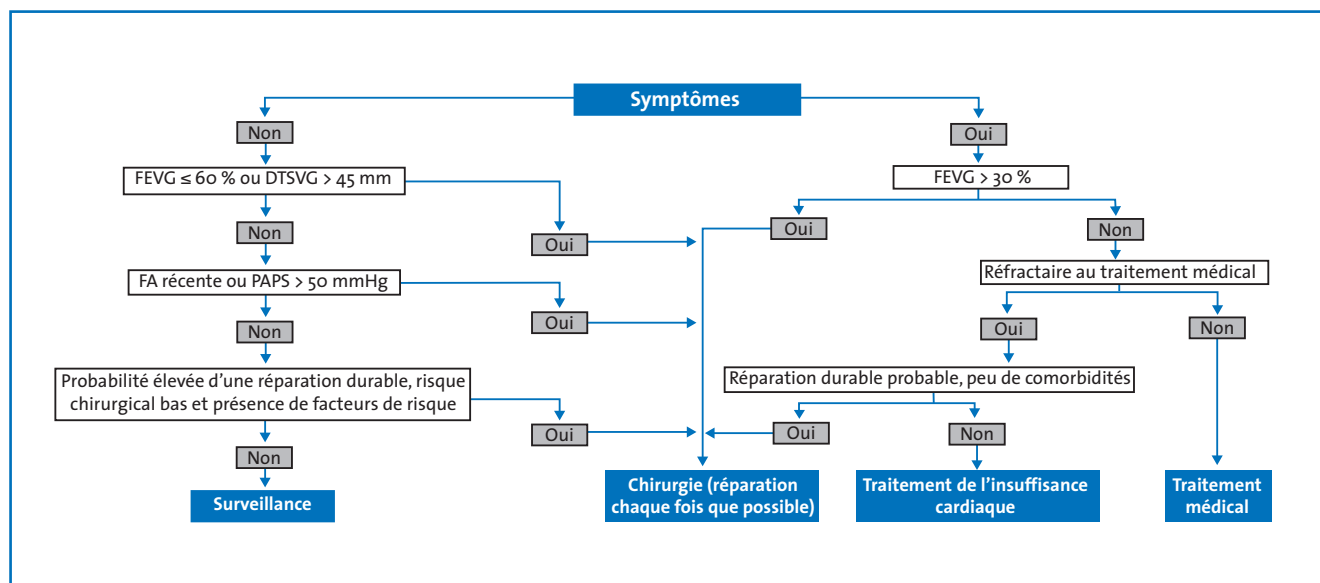


FIG. 8 : Prise en charge d'une insuffisance mitrale primitive chronique sévère.

des cardiologues et des chirurgiens cardiaques, mais aussi des anesthésistes, d'autres spécialistes (gériatres...) et les spécialistes de l'imagerie (échocardiographie, scanner, IRM).

La prise en charge d'une insuffisance aortique, d'un rétrécissement aortique, d'une insuffisance mitrale et d'un rétrécissement mitral est présentée dans les *figures 5 à 8*.

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

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Epidémiologie

Epidémiologie : quoi de neuf ?



→ J.P. CAMBOU

UMR1027 Inserm, Service de
Médecine Vasculaire,
CHU Rangueil, TOULOUSE.

L'année 2012 a été riche en informations épidémiologiques et a enrichi nos connaissances sur les pathologies vasculaires et leurs facteurs de risque. Elle a permis d'améliorer les connaissances sur des sujets aussi divers que l'obésité, la réévaluation de l'impact des oméga 3, des phytostérols et de la pollution atmosphérique sur la santé des populations.

Evolution de la maladie coronaire en France : une tendance favorable confirmée

En 2012, le bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH) a publié les résultats de l'analyse des personnes hospitalisées en France pour infarctus du myocarde (IDM) entre 2002 et 2008. [1]. Les données ont été extraites des bases nationales PMSI des résumés d'hospitalisation. Les événements coro-

naires aigus ont été sélectionnés à partir du diagnostic principal et seuls les premiers séjours annuels de chaque patient ont été conservés.

Entre 2002 et 2008, le nombre global de patients hospitalisés pour IDM a diminué de 7,4 %, et le taux standardisé de 17,2 %. Avant 65 ans, on observe une réduction significative des taux d'hospitalisation dans toutes les classes d'âge masculines, mais une augmentation significative pour les femmes entre 35 et 54 ans. A partir de 65 ans, il y a eu une réduction significative et notable des taux standardisés, tant pour les hommes (-22,7 %) que pour les femmes (-23,7 %). Ces résultats favorables sont cohérents avec les résultats déjà publiés

par les équipes du projet MONICA [2] et après analyse des causes médicales de décès [3].

Ce travail précise au niveau national les évolutions récentes des hospitalisations pour IDM dans l'ensemble des classes d'âge, sans pouvoir différencier les parts respectives des primo-événements et des récidives. La tendance est globalement favorable pour la plupart des classes d'âge, à l'exception des femmes de 35 à 54 ans, dont le taux d'hospitalisation pour IDM augmente. Les enquêtes dans la population générale effectuées en France dans les registres MONICA ont montré au cours de cette même période une baisse de la prévalence de l'hypertension artérielle

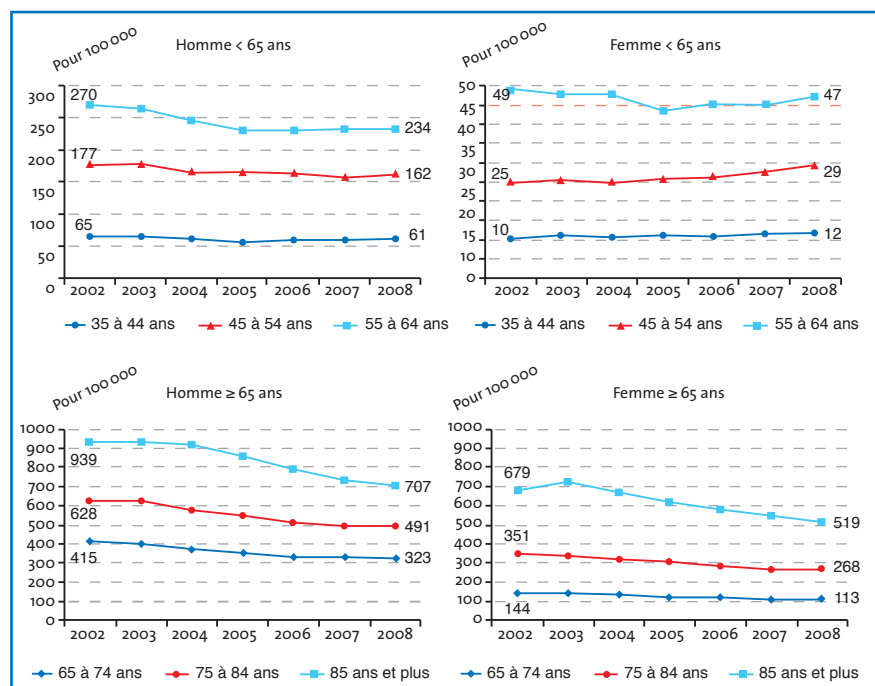


FIG. 1 : Evolution des hospitalisations pour infarctus en France entre 2002 et 2008. D'après [1].

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Epidémiologie

[4], de l'hypercholestérolémie [5] et du tabagisme [6]. Ces progrès dans la prévention primaire sont en accord avec la baisse du nombre d'hospitalisations pour infarctus du myocarde constatée dans ce travail, ainsi que la baisse de la mortalité constatée par ailleurs.

Concernant la prévalence du tabagisme, une baisse est notée à chaque tranche d'âge chez les hommes, alors qu'elle n'est observée qu'après 55 ans chez les femmes avec une stabilité chez les 35-54 ans. Ces éléments peuvent expliquer en partie une augmentation de la morbidité et de la mortalité coronaires observée chez les femmes les plus jeunes.

Evolution des accidents vasculaires en France : une tendance controversée

Le BEH publie aussi en 2012 une analyse sur l'évolution des hospitalisations pour AVC avec la même méthodologie que celle utilisée pour les infarctus [7]. Il y a eu une légère diminution des taux de personnes hospitalisées pour AVC entre 2002 et 2008 (-2,6 %) (fig. 2).

Cette tendance globale recouvre toutefois des évolutions différenciées selon l'âge : après 65 ans, les taux ont diminué de 6,6 %, mais ils ont augmenté avant 65 ans de 10,8 %. Ces tendances pourraient être liées aux évolutions nosologiques et aux améliorations diagnostiques. Depuis 2002, il a été proposé d'intégrer les résultats de l'imagerie dans une nouvelle définition de l'AVC qui a été relayée par la Société française neuro-vasculaire et par la Haute Autorité de santé.

Dans la pratique clinique, l'AVC intègre de plus en plus des événements ischémiques avec régression des déficits avant 24 heures et image d'infarctus cérébral (IRM, scanner), qui

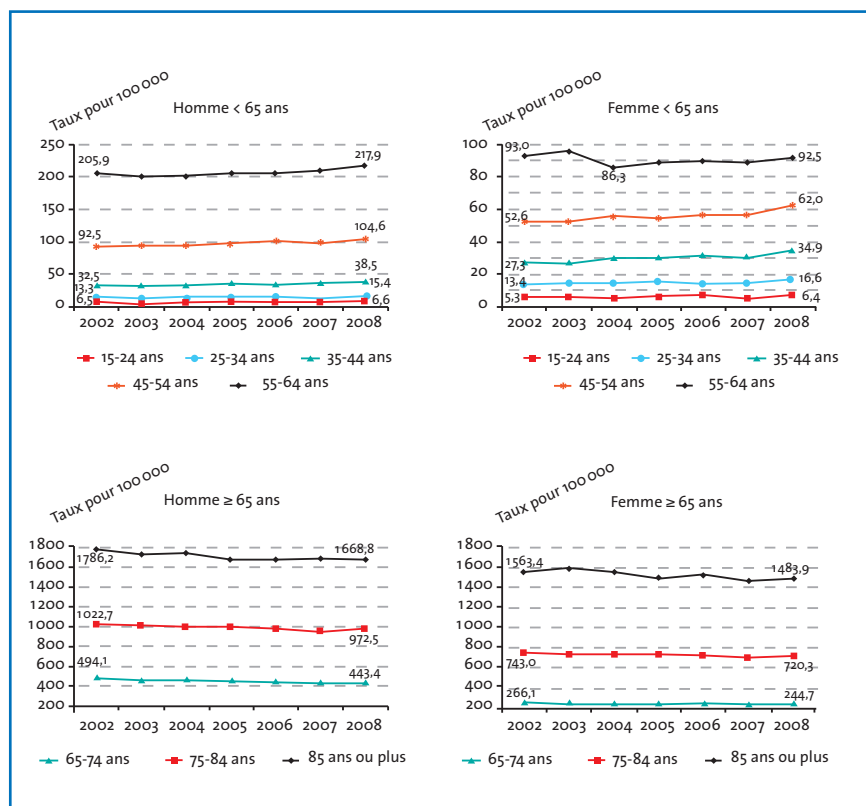


FIG. 2 : Evolution des hospitalisations pour AVC en France entre 2002 et 2008. D'après [7].

étaient auparavant répertoriés comme AIT. A définition constante, cela impliquerait une diminution des taux d'AVC d'amplitude plus importante que celle qui a été observée pour les plus de 65 ans. Mais cette hypothèse ne suffit pas à expliquer les évolutions avant 65 ans, puisque l'augmentation y est plus importante pour les AIT que pour les AVC (+15,2 % vs +10,8 %).

On peut aussi soulever l'hypothèse de l'attention croissante portée aux pathologies cérébrovasculaires, et notamment aux AVC mineurs et au risque d'AVC après AIT, qui sont dorénavant considérés comme des urgences thérapeutiques nécessitant une hospitalisation plus systématique qu'auparavant. De plus, l'amélioration de la sensibilité et de la disponibilité des méthodes d'imagerie non invasives peut aussi contribuer à une meilleure détection des

AVC mineurs et donc augmenter artificiellement les taux.

Un nouveau paradoxe : "the obesity paradox"

Bien que l'obésité soit considérée comme un facteur de risque pour les maladies cardiovasculaires, de nombreuses études de cohorte incluant des patients coronariens en insuffisance cardiaque avec une fibrillation auriculaire ont montré une relation inverse entre l'obésité évaluée par l'indice de masse corporelle (IMC = poids/taille²) et le pronostic vital. Ce phénomène a été appelé en anglais *obesity paradox*. L'IMC est utilisé dans la plupart des études pour caractériser le surpoids ou l'obésité. Cette méthode a été critiquée, car cet indice ne reflète pas la part relative de la masse grasse et de la masse maigre. A ce jour, il y a peu de données publiées sur l'impact

de la masse grasse et de la masse maigre sur le pronostic de patients coronariens. Le sens commun veut que l'obésité soit toujours néfaste pour l'individu.

Lavie CJ *et al.* ont publié dans le *JACC* [8] des résultats surprenants. Les auteurs de l'article ont étudié de manière rétrospective les dossiers de 570 patients coronariens stables admis dans un centre de rééducation fonctionnelle. Ils ont mesuré l'IMC, la masse grasse en utilisant la technique du pli cutané, ainsi que la masse maigre. Ils ont séparé les individus en deux groupes de sujets selon l'importance de la masse maigre et deux groupes de sujet selon la masse grasse. Ils ont ensuite étudié la mortalité à 3 ans de ces différents groupes. Il existe bien dans cette étude une relation forte entre l'obésité et la prévalence des facteurs de risque. Mais, paradoxalement, c'est dans le groupe qui a, à la fois, une masse maigre et une masse grasse élevées que la mortalité est la plus basse. En analyse multivariée, la masse maigre et la masse grasse sont de manière indépendante inversement corrélées au risque avec un risque de décès de 2 à 3 fois plus élevé chez les sujets avec une masse maigre ou une masse grasse faible par rapport aux sujets avec des masses grasse et maigre élevées. Les auteurs ont tenu compte dans leur analyse du tabagisme et de l'insuffisance respiratoire plus fréquents chez les sujets maigres. Les auteurs ne sont pas très bavards pour expliquer ce "paradoxe".

Le rôle de l'obésité paraît aussi contradictoire en prévention primaire. Une voie de recherche a été explorée par ce même journal en 2012 (Gupta NK, *JACC*, 2012): contrairement aux sujets maigres ou avec un poids normal, il n'est pas retrouvé chez les sujets obèses de relation entre l'athérosclérose évaluée par la présence de plaques aortique ou de calcifications coronaires et l'augmentation de la CRP. Des études prospectives devraient être mises en place pour définir la masse grasse et la masse maigre optimale en prévention primaire ou secondaire.

Le rôle protecteur du HDL-C sur le risque cardiovasculaire en question

Jusqu'à ce jour, il semblait bien établi que le risque cardiovasculaire était inversement corrélé au niveau de HDL-C. Ce dogme est de plus en plus remis en question, car toutes les tentatives de réduire ce risque en utilisant des médicaments agissant sur le niveau de HDL-C ont échoué. En outre, la prédiction du risque avec un dosage de HDL-C s'avère peu sensible si on tient compte dans l'analyse du niveau de LDL-C ou de celui de l'apo B. L'équipe de chercheurs du *Brigham and Women's Hospital* de l'université de Pittsburgh a mis en évidence qu'il était préférable pour prédire le risque cardiovasculaire de mesurer les particules de HDL plutôt que le HDL total [9].

Les auteurs ont étudié l'épaisseur intima-média et le pourcentage d'événements coronaires survenus au cours de 6 ans de suivi chez 6 814 hommes et femmes exempts de maladie coronaire à l'inclusion dans l'étude. L'épaisseur intima-média ainsi que le pourcentage d'événements coronaires incidents sont inversement corrélés au HDL total et aux particules de HDL. Après ajustement sur le LDL-C, la relation n'est plus significative avec le HDL-cholestérol total, elle reste significative avec les particules HDL. Si ces résultats sont confirmés, de nouveaux dosages du HDL-C seront nécessaires et une nouvelle voie thérapeutique pourrait surgir: stimuler les particules de HDL et non le HDL total.

Pas de preuve de l'efficacité des phytostérols pour la prévention des maladies cardiovasculaires

Les phytostérols appartiennent à la famille chimique des stérols et englobent les stanols. Contrairement au cholestérol présent dans les viandes et les

sous-produits animaux (œufs, lait), ils sont d'origine végétale. En raison de leur structure chimique proche de celle du cholestérol, les phytostérols entravent partiellement son absorption en occupant ses sites d'absorption dans l'intestin. Les phytostérols utilisés pour la réduction du taux de cholestérol sont généralement tirés d'huiles végétales (soja, maïs, tournesol). Ils peuvent être estérifiés, c'est-à-dire combinés à un gras: ce procédé permet de bien les intégrer à des aliments gras, comme des margarines ou des sauces à salade, par exemple. On trouve aussi sur le marché d'autres produits enrichis en phytostérols: yogourt, jus d'orange, barres-collations, barres chocolatées.

Les phytostérols sont également proposés sous forme de suppléments (capsules). Des aliments contenant des stérols végétaux ont été testés par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) dès 2000, puis à nouveau en 2008-2009. L'Autorité européenne considérait alors que yaourts, lait, fromages, margarines, mayonnaises, sauces pour salade contenant des phytostérols sont efficaces dans la réduction du cholestérol LDL. Ils ont alors recommandé des consommations à hauteur de 1,5 à 3 grammes par jour pour en apprécier les bénéfices (baisse de cholestérol-LDL de 10 à 15 % sans réduction du cholestérol-HDL). Ces affirmations de l'Autorité européenne sont mises en doute à la suite de la publication d'une méta-analyse en 2012 dans l'*European Heart Journal* [10].

L'analyse porte sur l'impact du sitostérol et du campestérol sur les taux de LDL-cholestérol et sur le risque de maladies cardiovasculaires. Les phytostérols étudiés représentent 90 % des phytostérols consommés. La méta-analyse a pris en compte 17 études dont trois de cohorte, cinq transversales et neuf études cas-témoins. Ces études montrent des résultats contradictoires, avec pour certaines un impact positif pour d'autres négatif ou neutre sur le risque cardiovas-

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Epidémiologie

culaire. L'analyse globale des données de l'ensemble des études indique un effet neutre pour le campesterol (RR : 1,02 ; IC 95 % : 0,94-1,09) ainsi que pour le sitostérol (RR 1,06 ; IC 95 % : 0,84-1,34). Ces résultats sont à prendre avec précaution, car ils sont issus d'études observationnelles et non d'essais d'intervention ou d'essais thérapeutiques. Il existe en plus un biais important : une alimentation de type méditerranéen à base de fruits, légumes et noix apporte à l'organisme des phytostérols, il est difficile de séparer ce qui relève de l'impact positif du régime méditerranéen ou de la consommation de phytostérols. Ces résultats doivent inciter à la vigilance et à la prudence dans l'utilisation de suppléments alimentaires à base de phytostérols.

L'intérêt des oméga-3 dans la prévention cardiovasculaire n'est pas confirmé

Un régime enrichi en acides gras poly-insaturés de la série oméga-3 réduit significativement la mortalité cardiovasculaire dans la *Lyon Diet Heart Study* (*Circulation*, 1999). L'étude DART (*Lancet*, 1989) a montré une diminution de la mortalité globale chez des hommes qui consommaient du poisson gras deux fois par semaine, sans toutefois constater une baisse dans l'incidence de l'infarctus du myocarde. Les résultats de l'étude GISSI *Prevenzione* (*Lancet*, 1999) menée en prévention secondaire et consistant en une supplémentation en acides gras poly-insaturés oméga-3 montre un effet clinique favorable tant sur la réduction du taux de mortalité totale que sur celui de la mortalité par infarctus du myocarde. Dans la méta-analyse de Bucher [11] publiée en 2002 regroupant 15 808 patients coronariens, avec un suivi moyen de 6 ans, les acides gras oméga-3 ont significativement réduit le risque d'infarctus du myocarde fatal ($p < 0,001$), la mort subite ($p < 0,001$) et la mortalité totale ($p < 0,001$), sans modifier le risque d'infarctus non fatal. Mais, en 2012, le *JAMA* publie une méta-

analyse [12] qui apporte un éclairage nouveau sur le rôle des oméga-3.

Les auteurs ont consulté 250 études publiées et, après examen, ils ont retenu 20 études à partir de critères de qualité stricts. Ces études regroupent près de 70 000 sujets, elles se sont déroulées entre 1989 et 2010. Il s'agit de deux études nutritionnelles avec conseils de consommation d'oméga-3 et 18 études d'intervention utilisant un complément à base d'oméga-3. La plupart des études ont été effectuées en prévention secondaire. Les deux études nutritionnelles effectuées par les mêmes auteurs [13, 14] montrent des résultats opposés sur la mortalité totale et la mortalité cardiaque. L'effet était favorable en 1989 dans la première étude (DART 1) et défavorable ou neutre ensuite (DART 2). Les auteurs n'expliquent que partiellement ces discordances. Les études avec supplémentation en oméga-3 ont concerné près de 64 000 patients pour l'analyse de la mortalité totale.

Cette supplémentation n'a pas montré d'effets significatifs (RR : 0,96 ; IC 95 % : 0,91-1,02). Il en est de même pour la mortalité cardiaque étudiée chez 56 000 patients, pour la mort subite (41 000 patients) et pour risque d'AVC (52 000 patients). La prévention d'événements cardiovasculaires avec des oméga-3 a été confortée par de nombreuses études il y a une dizaine d'années puis progressivement l'impact positif des oméga-3 s'est amenuisé au cours des différentes enquêtes pour devenir à partir de 2007 sans impact significatif. A noter que la majorité des études ont été conduites alors que les patients étaient sous statines.

L'effet délétère sur la santé des polluants atmosphériques confirmé

La pollution de l'air est due à un groupe hétérogène de gaz et de particules. Les principaux gaz en cause sont l'ozone, l'oxyde de carbone, l'azote, le dioxyde de

soufre. Les particules étudiées sont celles d'un diamètre inférieur à 10 μm et celles inférieures à 2,5 μm . L'effet potentiellement délétère de polluants atmosphériques sur la santé a été suspecté depuis plus de 50 ans. Depuis 1990, de nombreuses études ont montré l'association entre le niveau de la pollution de l'air, les admissions hospitalières, la mortalité totale. Cependant, l'association entre la pollution de l'air et le risque d'infarctus du myocarde sur le court terme est controversée. Certaines études ont montré des associations, d'autres non, pendant que d'autres études ont montré des effets uniquement pour certains polluants. Une méta-analyse a été publiée en 2012 dans le *JAMA* [15].

Les auteurs ont souhaité vérifier si une augmentation des polluants atmosphériques est associée à une augmentation du risque d'infarctus. Dans cette analyse, le nombre de sujets impliqués par étude varie de 400 à 350 000. Les 117 études concernées ont été pour la plupart effectuées en population générale. Les analyses portent sur la fréquence des admissions hospitalières pour infarctus ou sur le nombre d'infarctus pris en compte dans des registres. L'association entre les polluants atmosphériques analysés et le risque d'infarctus est statistiquement significative, à l'exception notable de l'ozone. Les risques relatifs sont faibles : le risque relatif de l'oxyde de carbone est de 1,05 (IC 95 % : 1,026-1,07 ; $p < 0,001$), celui de l'azote : 1,011 (IC 95 % : -1,016 ; $p < 0,0001$), celui du dioxyde de soufre : 1,01 (IC 95 % : 1,003-1,017 ; $p < 0,007$), celui des particules inférieures à 10 μm : 1,006 (IC 95 % : 1,002-1,007), particules inférieures à 2,5 μm : 1,025 (IC 95 % : 1,015-1,035). Le risque relatif est faible si on le compare aux risques relatifs des facteurs de risque classiques (RR entre 2 et 3). Mais un risque relatif faible peut avoir un impact important (risque attribuable) si la population soumise au risque est importante. C'est la totalité de la population des grandes villes qui est soumise au risque de pollution atmosphérique incluant les nourrissons, les personnes âgées, les

handicapés. Une amélioration de la qualité de l'air pourrait donc avoir un impact important sur la santé publique des habitants des grandes agglomérations.

Cause de la mort subite chez les malades psychiatriques : la maladie elle-même ou son traitement ?

Les patients atteints de maladies psychiatriques ont un risque élevé de mort subite. Certaines études ont relié cet excès de risque à la prévalence augmentée des facteurs de risque cardiovasculaires classiques tels que le tabagisme, le diabète et l'hypercholestérolémie. Cependant, de nombreuses observations suggèrent que l'utilisation d'antipsychotiques et d'antidépresseurs pourrait être la cause de ces décès. Le travail d'une équipe de chercheurs de l'université d'Oulu [16] apporte un éclairage intéressant à ce débat. Il s'agit d'une étude cas-témoins ayant comparé 1814 cas de morts subites d'origine coronaire validée après autopsie à 1171 cas de survivants à un infarctus du myocarde. Les informations proviennent des dossiers des patients et de l'interrogatoire des parents des victimes de mort subite. Les patients avec mort subite étaient plus fréquemment sous médicaments psychiatriques que les survivants (9,7 % vs 2,4 %).

La prévalence des maladies psychiatriques est de 3 % en population générale en Finlande. L'association la plus néfaste est la combinaison phénothiazine et antidépresseur, en particulier les antidépresseurs tricycliques (**fig. 3**). En outre, les auteurs ont mis en évidence un pic de survenue des morts subites durant la nuit : ce pic pourrait être expliqué par les fortes doses de médicaments prises le soir avant le coucher. En revanche, il n'a pas été retrouvé de différence entre les deux groupes de patients pour la prise de benzodiazépines. Une attention particulière doit être portée par le médecin lors de la prescription de médicaments

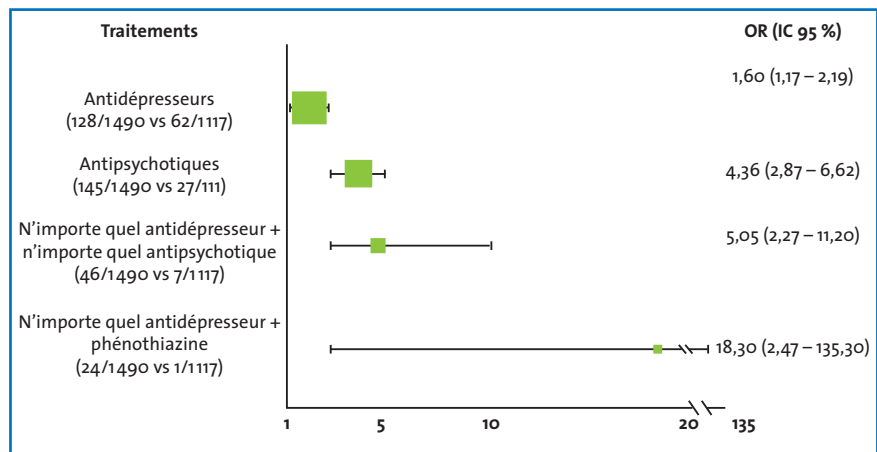


FIG. 3 : Médicaments psychiatriques et risque de mort subite [16].

psychiatriques, en particulier chez les patients avec facteurs de risque cardiovasculaires. Une collaboration cardiologue/psychiatre serait souhaitable.

Bibliographie

- DE PERETTI C, CHIN F, TUPPIN P *et al*. Personnes hospitalisées pour infarctus du myocarde en France : tendances 2002-2008. *BEH*, 2012 ; 41 : 459-465.
- WAGNER A, RUIDAVETS JB, MONTAYE M *et al*. Evolution de la maladie coronaire en France de 2000 à 2007. *BEH*, 2011 ; 22 : 415-419.
- AOUBA A, EB M, REY G *et al*. Données sur la mortalité en France : principales causes de décès en 2008 et évolutions depuis 2000. *BEH*, 2011 ; 22 : 249-255.
- WAGNER A, ARVEILER D, RUIDAVETS JB *et al*. Etat des lieux sur l'hypertension artérielle en France en 2007 : l'étude Mona Lisa. *Bull Epidemiol Hebd*, 2008 ; 49-50 : 483-486.
- FERRIERES J, BONGARD V, DALLONGEVILLE J *et al*. Trends in plasma lipids, lipoproteins and dyslipidaemias in French adults, 1996-2007. *Arch Cardiovasc Dis*, 2009 ; 102 : 293-301.
- TILLOY E, COTTEL D, RUIDAVETS JB *et al*. Characteristics of current smokers, former smokers, and second-hand exposure and evolution between 1985 and 2007. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2010 ; 176 : 730-736.
- DE PERETTI C, CHIN F, TUPPIN P *et al*. Personnes hospitalisées pour accident vasculaire cérébral en France : tendances 2002-2008. *BEH*, 2012 ; 41 : 125-306.
- LAVIE CJ, DE SCHUTTER A, PATEL DA *et al*. Body composition and survival in stable coronary heart disease: impact of lean mass index and body fat in the "obesity paradox". *J Am Coll Cardiol*, 2012 ; 15 : 13.
- MACKEY RH, GREENLAND P, GOFF DC *et al*. High-density lipoprotein cholesterol and particle concentrations, carotid atherosclerosis, and coronary events: MESA (multi-ethnic study of atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*, 2012 ; 6 : 508-516.
- GENSER B, SILBERNAGEL G, DE BACKER G *et al*. Plant sterols and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*, 2012 ; 4 : 444-451.
- BUCHER HC, HENGSTLER P, SCHINDLER C *et al*. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Med*, 2002 ; 112 : 298-304.
- RIZOS EC, NTZANI EE, BIKA E *et al*. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2012 ; 10 : 1024-1033.
- BURR ML, FEHILY AM, GILBERT JF *et al*. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet*, 1989 ; 2 : 757-761.
- NESS AR, HUGHES J, ELWOOD PC *et al*. The long-term effect of dietary advice in men with coronary disease: follow-up of the Diet and Reinfarction trial (DART). *Eur J Clin Nutr*, 2002 ; 6 : 512-518.
- MUSTAFIC H, JABRE P, CAUSSIN C *et al*. Main air pollutants and myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2012 ; 7 : 713-721.
- HONKOLA J, HOOKANA E *et al*. Psychotropic medications and the risk of sudden cardiac death during an acute coronary event. *Eur Heart J*, 2012 ; 6 : 745-751.

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

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Hypertension artérielle

Hypertension artérielle : quoi de neuf ?



→ X. GIRERD

Unité de Prévention des Maladies Cardiovasculaires,
Pôle Cœur Métabolisme,
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière,
PARIS.

Recommandation sur la prise en charge de l'HTA de l'adulte publiée par la SFHTA en 2013

En France, la recommandation pour l'HTA publiée par l'HAS en 2005 a été suspendue en 2011 pour des raisons réglementaires, mais le collège de la HAS n'a pas su réunir un groupe de travail pour rédiger un nouveau texte. La mise à jour de ce texte étant indispensable au vu des nombreuses données scientifiques obtenues au cours des dernières années, la Société française d'HTA a réalisé un travail d'expertise selon les règles reconnues pour la rédaction d'une recommandation conduisant à la publication de "Recommandations pour la prise en charge de l'HTA de l'adulte" [1]. Ce texte a été conçu pour être utile à la pratique, dans une forme synthétique afin de permettre sa bonne lisibilité. Ces recom-

mandations comportent 15 conseils à appliquer au cours de trois périodes observées dans le suivi d'un hypertendu.

1. Avant de débiter le traitement :

- **Confirmer le diagnostic**, avec mesures tensionnelles en dehors du cabinet médical, avant le début du traitement antihypertenseur médicamenteux (automesure ou MAPA).

- **Mettre en place les mesures hygiéno-diététiques** (réduire une consommation excessive de sel, pratiquer une activité physique régulière, réduire le poids en cas de surcharge pondérale).

- **Réaliser un bilan initial** pour mettre en évidence une hypokaliémie, une insuffisance rénale, une protéinurie qui feront suspecter une HTA secondaire et pour dépister un diabète et une dyslipidémie.

- **Organiser une consultation d'information et d'annonce de l'HTA** pour informer sur les risques liés à l'HTA, expliquer les bénéfices démontrés du traitement antihypertenseur, fixer les objectifs du traitement, établir un plan de soin à court et à long terme, échanger sur les raisons personnelles de suivre ou de ne pas suivre le plan de soin personnalisé.

2. Plan de soin initial (6 premiers mois)

- **Objectif principal : contrôle de la pression artérielle dans les 6 premiers mois.** Les visites au cabinet médical doivent être mensuelles, jusqu'à l'obtention de l'objectif tensionnel. L'objectif tensionnel, y compris chez les diabétiques et les patients avec maladies rénales, est d'obtenir une pression artérielle

systolique comprise entre 130 et 139 mmHg et une pression artérielle diastolique inférieure à 90 mmHg, confirmée par une mesure de la PA en dehors du cabinet médical. Des objectifs plus ambitieux peuvent être proposés chez certains patients, après avis spécialisé.

- **Privilégier 5 classes d'antihypertenseurs** qui ont démontré une prévention des complications cardiovasculaires chez les hypertendus. Par ordre d'ancienneté, il s'agit des diurétiques thiazidiques, des bêtabloquants, des inhibiteurs calciques, des IEC et des ARA2. Les bêtabloquants apparaissent moins efficaces que les autres classes pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux.

- **Le choix individualisé du premier traitement antihypertenseur** doit tenir compte notamment de la persistance. L'initiation du traitement antihypertenseur par un ARA2 ou un IEC est associée à une persistance plus élevée que l'initiation du traitement par un diurétique ou par un bêtabloquant, pour des raisons à la fois d'efficacité et de tolérance ; les inhibiteurs calciques étant en position intermédiaire. Chez le patient diabétique, à partir du stade de microalbuminurie et chez l'hypertendu avec protéinurie, on débutera au choix par un IEC ou un ARA2. Privilégier les médicaments dont la durée d'action permet une prise par jour.

- **Débuter par une monothérapie et privilégier les bithérapies (fixes) en cas d'échec après un mois de traitement.** En cas d'objectif tensionnel non atteint, plusieurs combinaisons (en termes de dose et de composition) peuvent être essayées, sur des périodes successives d'un mois, avant le passage

à une trithérapie antihypertensive. L'association de deux bloqueurs du système rénine-angiotensine (IEC, ARA2, inhibiteur de la rénine) n'est pas recommandée. L'association bêtabloquant-diurétique augmente le risque de diabète.

- **S'assurer de la bonne tolérance.** Les médicaments antihypertenseurs peuvent parfois s'accompagner d'effets secondaires, volontiers réversibles à l'arrêt du traitement. Un autre antihypertenseur doit alors être prescrit. Les diurétiques, IEC, ARA2 et inhibiteurs de la rénine doivent être arrêtés transitoirement en cas de situation de déshydratation. Après chaque introduction ou adaptation posologique des bloqueurs du système rénine-angiotensine et/ou des diurétiques, ou après un événement intercurrent, il est recommandé de réaliser un ionogramme sanguin avec créatininémie et débit de filtration glomérulaire estimé.

3. Plan de soin à long terme

- **En cas d'HTA non contrôlée à 6 mois malgré une trithérapie antihypertensive** comportant un bloqueur du système rénine-angiotensine, un diurétique thiazidique et un antagoniste calcique, tous à posologies optimales, il faut :
 - s'assurer de la bonne observance des traitements ; mesurer la pression artérielle en dehors du cabinet médical ;
 - demander un avis auprès d'un spécialiste de l'HTA afin de rechercher une HTA secondaire et/ou de proposer d'autres associations de médicaments antihypertenseurs.

- **En cas d'HTA contrôlée, prévoir une visite tous les 3 à 6 mois** évaluant le niveau tensionnel (favoriser l'automesure tensionnelle), les symptômes et recherchant une complication cardiovasculaire. On rappellera au patient les buts du traitement, en fixant les objectifs personnalisés et atteignables à moyen terme et en encourageant le suivi des traitements (renforcement positif). Le dépistage et le suivi médical des comorbidités seront

assurés, notamment chez les diabétiques et les insuffisants rénaux ; ils comporteront un contrôle biologique annuel avec ionogramme sanguin, créatininémie et débit de filtration glomérulaire estimé ou, plus fréquemment, en cas de comorbidités, en particulier d'insuffisance rénale ou d'événement la favorisant (notamment déshydratation).

- **Dépister la mauvaise observance des traitements antihypertenseurs** par la mise en place de stratégies adaptées à chacun, permettant d'améliorer l'observance (simplification du schéma thérapeutique, arrêt des traitements mal tolérés, usage de piluliers, favoriser l'usage de l'automesure tensionnelle, reprise de l'éducation thérapeutique).

- **Favoriser la pratique de l'automesure tensionnelle :** réaliser 3 mesures en position assise, le matin au petit déjeuner, le soir avant le coucher, 3 jours de suite, les mesures étant espacées de quelques minutes. Réaliser une série d'automesure à présenter au médecin lors de la consultation.

- **Après 80 ans, l'objectif est une PAS < 150 mmHg modulé, sans dépasser 3 antihypertenseurs.**

- **Après une complication cardiovasculaire, il est recommandé :**

- de maintenir l'objectif tensionnel (pression artérielle systolique comprise entre 130 et 139 mmHg et pression artérielle diastolique inférieure à 90 mmHg), confirmé par une mesure en dehors du cabinet médical ;
- d'ajuster le traitement avec introduction des médicaments antihypertenseurs ayant également l'indication pour la pathologie (indication préférentielle) ;
- d'ajuster les traitements associés selon les recommandations spécifiques (règles hygiénodietétiques, antiagrégants plaquetaires, antidiabétiques, hypolipémiants).

Avec la diffusion de ces recommandations et leur mise en application, il est

souhaité que 70 % des sujets hypertendus traités soient contrôlés pour leur pression artérielle en 2015 en France [2].

Les bloqueurs du SRA chez l'hypertendu : les études informant sur leur usage

L'association de deux bloqueurs du système rénine-angiotensine chez l'hypertendu faisait partie des moyens thérapeutiques utilisés, en particulier au cours de la prise en charge des diabétiques ou des patients avec néphropathie protéinurique. Les résultats des études ONTARGET [3] et ALTITUDE [4] viennent apporter des réponses assez claires pour nous convaincre de modifier nos usages vis-à-vis de ces pratiques.

Concernant les résultats de l'impact du double blocage sur la pression artérielle, les résultats sur un sous-groupe de la population ONTARGET, étudié en MAPA sur 24 heures avec ARA2/IEC, en l'occurrence telmisartan/ramipril, permet de gagner 5,3 mmHg de PAS et 3,6 mmHg de PAD. Il existe donc un bénéfice, mais celui-ci reste d'intensité plus faible que celui observé lorsque un bloqueur du SRA est combiné à un antagoniste calcique ou à un diurétique – association qui permet d'obtenir une baisse de 10 mmHg pour la PAS et de 6 mmHg pour la PAD [5]. Pour quantifier l'effet de la combinaison IEC ou ARA2 avec un inhibiteur direct de la rénine (IDR), les études avec l'aliskiren ont montré que l'effet antihypertenseur additif de la bithérapie IDR/ARA2, en l'occurrence aliskiren/valsartan 300/320, avait une intensité de baisse de l'ordre de 4 mmHg pour la PAS et de 3 mmHg pour la PAD [6].

Cependant, au-delà du modeste effet observé sur la baisse de la pression artérielle, l'intérêt de ces associations pour prévenir les complications, en particulier la néphropathie, chez des

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Hypertension artérielle

hypertendus a été spécifiquement évalué dans des études de morbidité. Alors que l'essai ONTARGET ne montrait pas de bénéfice sur la prévention des complications cardiovasculaires et rénales dans le groupe traité par l'association IEC/ARA2 [7], la publication de l'essai ALTITUDE [4] a indiqué que dans le groupe recevant l'association aliskiren 300 mg/IEC ou ARA2, pour une baisse supplémentaire de PAS/PAD de 1,3/0,6 mmHg, aucun changement significatif sur la filtration glomérulaire n'était rapporté, alors qu'une réduction du rapport urinaire albumine/créatinine de 14 % était notée (IC à 95 % : 11-17). Aucun bénéfice sur la prévention des complications cardiovasculaires n'était observé, avec une tendance défavorable mais non significative sur la survenue des AVC. En revanche, une élévation de la kaliémie > 5,5 mmol/L était notée pour 21 % des patients, en particulier par chez ceux dont la valeur était supérieure à 5 mmol/L à l'inclusion.

L'absence de bénéfice du double blocage aliskiren (300 mg/j) avec un IEC ou un ARA2 – ni sur la prévention d'événements cardiovasculaires, ni sur l'aggravation de la fonction rénale dans une population de diabétiques avec atteinte rénale – clôt le débat sur l'intérêt de l'association entre eux des bloqueurs du SRA chez le diabétique. Ces données ont conduit les autorités de santé et les sociétés savantes à ne plus conseiller d'associer les antihypertenseurs des familles IEC, ARA2 et IDR pour le traitement de l'hypertension des diabétiques. En revanche, l'usage des bloqueurs du SRA est toujours recommandé en monothérapie ou en association aux diurétiques et/ou aux antagonistes calciques chez tous les hypertendus, en particulier chez les diabétiques [1].

Devant la large prescription des bloqueurs du SRA dans le traitement de l'HTA, les données de pharmacovigilance concernant la survenue d'effets indésirables – peu fréquents mais

potentiellement graves comme "l'angio-œdème" – sont importantes à prendre en considération. Une vaste étude de pharmacovigilance, réalisée par la FDA aux Etats-Unis entre 2001 et 2010 auprès de 4 millions de sujets ayant une première prescription d'un IEC, d'un ARA2 ou d'un IDR, apporte des données actualisées sur l'incidence de l'angio-œdème de la face et/ou de la bouche et des épisodes d'angio-œdèmes graves (nécessitant une intervention urgente) [7]. Un total de 4 511 angio-œdèmes (3 301 sous IEC, 288 sous ARA2, 7 sous IDR et 915 sous bêtabloquant) a été observé sur la période de suivi, et 66 % des événements indésirables sont survenus dans les 90 jours ayant suivi la prescription. L'incidence a été comparée à celle observée lors de la prescription d'un bêtabloquant. L'incidence est de 4,4 pour 1 000 patients par année traités par IEC, de 4,7 pour 1 000 patients par année traités par IDR et de 1,7 pour 1 000 patients par année traités par ARA2 ou par bêtabloquant. L'incidence des cas graves est de 4 pour 10 000 patients par année traités par IEC, de 7 pour 10 000 patients par année traités par IDR et de 6 à 9 pour 100 000 patients par année traités par ARA2 ou par bêtabloquant. Les facteurs associés qui augmentent le risque d'angio-œdème sont le tabagisme et la peau noire.

Aucune donnée de pharmacovigilance de cette ampleur n'est disponible en Europe, et on ne sait pas si une fréquence trois fois plus importante des angio-œdèmes chez les sujets sous IEC et sous IDR que sous ARA2 et/ou bêtabloquant serait observée sur les populations qui vivent et sont traités pour HTA en France. Les autorités sanitaires qui, en France, recommandent un usage préférentiel des IEC par rapport aux ARA2 [8] lorsqu'un traitement par un bloqueur du SRA est institué, devraient s'assurer de la compatibilité de cette recommandation avec l'augmentation du risque d'angio-œdème observé dans d'autres pays lors de la prescription des IEC.

La dénervation rénale en France

Alors que la méthode est expérimentée depuis 3 ans environ, la dénervation par radiofréquence des artères rénales n'a jusqu'ici concerné que quelques milliers de patients dans le monde et quelques centaines en France [10]. C'est en Allemagne que la technique a été le plus diffusée, suivie ensuite de l'Italie. Faute de texte officiel et de contexte législatif encadrant la pratique, il était nécessaire de réfléchir aux indications possibles de cette technique en développement. Le texte de consensus d'expert, élaboré conjointement par la Société française d'hypertension artérielle (SFHTA), la Société française de cardiologie (SFC) et le Groupe Athérome coronaire et Cardiologie interventionnelle de la Société française de radiologie a eu pour but de combler un vide en émettant des propositions à ce propos [11].

La technique est maintenant bien connue des médecins spécialistes : elle consiste à effectuer une dénervation des deux artères rénales par voie endovasculaire, en général grâce à un courant de radiofréquence de faible énergie pour lequel un appareillage est commercialisé depuis 2011 en France, mais plusieurs compagnies ont obtenu un marquage CE permettant l'utilisation de leur matériel dans l'Hexagone. Le mécanisme d'action, encore hypothétique, pourrait reposer sur une réduction du tonus sympathique rénal. Cependant, on comprend encore mal pourquoi la baisse tensionnelle n'est, en général, observée que quelques semaines après l'application du courant de radiofréquence alors que la destruction des fibres sympathiques de l'adventice artérielle est rapide.

Depuis le début du lancement de la méthode, un nombre très restreint de patients ont été inclus dans des études qui comparent les effets de la dénervation à un traitement de comparaison. La publication de l'étude SIMPLICITY 3 est

attendue en 2014. La comparaison de la méthode à une intervention fantôme (procédure Sham) permettra de répondre avec plus de certitude sur l'intensité de la baisse de pression artérielle attribuable à la dénervation elle-même.

Selon le texte de consensus publié par les experts français en 2012, et à la différence des textes de consensus des spécialistes de l'ESH et de celui publié par l'*European Society of Cardiology*, il faut tester les effets de la spironolactone à 25 mg/j avant d'envisager une dénervation et ne proposer le traitement que chez les hypertendus dont l'HTA n'est pas contrôlée par une médication anti-aldostérone.

Pour respecter les indications du consensus de 2012, la dénervation rénale est à réserver, pour l'instant, aux seuls patients ayant une PA clinique toujours supérieure à 160 et/ou 100 mmHg, en consultation sous quadrithérapie comportant un diurétique et au moins 25 mg/j de spironolactone. Il faudra, en outre, pour pouvoir proposer une dénervation, avoir vérifié la réalité de la résistance au traitement antihypertenseur (PA > 135 et 85 mmHg) en automesure ou en MAPA (période diurne). Au vu de ces restrictions, le nombre de malades potentiellement éligibles à un traitement par dénervation est faible, cela d'autant que cette méthode est limitée par des contraintes d'anatomie aortique compatibles avec un cathétérisme aortique par voie rétrograde, mais par la nécessité d'avoir des artères rénales suffisamment longues (au moins 20 mm avec la sonde Medtronic), de diamètre interne suffisant (4 mm), non sténosées de plus de

30 %, jamais angioplastiées et stentées, et non dysplasiques.

Au final, compte tenu de ces points et de la complexité de la sélection du patient, le consensus d'experts a considéré qu'il était essentiel que les indications de la dénervation rénale soient posées par un groupe multidisciplinaire ayant une pratique et une compétence reconnue dans la prise en charge des patients hypertendus.

Le traitement antihypertenseur ne sera pas interrompu dans les suites immédiates du geste de dénervation rénale car l'effet sur la baisse de la pression artérielle est retardé et atteint son effet maximum après 3 mois. La surveillance de la pression artérielle, de la fonction rénale et de l'anatomie des artères rénales est nécessaire après 12 mois et 36 mois. Le consensus d'experts recommande l'inclusion dans un registre spécifique de tous les patients ayant bénéficié en France de la technique de dénervation rénale. Un registre sera débuté en France dans le courant du deuxième semestre 2013.

Bibliographie

1. BLACHER J, HALIMI JM, HANON O *et al.* Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Recommandations 2013 de la Société Française d'Hypertension Artérielle. Presse Médicale 2013 (available online 23 March 2013).
2. MOURAD JJ, GIRERD X. Objective for 2015: 70 % of treated and controlled hypertensive patients. Seven key points to reach this goal in practice. A joint call for action of the French League Against Hypertension and the French Society of Hypertension. *J Mal Vasc*, 2012; 37: 295-297.
3. CZURIGA I, POLÁK M, RIBEIRO JM *et al.* Ambulatory Blood Pressure Values in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). *Hypertension*, 2012; 60: 1400-1406.
4. PARVING HH, BRENNER BM, McMURRAY JJV *et al.* for the ALTITUDE Investigators. Cardioresenal End Points in a Trial of Aliskiren for Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2012; 367: 2204-2213.
5. JAMERSON KA, DEVEREUX R, BAKRIS GL *et al.* Efficacy and Duration of Benazepril Plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide on 24-Hour Ambulatory Systolic Blood Pressure Control. *Hypertension*, 2011; 57: 174-179.
6. OPARIL S, YAROWS SA, PATEL S *et al.* Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. *Lancet*, 2007; 370: 221-229.
7. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*, 2008; 358: 1547-1559.
8. TOH S, REICHMAN ME, HOUSTOUN M *et al.* Comparative Risk for Angioedema Associated With the Use of Drugs That Target the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. *Arch Intern Med*, 2012; 172: 1582-1589.
9. Comment choisir entre IEC et sartans ? Fiche de bon usage des médicaments. HAS 2008. www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1439929/fr/les-inhibiteurs-du-systeme-renine-angiotensine-dans-lhta-essentielle-non-compliquee-fiche-bum
10. ROSENBAUM D, VILLENEUVE F, GURY C *et al.* Frequency of hypertension resistant to treatment and indication for renal denervation]. *Ann Cardiol Angeiol*, 2012; 61: 229-233.
11. PATHAK A, GIRERD X, AZIZI M *et al.* Expert consensus: renal denervation for the treatment of arterial hypertension. French Society of Hypertension; French Society of Cardiology; Working Group on Atheroma, Interventional Cardiology; French Society of Radiology. *Arch Cardiovasc Dis*, 2012; 105: 386-393.

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

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Insuffisance cardiaque

Insuffisance cardiaque : quoi de neuf ?



→ **M. GALINIER, M. BERRY**
Service de Cardiologie,
CHU Rangueil, TOULOUSE.

L'insuffisance cardiaque aiguë, bien qu'elle soit un problème majeur de Santé publique, est l'oubliée des dernières recommandations de l'ESC, en l'absence de progrès récents. Or l'année 2012 a été riche de renseignements et d'espoirs, concernant notamment les hospitalisations pour insuffisance cardiaque qui, du fait du mauvais pronostic des décompensations cardiaques qui en sont à l'origine, de leur fréquence élevée et de leur caractère itératif, sont à l'origine d'un double défi. Pour nous médecins, il convient de tout faire pour éviter les poussées d'insuffisance cardiaque aiguë dont la mortalité hospitalière est devenue supérieure à celle de l'infarctus du myocarde, 8 % dans le registre français OFICA. Pour la société, il faut diminuer la fréquence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque qui sont d'un poids économique élevé, étant responsables de 70 % des coûts de santé générés par cette maladie.

Des équipes françaises ont évalué au cours de l'année 2010 le nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque et leur coût [1]. A partir des données extraites du PMSI/MCO incluant toutes les hospitalisations pour insuffisance cardiaque comme diagnostic principal, le nombre annuel d'hospitalisations pour cette pathologie s'élève à 210 490, intéressant 160 092 patients du fait des hospitalisations multiples. La durée moyenne d'hospitalisation est longue de 9,6 jours. En moyenne, un insuffisant cardiaque nécessite 1,3 hospitalisation annuelle, soit un temps passé à l'hôpital de 12,7 jours. Pour 17,5 % de ces hospitalisations, les patients restent en moyenne 4,2 jours en unité de soins intensifs. La mortalité hospitalière est de 7,5 %. Après une hospitalisation, 20,6 % des patients ne peuvent retourner à leur domicile et sont dirigés vers des structures médicalisées. A partir d'un coût annuel moyen des

hospitalisations pour insuffisance cardiaque qui s'élevait en 2009 à 4 500 €, le coût annuel des hospitalisations pour insuffisance cardiaque en France peut être estimé à un milliard d'euros.

Les deux types d'insuffisance cardiaque, à fraction d'éjection altérée ou préservée, sont à part égale à l'origine de ces hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Il faut donc s'attaquer à ces deux types de pathologies distinctes tant par leur physiopathologie que par leur traitement. Dans l'insuffisance cardiaque systolique, les effets de l'ivabradine sur les hospitalisations itératives pour insuffisance cardiaque ont été analysés à partir des données de l'essai SHIFT [2]. Chez les patients en rythme sinusal présentant une fraction d'éjection ≤ 35 % et une fréquence cardiaque ≥ 70 batt/min, hospitalisés dans les 12 mois précédents pour une aggravation de l'insuffisance cardiaque, l'ivabradine, après ajuste-

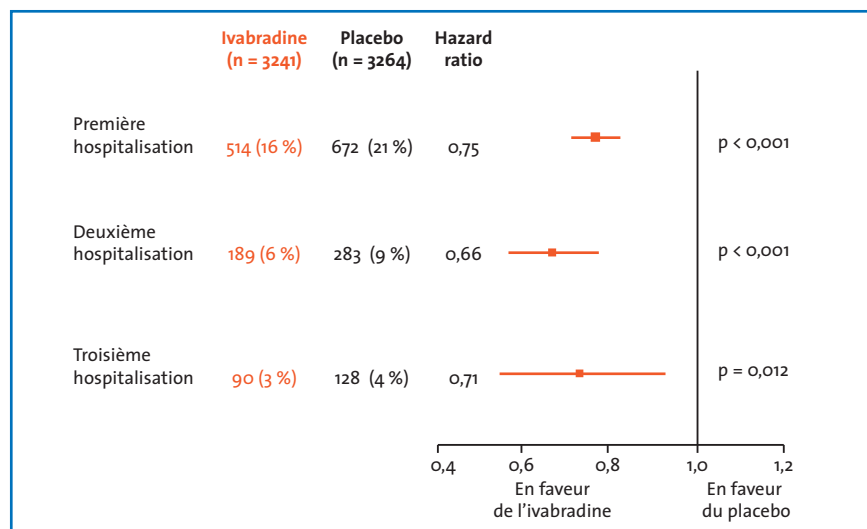


FIG. 1: Résultats de l'étude SHIFT sur les réhospitalisations itératives.

ment aux facteurs pronostiques classiques, diminue de 25 % l'incidence cumulée de toutes les hospitalisations pour insuffisance cardiaque par rapport au placebo. Concernant les hospitalisations itératives qui sont particulièrement fréquentes au cours de l'insuffisance cardiaque, l'ivabradine, qui réduit de 25 % le risque d'une première hospitalisation, diminue significativement de 34 % le risque d'une seconde hospitalisation et de 29 % le risque d'une troisième, et allonge le délai entre la 1^{re} hospitalisation et la suivante (**fig. 1**). Ces données démontrent le caractère pérenne des effets bénéfiques de l'ivabradine qui prévient 93 hospitalisations pour 1 000 patients traités.

L'insuffisance cardiaque diastolique bénéficie depuis les dernières recommandations européennes d'une définition précise [3], exigeant la présence de symptômes typiques et de signes caractéristiques d'insuffisance cardiaque, une fraction d'éjection ≥ 50 % sans dilatation ventriculaire gauche, et l'existence soit d'une anomalie structurelle cause de la dysfonction diastolique, l'hypertrophie ventriculaire gauche, ou, conséquence de cette dernière, la dilatation de l'oreillette gauche, soit d'une anomalie écho-Doppler témoignant directement de la dysfonction diastolique (élévation E/e' au DTI en ETT notamment). Ce syndrome complexe, qui ainsi ne se limite plus à un simple diagnostic négatif d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, a fait l'objet de deux études de phase II en 2012 dont les résultats laissent espérer qu'il pourrait enfin bénéficier de mesures thérapeutiques efficaces.

L'essai ALDO-DHF a confirmé le rôle clef joué par l'aldostérone dans la genèse de ce syndrome du fait de son action pro-fibrosante myocardique [4]. Son inhibition par 25 mg/j de spironolactone pendant un an chez 422 patients présentant une insuffisance cardiaque diastolique symptomatique avec une fraction d'éjection > 50 %, une dysfonc-

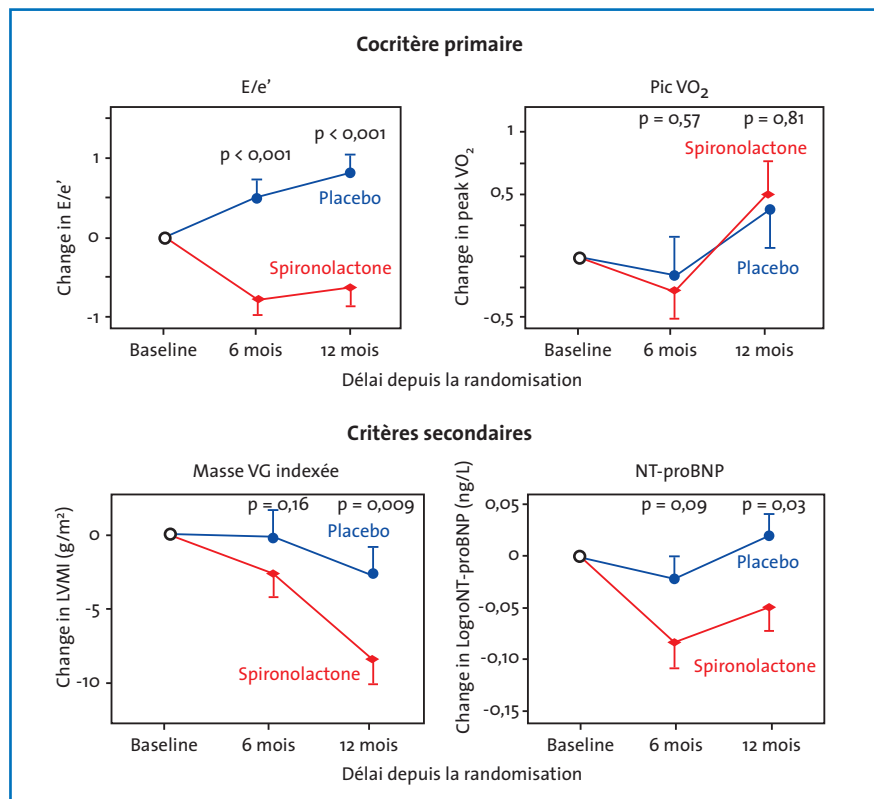


Fig. 2 : Résultats de l'étude ALDO-DHF sur les cocritères primaires et secondaires.

tion diastolique à l'échocardiographie-Doppler et un pic $VO_2 < 25$ mL/kg/mn a entraîné une diminution du rapport E/e' qui était le premier critère d'efficacité sans cependant d'amélioration de la capacité fonctionnelle mesurée par le pic VO_2 , deuxième critère d'efficacité, et la classe fonctionnelle de la NYHA (**fig. 2**). La diminution significative de la masse ventriculaire gauche indexée observée sous spironolactone, favorisée par une baisse plus importante de la pression artérielle, pourrait être à l'origine de cette amélioration des pressions de remplissages ventriculaires gauches qui est accompagnée d'une baisse significative des taux de NT-proBNP. Logiquement, l'utilisation de spironolactone est associée à une augmentation de l'incidence des hyperkaliémies ≥ 5 mmol/L et des altérations de la fonction rénale, mais sans entraîner de surmortalité ou un risque accru d'hospitalisations.

L'essai PARAMOUNT porte sur un nouvel agent thérapeutique, le LCZ696, qui agit à la fois comme un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2, le valsartan, et un inhibiteur de la neutroendopeptidase, la néprilysine, enzyme qui dégrade le BNP, permettant ainsi une augmentation des taux endogènes de cette hormone vasodilatatrice et natriurétique [5]. Chez 308 patients symptomatiques, présentant une fraction d'éjection ≥ 45 %, des antécédents documentés d'insuffisance cardiaque et un NT-proBNP > 400 pg/mL, traités par diurétiques, dont 95 % avaient des antécédents d'hypertension mais avec des chiffres tensionnels normalisés à l'inclusion, le LCZ à la dose de 200 mg x 2/j a été comparé au valsartan à la dose de 160 mg x 2/j, posologie assurant un blocage comparable aux récepteurs AT1 de l'angiotensine 2. Après 12 semaines de traitement, les taux plasmatiques de

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Insuffisance cardiaque

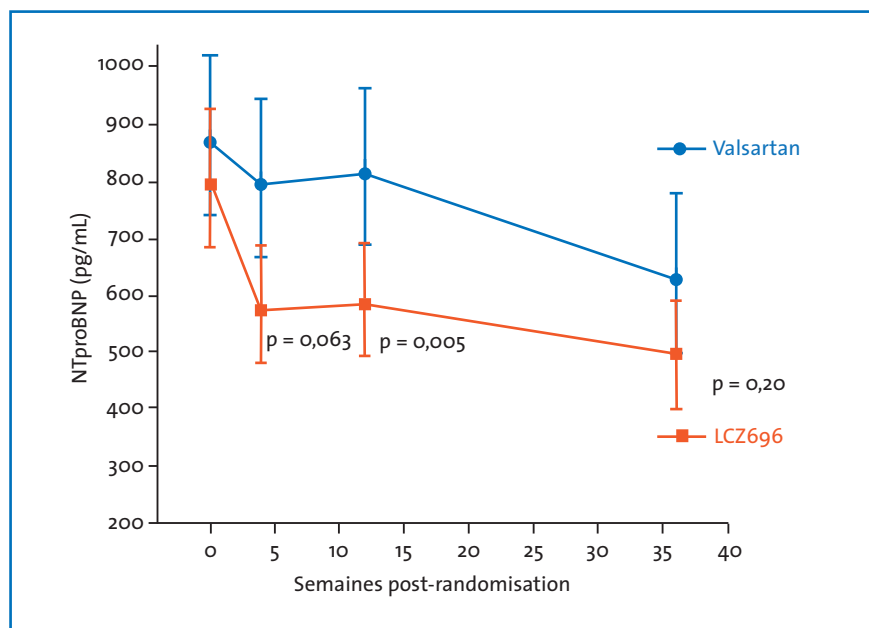


FIG. 3 : Résultats de l'étude PARAMOUNT sur le critère primaire : modification du NT-proBNP à 12 semaines.

NT-proBNP, dont les variations après ce délai constituaient le critère primaire de jugement, passe de 783 à 605 pg/mL sous LCZ et de 862 à 835 pg/mL sous valsartan, soit une baisse supplémentaire significative de 23 % sous LCZ (fig. 3). L'analyse en sous-groupe témoigne de l'homogénéité des résultats, avec cependant un effet plus marqué chez les diabétiques et chez les hypertendus. Bien qu'après 36 semaines de traitement la diminution du NT-proBNP ne soit plus significative, le LCZ réduit significativement la taille de l'oreillette gauche, alors que les variations de la masse ventriculaire gauche et du rapport E/e' ne sont pas significatives, et améliore la classe de la NYHA. Une diminution plus marquée de la pression artérielle sous LCZ que sous valsartan pourrait être en partie à l'origine de ces effets. Le double mécanisme d'action du LCZ semble ainsi particulièrement intéressant dans l'insuffisance cardiaque diastolique, les effets de l'inhibition de la néprilysine étant amplifiés par le blocage simultané du système rénine-angiotensine, alors que l'association de l'AHU au valsartan augmente la fixation de ce dernier sur

son site d'action au niveau du récepteur AT1, soulignant leur synergie d'action.

Les résultats de ces études pilotes de phase II, suggérant sous spironolactone et LCZ une baisse des pressions de remplissage ventriculaire gauche et un effet anti-remodelage ventriculaire ou auriculaire gauche, méritent d'être confirmés par des essais de phase III portant sur la morbi-mortalité. Cela sera bientôt le cas pour la spironolactone grâce à l'étude TOP-CAT qui sera présentée en 2013. Quant au LCZ, il devrait dans l'avenir faire l'objet d'un essai d'envergure dans l'insuffisance cardiaque diastolique, comme c'est actuellement le cas dans l'insuffisance cardiaque systolique au cours de l'essai PARADIGM où il est comparé à l'énalapril. Il restera à déterminer en l'absence de recommandations de niveau de preuve élevé pour le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.

Le traitement médicamenteux de l'insuffisance cardiaque aiguë n'a, quant à lui, pas évolué depuis une vingtaine

d'années. Il est toujours basé sur les diurétiques et les dérivés nitrés si la pression artérielle systolique est ≥ 110 mmHg. En cas de choc ou d'hypotension symptomatique, le recours à la dobutamine ou plus rarement aux inhibiteurs des phosphodiésthérases reste l'unique solution malgré les effets adverses de ces deux inotropes positifs, liés à l'augmentation du Ca^{++} intramyocyttaire qu'ils induisent, arythmogène à court terme et pro-apoptotique à moyen terme, rendant compte de leur impact défavorable sur la survie à long terme. L'insuffisance cardiaque aiguë a fait l'objet en 2012 de deux essais thérapeutiques faisant renaître l'espoir. Jusqu'à présent, tous les progrès provenaient des moyens instrumentaux, ventilation non invasive, assistance circulatoire, en dehors de l'ultrafiltration, alors que toutes les nouvelles voies thérapeutiques médicamenteuses aboutissaient à des échecs.

Il en était ainsi des nouveaux diurétiques, vasodilatateurs et inotropes jusqu'à présent essayés :

- Le tolvaptan, un antagoniste des récepteurs de la vasopressine, possédant un effet natriurétique et aquarétique, luttant efficacement contre l'hyponatrémie, n'a pas eu d'effet favorable sur la mortalité au cours de l'essai EVEREST.
- La rolofylline, un antagoniste des récepteurs A1 de l'adénosine, qui lève la vasoconstriction des artérolles afférentes glomérulaires, augmentant le débit de filtration glomérulaire, et exerce un effet diurétique en inhibant la réabsorption du sodium au niveau du tube proximal, a échoué dans l'étude PROTECT à démontrer un bénéfice sur les symptômes ainsi que sur l'amélioration de la fonction rénale ou sur la mortalité.
- Le néséritide, peptide natriurétique recombinant humain, diurétique et vasodilatateur qui améliore de façon modeste la dyspnée sans altérer la fonction rénale, n'a pas diminué le taux

d'hospitalisations ou de décès à 30 jours dans l'essai ASCEND-HF.

- Le cinaciguat, activateur de la guanylate cyclase soluble, vasodilatateur artériel et veineux, diminue les pressions capillaires mais sans améliorer le débit cardiaque ou les symptômes (dyspnée) au cours du programme COMPOSE, tout en majorant le risque d'hypotension.

- Le lévosimendan, à la fois inotrope positif, en améliorant la sensibilité calcaïque des myofilaments, et vasodilatateur, via l'ouverture des canaux potassiques ATP-dépendants au niveau des fibres musculaires lisses, n'a pas diminué la mortalité dans l'étude SURVIVE comparativement à la dobutamine.

Deux autres inotropes positifs qui se sont révélés efficaces au plan hémodynamique demeurent à l'essai :

- L'istaroxime, un inhibiteur de la $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$ et un activateur de la Ca^{++} ATPase de type 2a du réticulum sarcoplasmique (SERCA2a), qui est inotrope mais également lusinotrope positif, réduisant les pressions capillaires pulmonaires et augmentant le débit cardiaque et la pression artérielle systolique systémique, tout en diminuant la fréquence cardiaque au cours de l'essai HORIZON-HF.

- L'omécamtiv mécarbilo, un activateur de la myosine, inotrope positif n'augmentant pas la concentration en Ca^{++} intramyocytaire, qui majore le débit cardiaque tout en diminuant la fréquence cardiaque, qui semble se révéler efficace et bien toléré au cours du programme ATOMIC-AHF.

Mais c'est la **relaxine**, un peptide vasoactif naturel, sécrété de manière physiologique au cours de la grossesse, ayant des effets hémodynamiques bénéfiques sur la croissance fœtale, vasodilatateur via le NO, le GMP cyclique et la régulation du récepteur endothélial à l'endo-

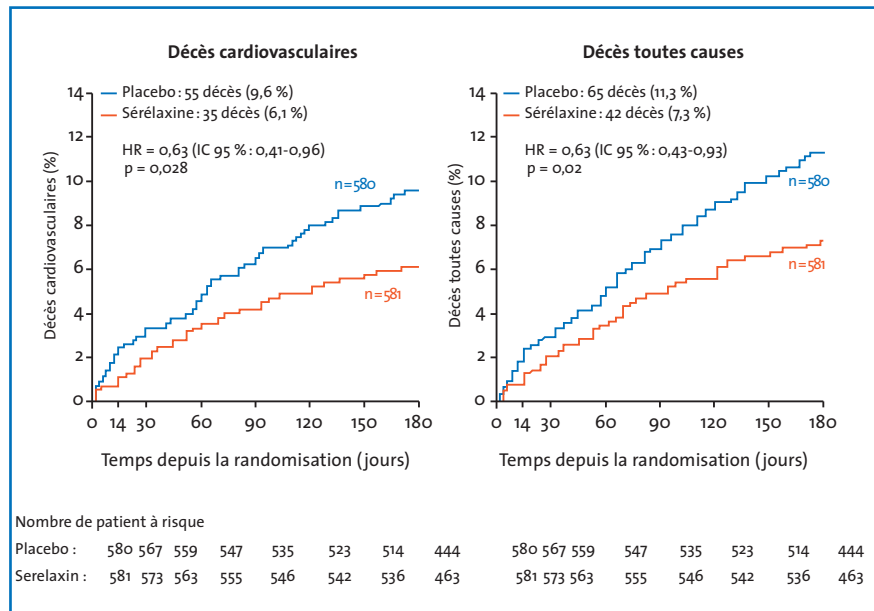


FIG. 4 : Résultats de l'étude RELAX-AHF sur le critère exploratoire : décès cardiovasculaires et décès toutes causes à J180.

théline, qui se révèle le plus prometteur. L'étude pilote **RELAX-AHF**, présentée à l'AHA en 2012, a en effet démontré son efficacité sur l'amélioration de la dyspnée, mais a surtout retrouvé une diminution de la mortalité [6].

L'objectif de cette étude randomisée, en double aveugle, était de tester les effets de la sérélastine, peptide recombinant humain de la relaxine, à la dose de 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ par voie intraveineuse versus placebo en sus du traitement classique de l'insuffisance cardiaque aiguë, sur l'amélioration de la dyspnée à 24 heures et 5 jours (critère primaire), la mortalité cardiovasculaire ou le taux de réhospitalisation et la survie extrahospitalière à 60 (critères secondaires) et 180 jours (critères exploratoires). Chez 1 160 patients traités par diurétiques de l'anse à une posologie de furosémide $\geq 40 \text{ mg}/\text{j}$, présentant une insuffisance rénale modérée à sévère, dont la pression artérielle systolique était $\geq 125 \text{ mmHg}$, la sérélastine a amélioré significativement la dyspnée à J5, sans différences pour les critères secondaires à J60. La posologie totale de

furosémide intraveineux utilisée durant les 5 premiers jours a été inférieure dans le groupe sérélastine par rapport au groupe placebo, avec une amélioration du pronostic rénal. Surtout, le traitement par sérélastine a été associé à une réduction significative des décès à 180 jours (9,5 % vs 6 % ; RR : 0,63, IC 95 % : 0,42-0,93 ; $p = 0,019$) (**fig. 4**). La tolérance de la sérélastine a été voisine de celle du traitement classique. Il reste à confirmer, par une étude ayant pour objectif principal la diminution de la morbi-mortalité, ce bénéfice, ainsi que la tolérance du produit chez des patients dont le niveau tensionnel serait moins élevé. Ces étapes franchies, la sérélastine présenterait alors une alternative séduisante aux dérivés nitrés dont l'effet sur la mortalité n'a jamais été testé dans l'insuffisance cardiaque aiguë, mais qui diminuent par voie intraveineuse la nécessité du recours à une ventilation assistée lors des OAP cardiogéniques avec pression artérielle systolique $\geq 110 \text{ mmHg}$.

Quant à l'utilisation précoce de l'ultrafiltration, elle ne s'est pas révé-

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Insuffisance cardiaque

lée efficace pour prévenir l'apparition d'un syndrome cardio-rénal dans l'étude CARRESS-HF [7]. En effet, chez 188 patients présentant une insuffisance cardiaque aiguë avec persistance de signes congestifs, compliquée d'insuffisance rénale (créatininémie > 0,3 g/L), l'ultrafiltration s'est révélée inférieure au traitement pharmacologique sur le devenir de la fonction rénale et similaire sur la perte de poids. Surtout, l'utilisation de l'ultrafiltration a été associée à un taux d'événements cardiovasculaires et de décès significativement supérieur à 2 mois à ceux observés sous traitement classique qui consistait à ajuster la posologie de diurétique pendant les premières 48 heures pour maintenir une diurèse de 3 à 5 L/j et, en cas d'échec à leur associer, après 48 heures, des amines vasopressives si la pression artérielle systolique était < 110 mmHg et la fraction d'éjection < 40 %.

Les résultats de ces deux études suggèrent que plus la déplétion sodée générée par le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë (ultrafiltration dans CARRESS-HF, plus forte posologie de furosémide dans le groupe placebo de RELAX-AHF) est importante, moins bon

est le pronostic rénal et in fine, peut-être du fait d'une moindre utilisation alors des bloqueurs des systèmes neuro-hormonaux, moins bon est le pronostic cardiovasculaire.

Ainsi, l'année 2012 a vu renaître l'espoir d'améliorer enfin le traitement de l'insuffisance cardiaque diastolique et de l'insuffisance cardiaque aiguë, deux syndromes complexes très souvent associés, à l'origine de fréquentes et coûteuses hospitalisations.

Bibliographie

1. GALINIER M, BOUVET B, ROCCHI M *et al.* What is the burden of hospitalizations for Heart Failure in France in 2010 (P982). ESC Congress, 2012, 25-29 august, Munich (Germany).
2. BORER JS, BOHM M, FORD I *et al.* on behalf of the SHIFT Investigators. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. *Eur Heart J*, 2012; 33: 2813-2820.
3. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA)

of the ESC. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J*, 2012; 33: 1787-1847.

4. EDELMANN F, WACHTER W, SCHMIDT A *et al.* for the Aldo-DHF Investigators. Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure. The Aldo-DHF Trial. Registered at www.controlled-trials.com: ISCRTN94726526; Eudra-CT no. 2006-002605-31. ESC Congress 2012, Aug 26, Hot Line I, Press Conference.
5. SOLOMON SD, ZILE M, PIESKE B *et al.* for the Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejectionN fracTion (PARAMOUNT) Investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*, 2012; 380: 1387-1395.
6. TEERLINK JR, COTTER G, DAVISON BA *et al.* for the RELAXin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) Investigators. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2013; 381: 29-39.
7. BART BA, GOLDSMITH SR, LEE KL *et al.* Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med*, 2012; 367: 2296-2304.

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

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Angor stable : quoi de neuf ?



→ H. DOUARD

Service de Cardiologie,
Hôpital de Haut-Levêque, PESSAC.

Dans le domaine de l'angor stable, l'année 2012 a été dominée par deux grandes études :

- l'une, FREEDOM [1], a confirmé largement la supériorité de la chirurgie par rapport à l'angioplastie chez les diabétiques multitonculaires ;
- l'autre, FAME II [2], a été encore plus commentée car elle pourrait bouleverser la prise en charge non seulement des coronariens avérés mais, plus en amont, l'approche diagnostique et thérapeutique des patients suspects de coronaropathie, grâce à l'utilisation des guides de FFR (*Flow Functional Reserve*).

Etude FAME II [2]

Le concept de l'étude FAME II était que l'identification de sténoses hémodynamiquement significatives par la mesure du guide de FFR, puis leur traitement par angioplastie (associé au traitement médi-

cal optimal), sont supérieurs au seul traitement médical. Les critères d'inclusion dans l'étude étaient essentiellement angiographiques. Les patients n'ayant aucune sténose significative ($\text{FFR} > 0,80$) étaient inclus dans un registre de suivi comparatif et les patients ayant au moins une sténose avec $\text{FFR} < 0,80$ étaient randomisés entre un traitement par l'angioplastie (stent actif de 2^e génération) ou le seul traitement médical. 1 220 patients ont été inclus dans 28 centres européens et nord-américains : 888 randomisés et 332 inclus dans le registre.

Dans les deux groupes randomisés, de très nombreux patients étaient asymptomatiques ou paucisymptomatiques ; 10 % avaient des sténoses très serrées supérieures à 90 % en angiographie, mais près de 20 % des sténoses jugées significatives en seule angiographie ne l'étaient pas en FFR.

On sait que le critère primaire de l'étude était composite (décès, infarctus, revascularisation urgente) et que l'étude a été arrêtée prématurément en raison d'un taux élevé de revascularisation urgente dans le bras randomisé au seul traitement médical (critère primaire : 12,7 % vs 4,3 % ; HR : 0,32 ; IC 95 % : 0,19-0,13 ; $p < 0,001$). Le suivi n'a été ainsi que de 7 mois (période ne permettant pas d'exclure des resténoses et des thromboses tardives de stent dans le bras angioplastie).

Parmi les patients du registre – aucune lésion dite significative en FFR – 3 % d'entre eux ont eu pourtant un événement primaire. En considérant le critère primaire globalement, le résultat pour une angioplastie guidée par FFR est très probant (4,3 vs 12,7 % d'événements).

Il n'y a cependant pas de différence en termes de mortalité et d'infarctus. Ce résultat significatif est lié donc essentiellement au taux de revascularisations en urgence (infarctus ou angor instable avec modifications ECG et enzymatiques mais aussi, dans la moitié des cas, une aggravation symptomatique sans élément objectif). Ces événements sont survenus de manière beaucoup plus fréquente chez les patients avec FFR très pathologique ($< 0,65$), sur des sténoses donc très serrées (ou le simple passage du guide de mesure était parfois obstructif). En termes de réduction de classe fonctionnelle angineuse, le groupe angioplastie bénéficie également très significativement de la procédure, mais il faut noter que le seul traitement médical diminue également le pourcentage de patients en classe CCS II à IV de 65 à seulement 15 %.

FAME II s'inscrit dans le prolongement d'une démarche intellectuelle remarquable menée depuis plusieurs années par l'équipe signataire, visant à montrer la validité technique (étude DEFER) puis l'intérêt des mesures invasives par guide FFR par rapport à la simple imagerie angiographique (étude FAME), permettant une évaluation fonctionnelle de la sténose et de sa collatéralité éventuelle. Les études antérieures, notamment de B. de Bruyne, ont bien montré les limites de l'angiographie conventionnelle dans un sens (surestimation des lésions) ou dans un autre (sous-estimation des lésions angiographiques). FAME II constitue un pas supplémentaire qui valide l'intérêt clinique de la méthode (basée sur le fait que seuls les patients qui le "méritaient" ont été dilatés). Cependant, ici encore, comme dans toutes les études randomi-

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Angor stable

sées antérieures, l'angioplastie dans l'angor stable (ou l'IMS) ne fait pas la preuve de son intérêt en termes de mortalité (et à peine en termes d'angor résiduel et de qualité de vie améliorés).

Ces résultats de FAME II ont déjà été largement commentés, encensés (trop ?) et rarement critiqués (limites importantes pourtant de l'étude soulignées par W. Boden [3], premier signataire de l'étude COURAGE, dans son éditorial accompagnant la publication de FAME II dans le NEJM) :

>>> L'arrêt prématuré de l'étude a été incontestablement préjudiciable car très peu d'événements lourds sont survenus (3 décès dans le groupe médical et 1 dans le groupe angioplastie, 14 infarctus dans le groupe médical et 15 dans le groupe angioplastie). Quant aux revascularisations "urgentes" (49 vs 7 patients), les indications étaient parfois très subjectives car sans ischémie ou modification enzymatique nette. Les investigateurs ont donc eu probablement un seuil de décision plus bas pour procéder chez les patients du groupe médical à cette revascularisation urgente dans la crainte d'un événement grave, plutôt que de renforcer le traitement médical.

>>> On a souvent voulu opposer les études COURAGE et FAME II, mais les deux montrent des résultats assez cohérents dans la prise en charge de l'angor stable, en appliquant l'angioplastie uniquement aux sténoses significatives – retentissement fonctionnel par la mesure FFR invasive – ou comme dans la sous-étude de COURAGE aux sténoses responsables d'une réelle ischémie myocardique scintigraphique.

>>> A la différence de COURAGE, les patients inclus dans FAME II n'avaient pas d'évaluation fonctionnelle non invasive préalable. Ils n'étaient pas des patients à très haut risque (11 % asymptomatiques, 16 % avec IMS), 66 % en classe I à II de la CCS, 76 % avec atteinte

monotronculaire et seulement 3 % d'atteinte tritronculaire.

La vraie question concernant la prise en charge de la pathologie coronaire réside dans le fait que plusieurs études longitudinales réévaluant rétrospectivement des coronarographies antérieures, ou comme dans l'étude PROSPECT en prospectif par ultrasons intracoronaires, montrent que ce ne sont pas les sténoses les plus serrées qui sont responsables des événements aigus ultérieurs dans près de 80 % des cas. On prend en charge ici des patients déjà installés dans une salle de cathétérisme, parmi lesquels il faut trier les sténoses les plus sévères, responsables d'une ischémie conséquente. Restent donc toutes les incertitudes de prise en charge d'au moins 80 % des futurs syndromes coronariens aigus ou infarctus au stade clinique, parfois d'angineux paucisymptomatiques et surtout de patients asymptomatiques simplement à haut risque. L'ischémie n'est qu'un marqueur, c'est l'évolutivité de la sténose qui détermine la survenue des événements graves, mais nous ne disposons pas actuellement de critères fiables.

Que changera FAME II pour nos pratiques ?

Si la technique de FFR prend progressivement sa place dans les cath-labs, ses limites doivent être connues : simplification de la formule de rapport de flux en hyperhémie, imperfection pour les sténoses ostiales du tronc gauche, difficultés d'interprétation pour les sténoses étagées sur un même vaisseau, techniques d'injection de l'adénosine variables (IV pour la plupart des études de validation, intra-coronaire réalisée le plus souvent en pratique courante) avec des résultats très doses-dépendants dans certaines publications. Même dans les études publiées, incluant les centres maîtrisant parfaitement la technique, on conçoit qu'elle nécessite une rigueur technique de positionnement du cathé-guide et en aval du

guide de FFR avec un *Cut-point* (autrefois de 0,75) fixé désormais à 0,8, et peut-être un peu trop dichotomique. Dans FAME II, il existe d'ailleurs une zone grise avec plus d'événements chez les patients avec FFR entre 0,75 et 0,8 que si > 0,8.

L'un des arguments des angioplasticiens prônant l'élargissement de l'utilisation de la FFR est que de nombreux patients sont coronarographiés sans évaluation fonctionnelle préalable !... Ne faudrait-il pas plutôt remédier à ce défaut d'évaluation initiale ? Quelle est la valeur ajoutée de la FFR par rapport à une évaluation fonctionnelle non invasive bien conduite (par un effort physiologique [4] – à privilégier – ou pharmacologique s'il s'avère impossible) ?

L'étude ISCHEMIA actuellement en cours situera l'intérêt ou non de cette décision de revascularisation plus en amont, en fonction des résultats des examens non invasifs, reflétant l'étendue du territoire ischémié et en évitant une évaluation invasive. Même si les critiques ne manqueront pas – taux de faux positifs et faux négatifs des scintigraphies et surtout des échographies de stress non négligeables – une même charge ischémique pour un niveau d'effort très différent, à interpréter également selon l'âge, a une valeur pronostique différente ; les résultats de cette étude sont attendus avec impatience.

Les recommandations les plus récentes préconisent essentiellement l'utilisation de la FFR pour les sténoses "borderline" (50-70 %). L'utilisation en routine de cet outil de mesure est actuellement limitée par son non-remboursement, bien que l'on estime à 20-30 % les sténoses suspectes qui pourraient être respectées après mesure de FFR... limitant ainsi la facture des stents posés inutilement ; l'utilisation routinière est croissante, mais limitée par le temps, les financements, la nécessaire rigueur des procédures et surtout sa iatrogénie potentielle – signalée dans l'étude comme dans une

enquête réalisée récemment en France où 20 % des utilisateurs signalent avoir eu au moins une fois un accident de type dissection ou perforation par le guide FFR.

Qu'une étude négative en termes de survenue d'infarctus ou de mortalité puisse prétendre balayer plusieurs décennies de connaissances sur la physiopathologie, le pronostic et la prise en charge des coronariens stables ou de l'IMS peut à l'évidence surprendre. Les recommandations européennes et nord-américaines publiées soulignent la place de l'évaluation fonctionnelle, avec ou sans imagerie dans cette stratégie de prise en charge. Les porte-paroles de la cardiologie interventionnelle, appuyés par le lobbying de l'industrie impliqués dans cette thématique de la FFR, voient en cet outil invasif un pouvoir de l'omniscience et surtout d'omnipotence probablement dangereux. Dans ce contexte, la notion de *Heart Team* prônée par les dernières recommandations apparaît fondamentale, mais en pratique insuffisamment réalisée, la moitié des centres pratiquant l'angioplastie ne disposant pas d'équipe chirurgicale proche.

La plupart des patients sont capables de réaliser des tests fonctionnels physiologiques dans des conditions d'effort permettant d'évaluer leur perfusion ou leur cinétique myocardique de façon précise. La tolérance fonctionnelle et la capacité d'effort ont par ailleurs une valeur pronostique maintes fois validée.

Découvrir des sténoses coronaires de façon fortuite (près de 20 % des sujets après 70 ans ont des sténoses asymptomatiques) ne doit pas toujours impliquer, en l'absence d'indication symptomatique et prophylactique forte, un geste de revascularisation, fût-il étayé par cette technologie nouvelle. Par ailleurs, les liens entre symptômes, ischémie et sténoses coronaires sont loin d'être univoques dans la physiopathologie de la maladie coronaire.

Repenser les pathologies ischémiques stables, est-ce le début d'une nouvelle ère ?

Peut-être faut-il avec Marzilli [5] repenser le concept (Gould, 1974) que les sténoses coronaires critiques sont responsables d'ischémie, et surtout sa réciproque. Les liens entre pathologies cardiaques ischémiques et athérosclérose coronaire obstructive sont une vision simplifiée et sans doute trop simpliste. De nombreux patients avec ischémie myocardique n'ont pas de lésion coronaire athéromateuse en angiographie et inversement moult sténoses coronaires obstructives n'induisent pas d'angor ou d'ischémie myocardique. Une obstruction coronaire athéroscléreuse n'est ni une condition suffisante ni nécessaire, mais juste un composant d'un processus physiopathologique plus complexe (fig. 1). Ce changement de paradigme stigmatise le rôle central de la cellule myocardique soumise à de nombreuses influences (microvasculature, rigidité des vaisseaux conductifs, inflammation, dysfonction endothéliale, vasospasme, dysfonctionnement de coagulation...).

Les stratégies diagnostiques et thérapeutiques doivent ainsi être centrées sur l'ischémie myocardique et non plus l'athérosclérose coronaire obstructive. L'importance et la rapidité d'un sous-

décalage d'effort, l'étendue et la sévérité d'un défaut de perfusion myocardique ne peuvent être considérées comme des faux positifs en l'absence de sténose coronaire significative. Ces patients "atypiques" ont un taux d'événements élevés, une médiocre qualité de vie et des coûts de santé suffisamment élevés pour être reconsidérés [6].

Cela implique que la revascularisation, quelle qu'elle soit, ne doit pas être considérée comme le traitement unique possible et définitif des pathologies ischémiques. Le pronostic souvent inchangé et les récurrences fréquentes suggèrent que la procédure de revascularisation ponctuelle des obstructions athéroscléreuses sans traiter l'ensemble de la pathologie sous-jacente est insuffisante.

La FFR est elle-même concurrencée

Si l'angioscanner permet une détection non invasive des sténoses coronaires avec cependant de nombreuses limites, il ne permet pas d'affirmer si celles-ci sont responsables d'une ischémie myocardique. Une nouvelle technique (FFRct) utilisant des modélisations mathématiques de la dynamique des fluides tente de rivaliser avec la méthode classique invasive de la FFR [7].

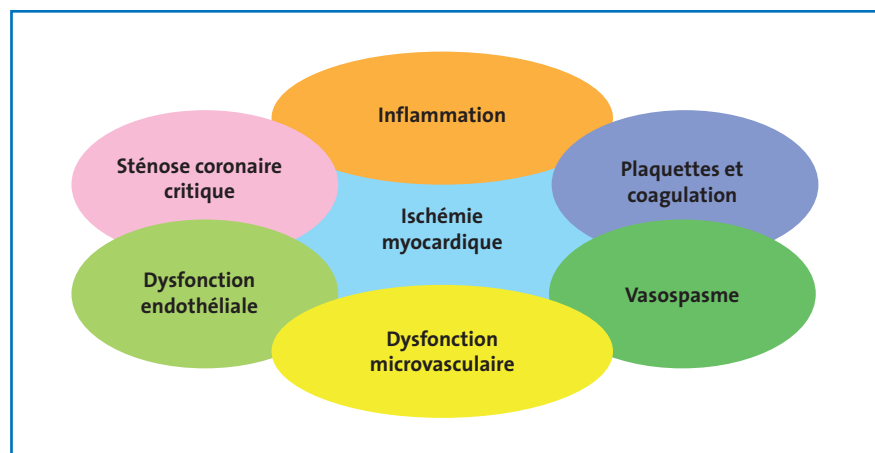


FIG. 1: Changement de paradigme dans les pathologies cardiaques ischémiques (d'après Marzilli).

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Angor stable

La valeur diagnostique de cette FFRct a été comparée à la technique invasive classique FFR chez 252 sujets dans 17 centres; toutes les mesures ont été faites en aveugle dans des laboratoires indépendants (étude De FACTO). 137 patients (54,4 %) avaient une FFR invasive anormale ($< 0,80$). La valeur diagnostique (73 %; IC 95 % : 67-78 %), la sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positive et négative de la FFRct associées à l'imagerie scanner étaient ainsi améliorées par rapport à la seule imagerie (aire sur la courbe 0,81; IC 95 % : 0,75-0,86; $p < 0,001$).

Cette approche séduisante par son caractère non invasif, bien qu'irradiante, est loin d'être parfaite à l'échelon individuel, apparaît également très *time consuming* (6 heures de traitement). On note dans les limites de la méthode que 33 patients sont exclus de l'analyse pour malposition du guide invasif de FFR et que deux patients ont dû être dilatés en urgence pour dissection par le guide de FFR. D'autres méthodes d'évaluation [8] sans chute pharmacologique des résistances sont en cours d'évaluation (étude ADVISE). Ainsi, l'iFR qui utilise l'angiographie coronaire rotative et l'analyse dynamique des fluides, pouvant constituer une autre alternative à la FFR.

Comparaison des stratégies de revascularisation

Si les progrès réalisés sur le matériel d'angioplastie permettent de rivaliser avec la chirurgie, y compris dans les atteintes tritronculaires sévères, un des sujets les plus polémiques est le choix du traitement de revascularisation dans les lésions du tronc commun. Le pronostic spontané est péjoratif (mortalité de 50 % à 3 ans). Les différents registres après l'étude initiale PRECOMBAT et le sous-groupe de SYNTAX montrent que l'angioplastie peut être une alternative raisonnable

chez les patients à très haut risque chirurgical, essentiellement pour les localisations ostiales et intermédiaires peu calcifiées et en cas de score SYNTAX peu élevé.

Cette alternative ne devrait cependant concerner, comme le rappellent les auteurs d'une excellente mise au point [9], que des équipes bien entraînées, avec une grande expérience de la cardiologie interventionnelle, une sélection rigoureuse et surtout une concertation médico-chirurgicale (avec anesthésiste). Le risque est celui d'une "course à l'échalote" sans garde-fou dans des centres où l'angioplasticien est souvent le seul décideur, loin des *Heart Team* décisionnelles et des procédures ad hoc bannies par les recommandations. On peut regretter par ailleurs que souvent seuls les dossiers soient examinés avec les seules images de coronarographies sans toujours une évaluation fonctionnelle voire une imagerie non invasive, et parfois sans connaissance du patient et de son âge physiologique.

Si l'angioplastie a révolutionné la vie de nombreux patients, elle a parfois aggravé celle de quelques autres laissés au seul pouvoir de "ferrailleurs des coronaires", conduisant à des impasses thérapeutiques de revascularisation.

Emettre l'idée que l'on dilate trop par rapport à la chirurgie, notamment dans les lésions très complexes, est interprété souvent comme passiste... en tous cas par rapport aux pratiques courantes [10]. Pourtant, outre les études randomisées, les registres de la vraie vie confirment les meilleurs résultats de la chirurgie cardiaque: ainsi, le registre CREDO-Kyoto [11] portant sur plus de 4 000 patients retrouve un taux d'événements majeurs à 4 ans de 15,7 % chez les patients stentés contre 12,4 % pour les pontés ($p < 0,01$). Dans un registre, 1 127 troncs gauches stentés ont un taux d'événements cardiaques aigus atteignant 20 % à 4 ans! [12] Ce fossé entre recomman-

dations et pratiques cliniques a ainsi été évalué rétrospectivement dans une étude canadienne [13] développant le concept de revascularisation appropriée ou non selon les critères cliniques (sévérité des symptômes), la pertinence du traitement médical initial, l'importance de l'ischémie et de score de gravité coronarographique; 14 % des revascularisations (18 % pour angioplastie) sont jugées ainsi inappropriées dans cette étude. Une évaluation similaire menée par l'ACC et l'AHA [14] montre que sur 8 000 patients opérés, seuls 1 % l'avaient été de façon inappropriée. En revanche, parmi les 34 000 patients dilatés, 14 % des décisions étaient jugées inappropriées. De plus, 28 % des patients angioplastés cliniquement stables n'avaient pas eu d'évaluation non invasive préalable pour juger de la pertinence de la revascularisation.

Parmi les autres registres de la vraie vie, l'étude ASCERT [15] portant sur 200 000 patients de plus de 65 ans avec atteinte bi- et tritronculaire ne montre pas de différence entre angioplastie et chirurgie à un an, mais une différence très significative à distance (20,5 % vs 16,5 % à 4 ans en faveur de la chirurgie). Le risque chirurgical lié à l'âge est à l'évidence un élément décisionnel important. Ce critère a été évalué dans une méta-analyse [16] des études comparant récemment chirurgie et angioplastie, mais le tertile des patients les plus âgés débute à... 65 ans! ne permettant pas ainsi de répondre au problème pratique quotidien des octogénaires, voire nonagénaires de plus en plus mis sur table de coronarographie [17]. DEMEURE rapporte que 12,3 % des patients coronarographiés ont plus de 80 ans.

Un document cosigné par les grandes sociétés nord-américaines (ACC, AHA, ACP...) de cardiologie a été publié en 2012 pour la prise en charge du traitement des pathologies coronaires ischémiques stables, peu éloigné du document européen de 2010 [18, 19].

Etude FREEDOM [1]

L'autre grande étude de 2012 a été réalisée chez les diabétiques multitrunculaires. Il s'agissait de comparer la revascularisation chirurgicale et endoluminale. Tous les patients bénéficient par ailleurs d'un traitement médical optimisé selon les dernières recommandations. De 2005 à 2010, 1 900 patients ont ainsi été inclus dans 140 centres; l'âge moyen était de $63,1 \pm 9,1$ ans, 29 % étaient des femmes et 83 % présentaient une atteinte tritrunculaire (les troncs gauches étaient exclus); le critère primaire d'évaluation de cette étude randomisée associait mortalité, infarctus et AVC, sans intégrer les revascularisations secondaires qui auraient pu défavoriser l'angioplastie. Le suivi médian des patients survivants était de 3,8 ans avec une différence très significativement supérieure pour la chirurgie (18,7 % vs 26,6 %). Bien que les AVC fussent un peu plus fréquents (5,2 % vs 2,4 %, $p = 0,03$), les IDM ($p < 0,001$) et les décès toute cause ($p = 0,049$) y étaient beaucoup moins nombreux, malgré un SYNTAX score assez bas (26 dans les

deux groupes) et des fractions d'éjection relativement conservées ($65,7 \pm 12,1$ vs $66,6 \pm 10,5$ %).

Même pour des scores SYNTAX très bas (< 22), la chirurgie donnait encore de meilleurs résultats. On ne notait pas par ailleurs de différence entre les stents au sirolimus ou au paclitaxel. Ces résultats confortent donc à large échelle la sous-étude réalisée chez les diabétiques dans SYNTAX et l'étude CARDIA réalisée chez les diabétiques, dont les effectifs étaient restreints. Si l'on décide de revasculariser un patient diabétique sur au moins deux artères coronaires, il faut donc proposer une chirurgie plutôt qu'une angioplastie (fig. 2).

Le traitement médical n'a guère changé dans ses objectifs: optimisation de la correction des facteurs de risque, et ses moyens – dans l'attente de la ranolasine [20], toujours indisponible en France. Quelques "attaques" concernent cependant les "incontournables" bêtabloquants [21], parfois même chez les coronariens avec antécédents d'infarctus. Ainsi, dans

le registre REACH [22], les bêtabloquants ne sont pas associés à un bénéfice pronostique chez les coronariens stables et nombre d'entre eux, surtout après une revascularisation, n'ont probablement pas besoin d'être "bloqués à vie". Chez les patients à haut risque cardiovasculaire, ils sont même associés à un moins bon pronostic (RR: 1,18, IC 95 % : 1,02-1,36). Leur pertinence dans l'environnement pharmacologique est aujourd'hui incertaine, en tous cas au long cours.

Outre le versant anti-ischémique, notre prise en charge des patients sous anticoagulant devrait changer après l'étude WOEST (AVK pour FA ou valve) qui a montré que le clopidogrel sans aspirine poursuivi un mois après une pose de stent nu et un an après DES permettait une diminution considérable des accidents hémorragiques (19,5 % vs 44,9 %) sans aggravation des événements ischémiques [23].

La prolongation du traitement antiagrégant après angioplastie doit faire différer, si possible, toute chirurgie programmée à un mois pour les stents nus et un an pour les stents actifs. Un registre a analysé les complications après cette chirurgie non cardiaque chez des patients (plus de 8 000) avec antécédent d'angioplastie. Si ce délai était inférieur à 45 jours, les événements graves étaient de 6,7 % pour les BMS et 20 % pour les DES. Entre 45 et 180 jours, les événements étaient de 2,8 % pour les BMS et 4 % pour les DES. Après 180 jours, les événements n'étaient plus que de 1,2 % pour les DES. Un délai de 45 jours pour les stents nus et 180 jours pour les DES apparaît donc souhaitable pour la chirurgie programmée non cardiaque.

Exercice physique et réentraînement des coronariens

Dans la lutte contre les facteurs de risque, la pratique régulière de l'exer-

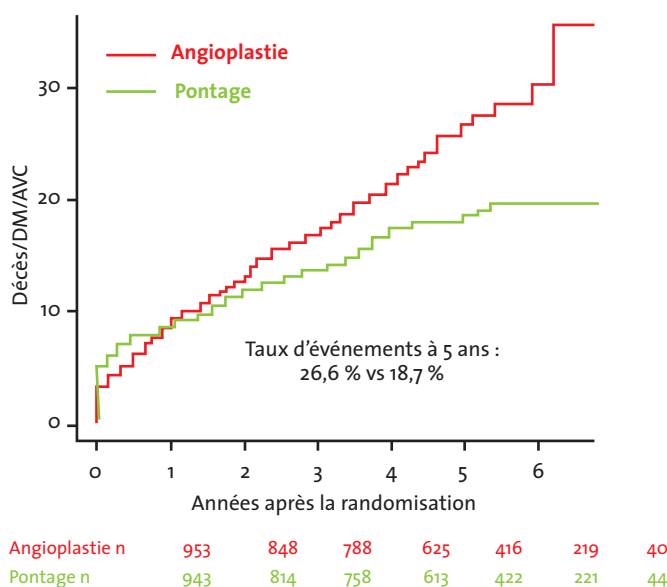


FIG. 2 : Résultats de l'étude FREEDOM sur le critère décès/IDM/AVC.

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Angor stable

cice est la méthode la moins onéreuse et l'une des plus efficaces pour diminuer la mortalité et la morbidité coronaires avec un effet dose/réponse dont la forme de la courbe (variable en termes de dose-intensité-fréquence et durée) reste imparfaitement définie. Une excellente mise au point [4] passe en revue les mécanismes impliqués à l'échelon cellulaire (hypertrophie des cardiomyocytes mais aussi hyperplasie), vasculaire (angiogenèse) et métabolique (sécrétion de médiateur para- et endocrine) qui restent cependant imparfaitement compris... du fait d'absence d'échantillon tissulaire de sujets entraînés !

En prévention secondaire, la pratique régulière de l'exercice physique diminue la mortalité totale de 20 %, cardiaque de 26 %, les infarctus non létaux de 26 %. Malgré ces bénéfices avérés, nous nous concentrons trop sur les chiffres de LDL, TAS et HB1c sans incitation suffisante à cette pratique régulière.

Nos collègues réadaptateurs d'outre-manche ont été "secoués" par les résultats de l'étude RAMIT [24-25] réalisée dans les centres de réadaptation anglais, gallois et écossais. Cette étude initiée en 1997 par le NHS se proposait d'inclure plus de 8000 patients après infarctus et d'évaluer les bénéfices de la réadaptation à distance. Bien que finalement limitée à 903 patients réentraînés et 910 non réentraînés, l'étude a été publiée et n'a pas mis à un an, deux ans et huit ans de différence en termes de mortalité ni même de qualité de vie et de changement de mode de vie. Ces résultats négatifs contrastent avec les méta-analyses les plus récentes, montrant une diminution de mortalité de 20 % [26] "malgré" les progrès de prise en charge initiale (fibrinolyse, angioplastie primaire, et l'introduction des nouveaux traitements médicamenteux). D'autres méta-analyses montrent une réduction du risque relatif de mortalité de 58 et 34 % à 1 et 5 ans.

Ce travail montre en fait surtout les carences du système de santé dans la

prise en charge des patients en réadaptation en Grande-Bretagne, essentiellement dans ses modalités (réentraînement en externat, séances mono- ou bihebdomadaires, où les cardiologues eux-mêmes sont en fait très peu présents).

Ces résultats ont conduit secondairement à un vaste audit de la *British Heart Foundation* : à distance, les patients "éduqués" fumaient autant, avec une consommation en fruits et légumes similaire, et paradoxalement réalisaient moins d'exercice physique ! Les modalités de ce programme de prévention secondaire sont donc avant tout à remettre en cause, d'autant que les listes d'attente après infarctus dans leur système de santé sont de 9 semaines et encore plus tardives après chirurgie cardiaque !

Les résultats de la réadaptation sont très différents aux Etats-Unis, où 500 000 à 1 million de patients selon les sources bénéficient d'une angioplastie ; l'impact de la réadaptation a été évalué chez plus de 2000 patients avec un suivi de 6,3 ans. La participation après angioplastie dans un programme de réadaptation – approuvé depuis 2006 par le système de santé Medicare – n'est cependant que de 40 %. La mortalité, toute cause confondue, est très significativement diminuée grâce au réentraînement programmé : HR : 0,53-0,55 ; $p < 0,001$, avec une tendance pour une diminution de la mortalité cardiaque. Aucun effet significatif n'est cependant noté sur la survenue d'un nouvel infarctus ou d'une revascularisation à distance.

La mesure des gaz expirés (VO_2) couplée au test d'effort est de plus en plus utilisée dans les laboratoires d'épreuves d'effort. L'examen s'adresse souvent à des patients insuffisants cardiaques sévères (indication classique de cet examen dans le bilan prétransplantation) parfois appareillés de défibrillateur, ou des patients avec HTAP sévère.

Une série de 4250 patients (5060 tests) évalués à la *Mayo Clinic* [27] a repris les

indications, les résultats et les complications survenues pendant cet examen. Certains patients avaient des contre-indications "relatives" au test d'effort selon les recommandations classiques. Cette population incluait des pathologies graves (bilan de sujets sains et sportifs non inclus) puisqu'un quart d'entre eux avaient des VO_2 pic < 14 mL/kg/mn). Aucun décès n'est survenu ; on notait 8 événements graves dont 6 TV spontanément résolutive, 1 infarctus chez un transplanté (opéré 6 ans plus tôt) jusqu'ici asymptomatique, et une dyspnée persistante justifiant une hospitalisation sans événement grave secondaire. Bien que la surveillance clinique soit moins facile avec les masques ou embouts faciaux, cette série montre la relative innocuité de cet examen, qui apporte par ailleurs de nombreux renseignements cliniques et pronostiques chez les coronariens stables (par exemple une chute du pouls d' O_2 à l'effort évoquant un seuil ischémique), mais aussi dans de nombreuses pathologies.

Bibliographie

1. FARKOUH ME et al. FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*, 2012 ; 367 : 2375-2384.
2. DE BRUYNE B et al. FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2012 ; 367 : 991-1001.
3. BODEN WE. Which is more enduring – FAME or COURAGE? *N Engl J Med*, 2012 ; 367 : 1059-1061.
4. MANN N, ROSENZWEIG A. Can exercise teach us how to treat heart disease? *Circulation*, 2012 ; 126 : 2625-2635.
5. MARZILLI M et al. Obstructive coronary atherosclerosis and ischemic heart disease: an elusive link! *J Am Coll Cardiol*, 2012 ; 60 : 951-956.
6. PEPINE CJ, DOUGLAS PS. Rethinking stable ischemic heart disease: is this the beginning of a new era? *J Am Coll Cardiol*, 2012 ; 60 : 957-959.
7. MIN JK et al. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *JAMA*, 2012 ; 308 : 1237-1245.
8. SEN S et al. Development and validation

- of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis: results of the ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 1392-1402.
9. TEIRSTEIN PS, PRICE MJ. Left main percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60: 1605-1613.
 10. PATEL MR. Appropriate use criteria to reduce underuse and overuse: striking the right balance. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60: 1885-1887.
 11. SHIOMI H, CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 Investigators. Comparison of long-term outcome after percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with unprotected left main coronary artery disease (from the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2). *Am J Cardiol*, 2012; 110: 924-932.
 12. BRENNAN JM *et al.* Characteristics and long-term outcomes of percutaneous revascularization of unprotected left main coronary artery stenosis in the United States: a report from the National Cardiovascular Data Registry, 2004 to 2008. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 648-654.
 13. KO DT *et al.* Cardiac Care Network (CCN) of Ontario Variations in Revascularization Practice in Ontario (VRPO) Working Group. Assessing the association of appropriateness of coronary revascularization and clinical outcomes for patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60: 1876-1884.
 14. HANNAN EL *et al.* Appropriateness of coronary revascularization for patients without acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 1870-1876.
 15. WEINTRAUB WS *et al.* Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Engl J Med*, 2012; 366: 1467-1476.
 16. DEHMER GJ *et al.* A contemporary view of diagnostic cardiac catheterization and percutaneous coronary intervention in the United States: a report from the CathPCI Registry of the National Cardiovascular Data Registry, 2010 through June 2011. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60: 2017-2031.
 17. FLATHER M *et al.* The effect of age on outcomes of coronary artery bypass surgery compared with balloon angioplasty or bare-metal stent implantation among patients with multivessel coronary disease. A collaborative analysis of individual patient data from 10 randomized trials. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60: 2150-2157.
 18. QASEEM A. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Diagnosis of stable ischemic heart disease: summary of a clinical practice guideline from the American College of Physicians/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/American Association for Thoracic Surgery/Preventive Cardiovascular Nurses Association/Society of Thoracic Surgeons. *Ann Intern Med*, 2012; 157: 729-734.
 19. FIHN SD *et al.* 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60: e44-e164.
 20. SENDON JL *et al.* for the CARISA study investigators. Effects of ranolazine on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina receiving maximally-tolerated background therapy: analysis from the Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina (CARISA) randomized trial. *Eur J Prev Cardiol*, 2012; 19: 952-959.
 21. SHU DE F *et al.* Long-term beta blockers for stable angina: systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*, 2012; 19: 330-341.
 22. BANGALORE S for the REACH Registry Investigators. β -Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA*, 2012; 308: 1340-1349.
 23. DEWILDE WJ *et al.* for the WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*, 2013.
 24. DOHERTY P, LEWIN R. The RAMIT trial, a pragmatic RCT of cardiac rehabilitation versus usual care: what does it tell us? *Heart*, 2012; 98: 605-606.
 25. WEST RR *et al.* Rehabilitation after myocardial infarction trial (RAMIT): multicentre randomised controlled trial of comprehensive cardiac rehabilitation in patients following acute myocardial infarction. *Heart*, 2012; 98: 637-644.
 26. PETERSON JC *et al.* A randomized controlled trial of positive-affect induction to promote physical activity after percutaneous coronary intervention. *Arch Intern Med*, 2012; 172: 329-336.
 27. STALSKI J *et al.* The safety of cardiopulmonary exercise testing in a population with high-risk cardiovascular diseases. *Circulation*, 2012; 126: 2465-2472.

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

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Rythmologie et stimulation

Rythmologie et stimulation : quoi de neuf ?



→ **A. LEENHARDT**

Service de Cardiologie,
Centre de Référence Maladies
Cardiaques Héréditaires
Hôpital Bichat, PARIS.

L'année 2012 en rythmologie et stimulation a été indéniablement marquée par la mise à jour des recommandations sur la prise en charge de la fibrillation atriale (FA) et par la mise sur le marché des nouveaux anticoagulants (NACO). Néanmoins, d'autres sujets seront évoqués au cours de ce résumé inévitablement incomplet des temps forts de l'année 2012.

Mises à jour des recommandations sur la fibrillation atriale

Une mise à jour des recommandations européennes sur la prise en charge de la fibrillation atriale (FA) était attendue depuis 2010, date de la parution des précédentes recommandations, en raison de l'arrivée sur le marché de nouveaux anti-

coagulants, de l'évolution du traitement antiarythmique et du développement de l'ablation par cathéter [1].

Une des recommandations principales est le changement de paradigme qui invite les médecins à se focaliser davantage sur l'identification des patients à faible risque (moins de 65 ans et FA isolée) chez lesquels aucune thérapeutique antithrombotique n'est nécessaire, plutôt que sur les patients à haut risque. A ce titre, le score CHA₂DS₂-VASc est très clairement privilégié, car il permet beaucoup mieux que CHADS₂ d'identifier les patients à bas risque, grâce à un score CHA₂DS₂-VASc égal à zéro.

Dès lors, il est également fortement suggéré d'évaluer de manière objective et répétée dans le temps, le risque hémorragique en utilisant le score HAS-BLED. Un score ≥ 3 invite à une grande prudence, à corriger autant que possible les facteurs hémorragiques réversibles, mais certainement pas à renoncer de principe au traitement anticoagulant.

Nouveaux anticoagulants

Les NACO ont fait l'objet de grands essais multicentriques chez des patients présentant une FA non valvulaire (définie par l'absence de pathologie valvulaire rhumatismale ou de prothèse valvulaire). Ils ont tous montré qu'ils n'étaient pas inférieurs aux AVK en termes d'efficacité avec une meilleure sécurité d'emploi notamment grâce à la diminution de l'incidence des hémorragies intracérébrales. Cela explique que les nouvelles recommandations mettent en avant ces NACO par rapport

aux AVK (recommandation de niveau IIa) chez la plupart de ces patients dès lors que le score CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 , à condition qu'ils soient utilisés dans les conditions des essais cliniques, avec un respect strict des indications, de l'observance des patients, et une surveillance post-marketing renforcée (plan de gestion des risques). Une réduction de la posologie est recommandée en cas d'altération modérée de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 49 mL/mn) et un contrôle régulier de celle-ci doit être effectué, dont la périodicité dépendra de sa valeur de base.

En l'absence d'études comparatives, il n'y a pas à l'heure actuelle d'éléments permettant de recommander un des NACO par rapport à un autre. L'efficacité de ces produits paraît comparable et il faudra donc tenir compte, pour la prescription, de critères de tolérance, de sécurité (diminution des hémorragies majeures), de la voie d'élimination du produit par rapport au patient traité (voie d'élimination rénale pour tous, majeure pour le dabigatran), des interactions médicamenteuses, du nombre de prises. Enfin, il importe de rappeler que des travaux sont toujours en cours afin de définir la meilleure antidote pour chacun de ces produits et que les données chez les patients très âgés porteurs de plusieurs comorbidités sont très limitées.

Des recommandations sont faites pour la prise en charge des patients à l'occasion d'actes invasifs, de remplacement d'un AVK par un des NACO. Toutes ces recommandations tiennent compte de la demi-vie assez courte de ces produits par rapport aux AVK les plus utilisés et soulignent la nécessité d'un apprentissage

des règles de prescription de ces nouveaux produits. De nombreux travaux restent à faire et en particulier dans le domaine de l'ablation où le maintien pendant la procédure du dabigatran semble plus à risque que celui de la warfarine [2].

Les antiagrégants

Un des grands changements de ces recommandations est la limitation de l'indication des antiagrégants face aux NACO. L'utilisation de l'association aspirine-clopidogrel ou moins volontiers d'une monothérapie par aspirine en cas d'intolérance à la précédente est considérée comme moins efficace dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux et doit être strictement limitée aux patients qui ne peuvent ou ne veulent pas prendre d'anticoagulants.

Les antiarythmiques

Les recommandations concernant la dronédarone étaient particulièrement attendues, suite au déremboursement en France intervenu en janvier 2012. Elle n'est plus indiquée pour le contrôle de la fréquence, mais uniquement pour le contrôle du rythme, et elle est contre-indiquée dans la FA permanente. Par contre, les recommandations européennes confirment les attitudes américaine et canadienne et maintiennent une place pour la dronédarone :

- en l'absence de cardiopathie, à équivalence des trois autres (flécaïnide, propafenone, sotalol) ;
- et en présence de cardiopathie, en l'absence d'insuffisance cardiaque moyenne ou sévère, en première ligne en présence de cardiopathie hypertrophique notamment hypertensive, et en deuxième ligne après le sotalol en présence de cardiopathie ischémique.

L'amiodarone reste un traitement de dernier recours, après échec des autres anti-

arythmiques, sauf en cas d'insuffisance cardiaque où il reste le seul possible.

Ablation de la fibrillation atriale

Les recommandations concernant l'ablation de la FA confirment sa place importante, qui passe de raisonnable (classe IIa) à recommandée (classe I, niveau A), sous réserve d'un geste pratiqué dans des centres expérimentés et par un électrophysiologiste bien formé. Les autres recommandations ne sont pas modifiées, notamment la nécessité du traitement anticoagulant chez les patients à risque embolique, en raison du risque de récurrence à moyen ou long terme.

Arythmies atriales infracliniques

Le risque embolique systémique associé aux arythmies atriales infracliniques détectées par les prothèses implantables reste mal connu. L'étude prospective ASSERT (*Atrial Fibrillation and Stroke Evaluation in Pacemaker Patients and the Atrial Fibrillation Reduction Atrial Pacing Trial*) visait à évaluer les conséquences d'épisodes de FA infracliniques, enregistrés chez des porteurs de défibrillateurs ou de pacemaker, sur le risque d'AVC [3]. L'objectif secondaire était de tester l'intérêt d'une stimulation atriale rapide sur la prévention des arythmies atriales.

L'essai porte sur 2 580 patients de plus de 65 ans, hypertendus mais sans antécédent de FA, chez lesquels un pacemaker ou un défibrillateur avait été récemment implanté.

Cette étude montre après un suivi de 2,5 ans que la détection d'arythmies atriales de plus de 6 minutes (rythme atrial ≥ 190 /minute) est associée à un risque d'AVC de 13 % (similaire au risque d'AVC attribuable à une FA

clinique rapportés par les investigateurs de Framingham), soit 2,5 fois plus élevé qu'en l'absence d'arythmie détectée (RR = 2,49 ; IC 95 % : 1,28-4,85) et multiplie par cinq le risque de FA avérée (RR = 5,5 ; IC 95 % : 3,78-8,17). Les épisodes les plus longs (> 17 heures) semblent les plus dangereux, mais l'étude n'avait pas la puissance pour le démontrer. Enfin, la stimulation atriale continue rapide (*overdrive*) ne semble pas avoir d'effet préventif vis-à-vis de la FA. Toutefois, l'incidence de FA était trop faible (1,96 événement/100 patients-année dans le groupe stimulé) pour atteindre la puissance nécessaire. Les études antérieures dans ce domaine, avec des protocoles sensiblement différents, n'avaient pas non plus montré de bénéfice de cette stratégie. Tous ces résultats sont donc cohérents pour conclure sur l'absence de rôle préventif de la stimulation atriale rapide.

Resynchronisation cardiaque

Les dernières recommandations concernant l'insuffisance cardiaque EHRA/HRS [4] ont précisé que les indications de resynchronisation concernent essentiellement les patients porteurs de blocs de branche gauche (BBG), mais qu'il existe une place pour la resynchronisation chez les patients ayant un bloc de branche droit (BBD), sous réserve que les QRS soient supérieurs à 150 ms.

Les indications de resynchronisation sont inchangées pour les classes NYHA III/IV, mais étendues à la classe NYHA II. Cette extension est basée sur les résultats des études MADIT-CRT et RAFT qui ont confirmé les bénéfices de la resynchronisation dans l'IC modérée (classe II NYHA). Un consensus existe donc pour resynchroniser les patients symptomatiques, indépendamment de la sévérité des symptômes, dès qu'ils ont une espérance de vie supérieure à 1 an avec un bon statut fonctionnel, un rythme sinusal, une FEVG inférieure à 30 %, un QRS

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Rythmologie et stimulation

très allongé et un bloc de branche gauche à l'ECG (recommandation de classe Ia).

Dans une IC de classe II NYHA, avec bloc de branche gauche, FEVG inférieure à 30 % et un QRS supérieur à 130 ms, la resynchronisation est recommandée. En l'absence de bloc de branche gauche, la resynchronisation, indépendamment de la sévérité des symptômes, ne sera envisagée que pour les patients ayant un QRS de plus de 150 ms (IIa, A).

Ces recommandations ont été très discutées par les rythmologues qui remettent en cause l'indication de la resynchronisation en dehors du bloc de branche gauche, car les analyses en sous-groupes de plusieurs études montrent l'absence de réponse à la resynchronisation chez ces patients sans BBG. A cet égard, l'étude REVERSE (*REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction trial*) apporte des informations importantes. Elle a inclus 610 patients en classe NYHA I ou II, avec une FEVG < 40 % et ayant des QRS larges (> 120 ms). Tous les patients étaient implantés en vue d'une resynchronisation. Les patients étaient ensuite randomisés pour avoir la resynchronisation activée ou pas. L'étude avait montré une réduction du volume télésystolique dès 12 mois de suivi et à 24 mois (pour la cohorte européenne) une diminution de 62 % des hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

Cette dernière analyse de l'étude REVERSE [5] se concentre sur la morphologie du QRS, sa durée et l'effet de l'affinement du QRS par la stimulation afin de savoir s'il s'agit de facteurs prédictifs de réponse à la resynchronisation. Le BBG apparaît clairement comme un facteur prédictif de réponse à la resynchronisation : les patients avec un BBG avaient une diminution significative de 25 ml/m² de leur volume télésystolique ventriculaire gauche ($p < 0,0001$) alors qu'un aspect de BBD n'était pas associé à une diminution significative

du volume télésystolique ventriculaire gauche ($p = 0,18$). La durée du QRS est corrélée positivement à la réponse à la resynchronisation suivant le même critère. En revanche, le raccourcissement des QRS n'est pas un facteur prédictif indépendant de réponse à la resynchronisation.

La manière d'élaborer les recommandations permet de comprendre leur évolution dans le temps. Jusqu'en 2010, les recommandations étaient surtout basées sur les critères d'inclusion dans les études. Depuis, les auteurs des recommandations se sont beaucoup basés sur les résultats des analyses en sous-groupes, ce qui est critiquable surtout si ces analyses n'étaient pas prévues d'emblée et parce que les résultats sont toujours tirés par les sous-groupes les plus représentés. Cela permet d'expliquer qu'en cas de BBG et de QRS large, l'indication de resynchronisation ne pose pas de problème. En revanche, pour les patients présentant un BBD, il n'existe pas, à ce jour, suffisamment de données permettant de justifier l'implantation. De nouveaux marqueurs (électriques, échographiques ou autres) permettant de mieux identifier les candidats à la resynchronisation sont hautement souhaitables.

Stimulation et défibrillation

L'efficacité de la stimulation cardiaque dans le traitement des syncopes neurocardiogéniques graves avec asystole prolongée documentée par un "holter" implantable a été évaluée par l'étude ISSUE III, chez des patients âgés de plus de 40 ans [6]. Une très nette supériorité de la stimulation est mise en évidence, avec une réduction de 57 % du risque de récurrence syncopale à 2 ans.

Le défibrillateur entièrement sous-cutané (sans sonde endocavitaire) apparaît comme fiable et sûr dans des études portant sur plus de 300 patients

[7-9]. Ce dispositif est commercialisé en France depuis l'année 2012. Ce dispositif a été initialement développé pour les patients n'ayant pas d'accès veineux ou ayant des anomalies congénitales. Il ne possède pas de capacité de stimulation hormis une stimulation post-choc immédiate. Ce handicap ne devrait pas empêcher la possibilité que ce matériel vienne en concurrence des appareils endocavitaires dès lors que l'expérience des implanteurs et des données de suivi prolongées seront disponibles.

Deux études coopératives françaises sur le défibrillateur soulignent pour l'une [10] que la programmation de zones de traitement pour des fréquences très élevées (> 200/min), en prévention primaire, évite de nombreux chocs inappropriés, sans compromis en termes de mortalité ou de syncopes et pour l'autre [11] que les nombreuses thérapies inappropriées délivrées par les défibrillateurs sont en réalité souvent en rapport avec des programmations inappropriées de ces matériels et qu'une meilleure programmation permettrait de supprimer près de la moitié de ces thérapies inappropriées.

Syndrome de Brugada

L'évaluation pronostique des patients porteurs d'un syndrome de Brugada et particulièrement des sujets asymptomatiques est l'objet de nombreuses controverses depuis des années. C'est surtout la place de l'exploration électrophysiologique dans la sélection des patients devant bénéficier de l'implantation d'un défibrillateur automatique qui est discutée. La publication du registre PRELUDE [12] apporte encore des arguments convaincants en défaveur de la stimulation ventriculaire programmée comme outil prédictif. Néanmoins, les auteurs décrivent deux critères intéressants permettant de prédire des événements rythmiques dans le suivi, d'une part une période réfractaire ventriculaire droite courte, inférieure à 200 msec, et

d'autre part un QRS morcelé sur l'ECG de surface.

Bibliographie

1. CAMM J, LIP G, DE CATERINA R *et al.* 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2012; 33: 2719-2747.
2. LAKKIREDDY D, MADHU REDDY Y, DI BIASE L *et al.* Feasibility and Safety of Dabigatran Versus Warfarin for Periprocedural Anticoagulation in Patients Undergoing Radiofrequency Ablation for Atrial Fibrillation. Results From a Multicenter Prospective Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 1168-1174.
3. HEALEY JS, CONNOLLY SJ, GOLD MR *et al.* Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med*, 2012; 366: 120-129.
4. DAUBERT JC, SAXON L, ADAMSON PB *et al.* 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management. *Europace*, 2012; 14: 1236-1286.
5. GOLD MR, THEBAULT C, LINDE C *et al.* The effect of QRS duration and morphology on cardiac resynchronization therapy outcomes in mild heart failure: results from the Resynchronization reverses Remodeling in Systolic left ventricular dysfunction (REVERSE) study. *Circulation*, 2012; 126: 822-829.
6. BRIGNOLE M, MENOZZI C, MOYA A *et al.* Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3): a randomised trial. *Circulation*, 2012; 125: 2566-2571.
7. BURKE M, KNIGHT B, GOLD MR *et al.* Safety and efficacy of a subcutaneous implantable-defibrillator. *Heart Rhythm*, 2012; 9: 1579-1580.
8. ROWLEY CP, GOLD MR. Subcutaneous implantable cardioverter defibrillator. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012; 5: 587-593.
9. JARMAN JWE, LASCELLES K, WONG T *et al.* Clinical experience of entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillators in children and adults: cause for caution. *Eur Heart J*, 2012; 33: 1351-1359.
10. MARTINS RP, BLANGY H, MURESAN L *et al.* Safety and efficacy of programming a high number of antitachycardia pacing attempts for fast ventricular tachycardia: a prospective study. *Europace*, 2012; 14: 1457-1464.
11. LEENHARDT A, DEFAYE P, MOUTON E *et al.* First inappropriate implantable cardioverter defibrillator therapy is often due to inaccurate device programming: analysis of the French OPERA registry. *Europace*, 2012; 14: 1465-1474.
12. PRIORI SG, GASPARINI M, NAPOLITANO C *et al.* Risk stratification in the Brugada syndrome. Results of the PRELUDE (PRogrammed ELEctrical stimulation predictive valuE) Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 37-45.

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

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Valvulopathies

Valvulopathies : quoi de neuf ?



→ **H. ELTCHANINOFF,
E. DURAND**

Service de Cardiologie,
Hôpital Charles Nicolle,
INSERM 1096,
ROUEN.

L'année 2012 a été l'occasion de fêter à Rouen, entourés de plus de 600 invités venant de 50 pays (**fig. 1**), le 10^e anniversaire de la première implantation de valve aortique percutanée réalisée le 16 avril 2002 au CHU de Rouen par Alain Cribier [1]. Cette innovation médicale majeure [2, 3] se voit consacrée en 2012 par la publication des Recommandations Européennes [4], l'accord de la *Food and Drug Administration* (FDA) pour l'utilisation de la valve Edwards Sapien chez les patients non seulement inopérables mais également à haut risque chirurgical, et la publication des résultats français du registre FRANCE 2 dans la prestigieuse revue du *New England Journal of Medicine* [5].

L'extension des centres et du nombre d'implantations est extraordinaire en Europe et maintenant aux États-Unis



FIG. 1 : Célébration à Rouen le 13 mai 2012 des 10 ans de la première implantation au monde d'une valve aortique par voie percutanée.

avec près de 80 000 patients traités dans le monde avec l'une des deux valves commercialisées Edwards Sapien (Edwards Lifesciences) et

Corevalve (Medtronic) [6-25] (**fig. 2**). Onze ans après la première implantation valvulaire aortique chez l'Homme, cette innovation thérapeutique fait

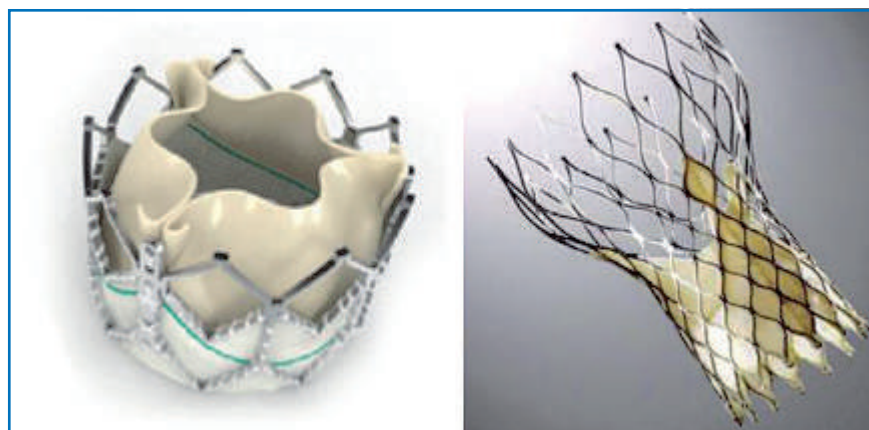


FIG. 2 : La valve SAPIEN XT (Edwards) à gauche et la valve Corevalve (Medtronic) à droite.



FIG. 3 : Mitraclip.

dorénavant partie de l'arsenal thérapeutique de cette affection valvulaire extrêmement répandue et d'incidence croissante qu'est le rétrécissement aortique. Parallèlement, se poursuit lentement l'évaluation du traitement percutané de l'insuffisance mitrale, en particulier du Mitraclip [27, 28] (fig. 3).

Le traitement percutané du rétrécissement aortique

Deux valves dominent toujours le marché : la valve Sapien XT (Edwards Lifesciences) et la Corevalve (Medtronic) avec un marquage CE obtenu en 2007 et un niveau ASA 1 (amélioration du service attendu maximal et exceptionnel pour une innovation) délivré par la Haute Autorité de Santé en 2007. Le remboursement a été obtenu dans notre pays fin 2009 et, depuis 2012, 44 centres sont homologués par les autorités de santé permettant une expansion de cette technique dans le cadre d'un registre national encadré (Registre France-TAVI). Plusieurs valves ont obtenu récemment le marquage CE pour une implantation par voie transapicale (Symetis, Jena) ou transfémorale (valve Direct Flow, Santa Rosa, USA), avec une utilisation encore très limitée ; la valve Lotus (Boston,

USA) est en cours d'évaluation dans l'étude REPRISE II.

1. Les données scientifiques découlent des données de nombreux registres essentiellement européens et canadiens et de l'unique étude randomisée PARTNER

Les années 2010 à 2012 [6-9] ont été marquées par la publication dans le *New England Journal of Medicine*, de l'étude PARTNER, grande étude pivot de la FDA réalisée avec la valve Edwards Sapien, et comportant une randomisation des patients porteurs d'un RA serré symptomatique contre la chirurgie traditionnelle (cohorte A) chez les patients à haut risque ou contre le traitement médical (cohorte B) si le patient était jugé inopérable. Cette étude, la seule randomisée et publiée à ce jour, a permis de confirmer que l'implantation d'une valve aortique percutanée est très supérieure au traitement médical seul en termes d'amélioration de la survie à un an et maintenant à 2 et 3 ans également (diminution de la mortalité absolue de 20 %) chez les patients inopérables, et constitue une réelle alternative à la chirurgie conventionnelle pour les patients à haut risque chirurgical avec une survie à 3 ans comparable à la chirurgie conventionnelle.

Les résultats les plus récents sont également tirés des registres post-commercialisation en Europe [11-16] et au Canada [10], le plus important à ce jour étant le registre français FRANCE 2 [5]. Toutes les séries récentes ont largement confirmé la faisabilité du TAVI, avec des taux de succès d'implantation dépassant maintenant 95 % avec les deux modèles de valve. Les résultats hémodynamiques sont excellents, avec une surface aortique finale dépassant 1,7 cm² ayant pour conséquence immédiate et durable une amélioration spectaculaire des patients, plus de 85 % des patients étant a- ou paucisymptomatiques à 1 an. La mortalité à un mois est de 5 à 10 % selon les registres chez des patients tous à très haut risque chirurgical ou contre-indiqués pour un remplacement aortique traditionnel. Les complications périprocédurales sont très acceptables malgré la gravité des situations cliniques.

Plusieurs méta-analyses [17-19, 21, 22] ont été publiées récemment. Dans celle de Khatri *et al.*, le taux d'AVC est de 2,9 % et le risque d'occlusion coronaire exceptionnel (< 1 %). L'incidence du bloc auriculo-ventriculaire complet appareillé à 1 mois est < 5 % pour le modèle Edwards et largement supérieur avec la Corevalve, atteignant 25 % dans cette même méta-analyse, confirmant les résultats des registres précédents. Les complications vasculaires graves, bien qu'en nette diminution avec la meilleure sélection des patients et la disponibilité de la voie transapicale et sous-clavière, restent de l'ordre de 10 % en raison de la taille des introducteurs. Donnée très importante : le taux de recours à une conversion chirurgicale est très bas, de 1,1 % dans la méta-analyse récente de Eggebrecht *et al.* [18]. Enfin, les saignements sont plus fréquents avec la voie transapicale [24].

L'insuffisance aortique (IA) paravalvulaire est source de débats et fait l'objet de nombreuses publications. En effet, l'étude PARTNER ainsi que plusieurs

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Valvulopathies

registres retrouvent une IA $\geq$ grade 2 dans plus de 20 % des cas après implantation, avec surtout une association de ces IA à un pronostic plus défavorable à moyen terme [23]. Ces IA sont d'origine multifactorielle et le choix de la meilleure méthode de mesure de l'anneau aortique, l'identification de facteurs prédictifs d'IA, les méthodes de quantification du degré de régurgitation par angiographie comme par échographie restent autant de questions à résoudre. De nouveaux modèles de valves sont en évaluation et pourraient également participer à la réduction de ces IA.

2. Résultats à long terme

La série actuelle la plus longue (5 ans de suivi) est celle de Webb *et al.* [25] au Canada, portant sur 88 patients. Le taux de survie de ces patients inopérables et/ou à haut risque est de 83 %, 74 %, 53 %, 42 % et 35 % à 1, 2, 3, 4 et 5 ans respectivement. Dans notre série, un patient a déjà atteint 7 ans de suivi avec, à l'échographie, une fonction valvulaire excellente et plusieurs patients atteignent maintenant les 6 ans de suivi avec persistance d'un excellent fonctionnement de la prothèse. Les cas de dégénérescence sont à ce jour anecdotiques.

3. Les voies d'abord

Il est maintenant parfaitement admis que la voie transfémorale est la voie de prédilection pour cette technique par son caractère moins invasif, non chirurgical et réalisable sous anesthésie locale [20]. La réduction de taille des introducteurs permet en effet l'utilisation de la voie fémorale dans plus de 85 % des cas, offrant l'avantage d'une technique purement percutanée.

Lorsque l'axe ilio-fémoral est insuffisant (diamètre minimal < 6 mm, tortuosités et/ou calcifications excessives), il existe plusieurs voies alternatives parfaitement évaluées : la voie transapicale pour la valve Edwards et la voie sous-clavière

pour la Corevalve. Se développe depuis peu la voie transaortique, plus favorable à la valve Sapien XT (Edwards) et offrant l'avantage par rapport à la voie transapicale d'écarter le risque de saignements de la pointe du cœur et les épanchements pleuraux. Des implantations par voie trans-carotidienne (Corevalve) et par voie sous-clavière (Edwards) ont également été rapportées.

4. Vers une extension des indications ?

Chacun se pose la question d'une éventuelle extension des indications à des patients à risque chirurgical plus faible. Deux larges études randomisées (valve percutanée versus chirurgie conventionnelle) sont en cours d'inclusion : PARTNER 2 aux États-Unis avec la valve Sapien XT chez des patients ayant un score STS > 4 % et SURTAVI en Europe avec la Corevalve. Les résultats sont très attendus.

5. Perspectives

Les perspectives et les évolutions dans le domaine des valves aortiques percutanées sont nombreuses. En ce qui concerne la valve Edwards, d'importantes avancées technologiques ont été récemment introduites au Canada et en Europe, et d'autres devraient être disponibles en France dans les mois qui viennent. Une valve plus petite (20 mm) va permettre de faire face à l'ensemble des indications, notamment celle des bioprothèses dégénérées de petit calibre. Sont en cours d'évaluation deux nouveaux modèles de valves Edwards, la valve Sapien 3 compatible avec un introducteur de 14 Fr et axée sur la prévention de l'insuffisance aortique paravalvulaire [26] et la valve Centera, valve auto-expansible également en 14 F, repositionnable. Leur évaluation en France est imminente et très attendue. Avec le modèle Corevalve, une modification récente du cathéter a été réalisée avec l'objectif d'améliorer la précision et la sécurité des implantations (Evolut).

Parallèlement et ce depuis plusieurs années, de nombreuses compagnies biomédicales développent d'autres modèles de valves aortiques implantables ayant l'avantage théorique d'être récupérables et repositionnables. L'expérience est encore très limitée, et seuls les résultats des études permettront de définir leur place dans le futur.

Le traitement percutané de l'insuffisance mitrale

En ce qui concerne l'insuffisance mitrale (IM), les avancées sont moins rapides et moins spectaculaires que pour le rétrécissement aortique. Les techniques proposées sont diverses et les indications prospectives encore difficiles à cerner tant en ce qui concerne l'IM dégénérative que fonctionnelle. En opposition au RA, les patients initialement concernés ne sont pas particulièrement à haut risque chirurgical, et les techniques se présentent davantage comme une véritable alternative à la chirurgie cardiaque. Il s'agit d'une part de l'annuloplastie consistant à implanter un dispositif soit dans le sinus coronaire (Monarc, Carillon, Viacor, St. Jude device, NIH-cerclage technology...), susceptible de rapprocher le feuillet postérieur de la valve mitrale de son feuillet antérieur en profitant de la proximité anatomique de l'anneau mitral et du sinus coronaire, soit directement au niveau de l'anneau mitral (Mitralign, Accurinch GDS, Millipede ring system, QuantumCor), ou encore en associant les deux approches (ReCor, Mitral solutions, MiCardia), et d'autre part la technique "bord à bord" consistant à rapprocher les deux feuillets mitraux et à les fixer en leur milieu par un clip (reproduisant la technique chirurgicale d'Alfieri).

Parmi les dispositifs d'annuloplastie, le seul évalué par une étude de faisabilité est le système Carillon avec l'étude AMADEUS [27]. Dans cette étude, une réduction significative de la fuite mitrale

n'est observée que dans 60 % des cas chez les patients porteurs d'une insuffisance mitrale fonctionnelle sur cardiopathie dilatée. La technique "bord à bord" (Mitraclip) est une technique difficile, réalisée par voie trans-septale sous anesthésie générale avec contrôle radiologique et échographie transœsophagienne. La mise en place du Mitraclip a tout d'abord été évaluée dans l'étude multicentrique EVEREST II dont le suivi à 2 ans a été publié en 2011 dans le *New England Journal of Medicine* [28]. Il s'agit d'une étude randomisée comparant la chirurgie conventionnelle au Mitraclip chez 279 patients bons candidats chirurgicaux porteurs d'une insuffisance mitrale sévère organique dans 2/3 des cas, fonctionnelle dans le tiers restant. L'objectif principal de l'étude était un critère combiné de survie à un an, sans intervention chirurgicale et sans fuite résiduelle grade 3 ou 4. A un an, le critère principal était atteint chez 55 % des patients du groupe Mitraclip (20 % des patients ayant nécessité une intervention chirurgicale) contre 73 % chez les patients opérés ($p = 0,007$). Près d'un quart des patients (21 %) du groupe Mitraclip avaient une insuffisance mitrale grade 3 ou 4 à 1 an contre 17 % après chirurgie. Les résultats d'un grand registre européen, ACCESSEU, ont été présentés à l'ESC en 2012 et portent sur 566 patients. Contrairement à l'étude EVEREST, il s'agit d'une population plus âgée (74 ± 10 vs 67 ± 10 ans) et à haut risque chirurgical (EuroSCORE logistique 23 ± 18 %) dont 85 % des patients étaient au moins en classe III de la classification NYHA avec 53 % des patients ayant une FE < 40 %. L'IM était fonctionnelle dans 77 % des cas (42 % d'IM ischémiques) et dégénérative dans 23 % des cas. L'IM était $\geq$ à un grade III dans 98 % des cas. La procédure a échoué dans 2 cas. La majorité des patients ont été traités par un (60 %) ou deux (36,7 %) clips. La durée moyenne de la procédure est d'environ 2 heures avec une durée moyenne de séjour hospitalier de 8 jours dont 2,5 jours en USIC après l'implantation. Les résultats à

30 jours sont encourageants avec 3,4 % de décès et un taux très faible de complications à type d'AVC ou d'infarctus du myocarde (< 1 %). La mortalité à 6 mois est de 21,2 % dans cette population à très haut risque. Les résultats du Mitraclip dans cette population sont encourageants puisque 80 % des patients avaient une IM $\leq$ à un grade II et que 71 % des patients étaient en classe NYHA I ou II à 6 mois. Il est également rapporté une amélioration significative de la qualité de vie et du test de marche de 6 minutes. Aux États-Unis, un registre équivalent appelé REALISM est également en cours. Les résultats de ce registre sont très attendus, notamment pour obtenir l'accord de la FDA pour ce dispositif.

Comme pour le traitement percutané du RA, le Mitraclip semble donc bien parti pour occuper une place croissante dans le traitement de l'IM chez les patients inopérables ou à haut risque chirurgical. Les implantations de Mitraclip sont en constante augmentation, avec plus de 4500 procédures en Europe, mais il est à noter que la France a pris un retard important par rapport aux autres pays européens, notamment l'Allemagne où le Mitraclip est remboursé. En effet, on rapporte en Allemagne (comme en Italie et au Royaume-Uni) 20 implantations par mois et par million d'habitants contre un peu plus de 5 implantations par mois et par million d'habitants en France. Une étude randomisée comparant le Mitraclip à un traitement médical chez les patients ayant une IM sévère fonctionnelle va démarrer fin 2013 en France.

D'autres techniques sont en cours de développement avec notamment l'implantation de néocordages par voie transapicale ou trans-septale rétrograde (Neochord, Mitraflex) et le remodelage ventriculaire gauche (VG) par réduction des dimensions antéro-postérieures du ventricule gauche (Babic, Mardil-BACE, iCoapsys). Ces techniques ne sont encore qu'au stade de développement.

Plusieurs projets de remplacement valvulaire mitral par cathétérisme cardiaque sont en développement. Parmi ceux-ci, le système CardiaQ (CardiaQ Valve Technologies). Ces techniques n'en sont cependant qu'au stade d'études animales, mais les premières applications à l'Homme sont attendues prochainement.

Conclusion

Les progrès de ces dernières années ont été considérables dans le domaine des valvulopathies et, en particulier, dans celui du rétrécissement aortique calcifié de l'adulte avec une explosion du TAVI dans le monde. Le remplacement valvulaire aortique percutané correspond en effet à un réel besoin médical, venant offrir une alternative thérapeutique à des milliers de patients non opérables ou à haut risque chirurgical.

L'évaluation dans le domaine de l'insuffisance mitrale se poursuit, et plusieurs projets ambitieux sont en cours d'évaluation chez l'animal. Les résultats récents et très encourageants du registre européen concernant le Mitraclip chez les sujets ayant une IM symptomatique inopérables ou à haut risque chirurgical vont probablement entraîner prochainement une augmentation des implantations, mais ce dispositif reste pour l'instant non remboursé en France et le Mitraclip n'est implanté que dans un nombre limité de centres "au cas par cas".

Bibliographie

1. CRIBIER A, ELTCHANINOFF H, BASH A *et al.* Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis. *Circulation*, 2002; 106: 3006-3008.
2. CRIBIER A, ELTCHANINOFF H, TRON C *et al.* Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Valvulopathies

- inoperable patients with calcific aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43: 698-703.
3. CRIBIER A, ELTCHANINOFF H, TRON C *et al.* Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve. Mid-term follow-up from the initial feasibility studies: the French experience. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: 1214-1223.
 4. VAHANIAN A, ALFIERI O, ANDREOTTI F *et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*, 2012; 33: 2451-2496.
 5. GILARD M, ELTCHANINOFF H, IUNG B *et al.* Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2012; 366: 1705-1715.
 6. LEON M, SMITH CR, MACK M *et al.* Transcatheter versus surgical aortic valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*, 2010; 363: 1597-1607.
 7. SMITH CR, LEON MB, MACK M *et al.* Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in high risk patients. *N Engl J Med*, 2011; 364: 2187-2198.
 8. KHODALI SK, WILLIAMS MR, SMITH CR *et al.* the PARTNER Trial Investigators. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med*, 2012; 366: 1686-1695.
 9. MAKAR RR, FONTANA GP, JILAIHAWI H *et al.* Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med*, 2012; 366: 1696-1704.
 10. RODES-CABAU J, WEBB JG, CHEUNG A *et al.* Long-term outcomes after transcatheter Aortic Valve Implantation. Insights on prognosis factors and valve durability from the Canadian Multicenter Experience. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60: 1864-1875.
 11. THOMAS M, SCHYMIK G, WALTHER T *et al.* Thirty day results of the SAPIEN aortic bioprosthesis European outcome (SOURCE) Registry: a European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation*, 2010; 122: 62-69.
 12. THOMAS M, SCHYMIK G, WALTHER T *et al.* One-year outcome of cohort 1 in the Edwards SAPIEN aortic bioprosthesis European outcome (SOURCE) registry: the European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation*, 2011; 124: 425-433.
 13. ZAHN R, GERCKENS U, GRUBE E *et al.* German transcatheter aortic valve interventions-registry investigators. Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. *Eur Heart J*, 2011; 32: 198-204.
 14. MOAT NE, LUDMAN P, DE BOLDER MA *et al.* Long-term outcome after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the UK TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58: 2130-2138.
 15. BOSMANS JM, KEFER J, DE BRUYNE B *et al.* Belgian TAVI Registry participants. Procedural, 30-day and one year outcome following Corevalve or Edwards transcatheter aortic valve implantation: results of the Belgian national registry. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2011; 12: 762-767.
 16. TAMBURINO C, CAPODANNO D, RAMONDO *et al.* Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation*, 2011; 123: 239-341.
 17. EGGBRECHT H, SCHMERMUND A, VOIGTLANDER T *et al.* Risk of stroke after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a meta-analysis of 10,037 published patients. *EuroIntervention*, 2012; 8: 129-138.
 18. EGGBRECHT H, SCHMERMUND A, KAHLERT P *et al.* Emergent cardiac surgery during transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a weighted meta-analysis of 99,251 patients from 46 studies. *EuroIntervention*, 2013; 8: 1072-1080.
 19. ERKAPIC D, DE ROSA S, KELAVA A *et al.* Risk for permanent pacemaker after transcatheter aortic valve implantation: a comprehensive analysis of the literature. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2012; 23: 391-397.
 20. DURAND E, BORZ B, GODIN M *et al.* Transfemoral aortic valve replacement with the Edwards Sapien and Edwards Sapien XT prosthesis using exclusively local anesthesia and fluoroscopic guidance. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012; 5: 461-467.
 21. GENEREUX P, HEAD SJ, VAN MIEGHEM NM *et al.* Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using valve academic research consortium definitions. A weighted meta-analysis of 3,519 patients from 16 studies. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 2317-26.
 22. KHATRI PJ, WEBB JG, RODES-CABAU J *et al.* Adverse effects associated with transcatheter aortic valve implantation. A meta-analysis of contemporary studies. *Ann Intern Med*, 2013; 158: 35-46.
 23. GENEREUX P, HEAD SJ, HAHN R *et al.* Paravalvular leak after transcatheter aortic valve replacement. The new Achilles' heel? A comprehensive review of the literature. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 61: 1125-1136.
 24. BORZ B, DURAND E, GODIN M *et al.* Incidence, predictors and impact of bleeding after transcatheter aortic valve implantation using the balloon-expandable Edwards prosthesis. *Heart*, 2012 (sous presse).
 25. TOGGWEILER S, HUMPHRIES KH, LEE M *et al.* 5-year outcome after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 61: 413-419.
 26. BINDER RK, RODES-CABAU J, WOOD DA *et al.* Transcatheter aortic valve replacement with the Sapien 3: a new balloon-expandable transcatheter heart valve. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013; 6: 293-300.
 27. SCHOFER J, SIMINIAK T, HAUDE M *et al.* Percutaneous mitral annuloplasty for functional mitral regurgitation: results of the CARILLON Mitral Annuloplasty Device European Union Study. *Circulation*, 2009; 120: 326-333.
 28. FELDMAN T, FOSTER E, GLOWER DD *et al.* Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med*, 2011; 364: 1395-1406.

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

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Echocardiographie

Echocardiographie : quoi de neuf ?



→ **C. MEULEMAN, G. DUFAITRE**
Service de Cardiologie,
Clinique Rhône-Durance,
AVIGNON.

L'année 2013 a de nouveau été marquée par de nombreuses publications intéressantes dans le domaine de l'échocardiographie, notamment dans certaines thématiques comme l'évaluation du ventricule droit, les valvulopathies mitrales ou aortiques ou le 2D strain toujours à l'origine de nombreuses études.

Evaluation des cavités droites et HTAP

Pour rappel, l'évaluation du cœur droit [1] et de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) [2] ont fait l'objet de recommandations en 2009 et 2010. Une revue de la littérature complète rappelle le rôle important de l'échocardiographie dans le diagnostic et le pronostic de l'HTAP [3].

>>> Une étude très intéressante a montré, comme préconisé dans les recommandations, qu'une évaluation quanti-

tative des dimensions et de la fonction systolique du ventricule droit (VD) est indispensable [4]. En effet, l'équipe de Marwick a déterminé la performance et la concordance interobservateur d'une évaluation échocardiographique du VD qualitative (taille normale ou dilatation VD et FEVD normale ou dysfonction systolique VD modérée, moyenne ou importante) et quantitative (dimensions VD, fraction de raccourcissement de surface, S', TAPSE, indice de performance myocardique) chez 12 patients ayant eu une ETT relue par 15 échographistes, l'IRM cardiaque réalisée chez tous ces patients étant considérée comme la méthode de référence. L'analyse quantitative (**tableau 1**) a augmenté nettement la performance diagnostique et la concor-

dance interobservateur en comparaison à l'analyse qualitative seule, particulièrement chez les sujets normaux. La performance diagnostique pour préciser taille normale et dilatation VD est passée de 38 % à 78 % ($p < 0,001$) et de 70 % à 97 % ($p = 0,018$) et pour déterminer FEVD normale et dysfonction VD sévère est passée de 52 % à 84 % ($p < 0,001$) et de 36 % à 56 % ($p = 0,001$). **L'estimation visuelle des dimensions VD et de la fonction systolique VD est inexacte avec une large variabilité interobservateur.**

>>> La performance des paramètres échocardiographiques de fonction systolique VD a été évaluée prospectivement dans l'HTAP chez 37 patients consécutifs qui ont bénéficié d'une ETT, d'une IRM et d'un KT

Variables		Unités	Anormal
Cavités	Diamètre basal et mi-hauteur	Cm	> 4,2 et 3,5
	Épaisseur du VD en sous-costal	Cm	> 0,5
	Longueur longitudinale VD	Cm	> 86
	Ø distal chambre de chasse pulmonaire en PSPA	Cm	> 2,7
	Profondeur OD	Cm	> 5,3
	Diamètre antéro-latéral OD	Cm	> 4,4
	Surface OD fin de diastole	Cm ²	> 18
Fonction systolique	TAPSE	Cm	< 1,6
	Pic de vitesse à l'anneau tricuspide en Doppler tissulaire	Cm/s	< 10
	Indice de performance myocardique en Doppler pulsé		> 0,4
	Indice de performance myocardique en Doppler tissulaire		> 0,55
	Fraction de raccourcissement de surface	%	< 35
Fonction diastolique	Rapport E/A		< 0,8 ou > 2,1
	Rapport E/e'		> 6
	Temps de décélération	ms	< 120

TABEAU 1 : Références des mesures des cavités droites et des fonctions systolique et diastolique VD, d'après [1].

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Echocardiographie

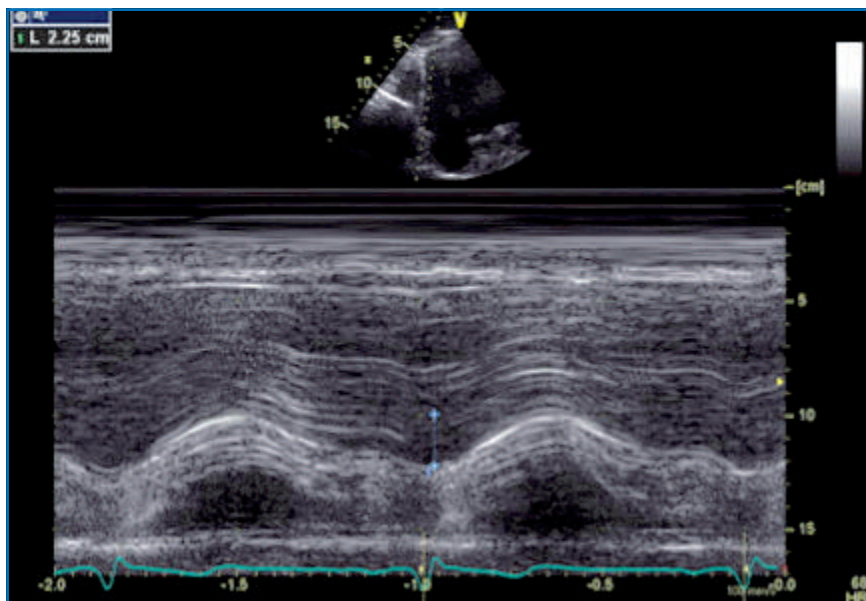


FIG. 1: Mesure du TAPSE en mode TM.

droit en moins d'une semaine [5]. Tous les paramètres échocardiographiques étaient significativement corrélés à la FEVD en IRM (pourcentage de fraction de raccourcissement de surface VD: $r = 0,48$, $p = 0,0011$; TAPSE: $r = 0,86$, $p < 0,0001$; indice de performance myocardique VD: $r = -0,59$, $p < 0,0001$; et S' tricuspide: $r = 0,63$, $p < 0,0001$). Comparé aux autres indices, le TAPSE avait la meilleure corrélation et était le seul prédicteur significatif en analyse de régression multiple ($p < 0,0001$). La reproductibilité intra-observateur et interobservateur était bonne pour tous les indices, particulièrement élevée pour le TAPSE et S'. **Les paramètres échocardiographiques sont donc des indices non invasifs prometteurs de fonction systolique VD dans l'hypertension artérielle pulmonaire avec une supériorité du TAPSE (fig. 1).**

>>> Deux études ont évalué, comme pour le VG, l'intérêt de valeurs indexées des dimensions des cavités droites. Une première étude [6] a évalué de manière rétrospective dans un centre tertiaire les dimensions OD et VD indexées dans une population de 1 625 patients avec une échocardiographie normale entre 2000

et 2009. **Toutes les mesures des cavités droites étaient significativement plus petites chez les femmes. Les différences devenaient moindres quand les mesures étaient indexées à la surface corporelle**, mais une différence significative persistait en particulier pour la surface télédiastolique VD ($7,9 \pm 1,6$ vs $8,7 \pm 1,8$ cm^2/m^2 , $p < 0,001$) et téléstolique VD ($4,0 \pm 1,2$ vs $4,7 \pm 1,4$ cm^2/m^2 , $p < 0,001$). La fraction de raccourcissement de surface et le TAPSE indexés à la surface corporelle étaient significativement plus élevés chez la femme (50 ± 7 % vs 46 ± 9 % et 14 ± 3 vs 12 ± 2 mm/m^2 , respectivement, $p < 0,001$ pour les 2 comparaisons). L'impact de valeurs normales stratifiées selon le sexe et la surface corporelle a été testé chez 24 patients avec une CIA avec défaut moyen à large montrant une amélioration de la détection de la dilatation VD chez ces patients (92 % vs 54 %, $p < 0,007$). **Le sexe et la surface corporelle sont des déterminants importants des dimensions ventriculaires droites et de la fonction systolique VD mesurées en 2D.**

>>> Une autre étude [7] prospective ayant inclus 205 patients volontaires de différentes ethnies (indienne, chinoise

et européenne) a aussi montré que **le sexe et la surface corporelle jouaient un rôle important dans la détermination de valeurs normales ventriculaires droites de référence**, alors que l'ethnie avait une minime influence, avec une bonne reproductibilité des mesures.

Insuffisance mitrale et échocardiographie

>>> Une intéressante revue de la littérature sur l'insuffisance mitrale (IM) résume les recommandations européennes de 2010 en tenant compte de l'apport du 3D dans la quantification de l'IM. Cette revue rappelle que l'échocardiographie permet non seulement de préciser l'anatomie valvulaire mitrale, le mécanisme de la fuite et son retentissement, mais aussi de quantifier cette fuite mitrale par des paramètres classiques (*vena contracta*, PISA, méthodes des volumes) en incluant aussi dans **leur algorithme de quantification la mesure de la *vena contracta* du flux d'IM en 3D** [8].

>>> Plusieurs études ont évalué le rôle pronostique de paramètres échocardiographiques chez des patients asymptomatiques avec une IM moyenne à importante pour aider à la stratification du risque et à l'amélioration de la prise en charge de ces patients.

- L'équipe de Marwick a montré **le rôle pronostique important de la présence d'une dysfonction systolique VD à l'effort chez des patients avec une IM asymptomatique** [9]. Cette étude a inclus 196 patients consécutifs avec une IM moyenne à importante (SOR 38 ± 18 mm^2) et FEVG préservée avec une évaluation du strain longitudinal VG et VD au repos, la mesure du TAPSE reflétant la fonction systolique VD et la PAPs au repos et à l'effort. Une chirurgie valvulaire mitrale a été réalisée chez 88 patients (45 %). Après ajustement sur l'âge et le sexe, le TAPSE (HR: 0,26, $p < 0,001$) était significativement associé

à une survie sans chirurgie, indépendant du strain VG au repos (HR: 1,09, $p < 0,027$), de la PAPs à l'effort (HR: 1,03, $p < 0,001$) et du strain VD au repos (HR: 1,10, $p = 0,004$).

● Dans une autre étude [10], le dosage du BNP et la mesure du strain longitudinal ont été réalisés en plus d'une ETT complète chez 135 patients consécutifs asymptomatiques avec une IM moyenne à importante et FEVG préservée. **En analyse multivariée, le volume OG indexé (HR: 1,04, $p = 0,003$), le strain global longitudinal (HR: 1,14, $p = 0,007$) et les 3^{es} et 4^{es} quartiles de BNP (HR: 8,5, $p = 0,002$ et HR: 8,8, $p = 0,002$) étaient des déterminants indépendants de survie sans événement** [10].

● L'équipe de E. Donal [11] a montré qu'un diamètre télésystolique VG préopératoire ≥ 22 mm/m², déjà démontré, et un strain global longitudinal moyen < -18 % étaient des prédicteurs indépendants de dysfonction VG postopératoire dans une étude prospective ayant inclus 88 patients avec une IM importante.

Rétrécissement aortique et échocardiographie

>>> P. Pibarot et J.G. Dumesnil ont publié deux revues détaillées, d'une part sur les nouvelles approches pour améliorer la quantification du RAC en tenant compte des différentes variables valvulaire, artérielle et ventriculaire [12], et d'autre part sur le RAC à bas gradient avec dysfonction VG ou FEVG préservée [13].

>>> Les études sur le RAC ont montré des incohérences entre les différents paramètres échocardiographiques d'évaluation de la sévérité du RAC. La vitesse maximale transaortique est un puissant prédicteur des événements cardiovasculaires. Une étude française [14] s'est intéressée à identifier les valeurs *cut off* de paramètres écho de sévérité du RAC correspondant à une Vmax ≥ 3 m/

sec, ≥ 4 m/sec, 5 m/sec, ou 5,50 m/sec dans une population de 528 patients avec un RAC, une FEVG > 50 %, et un VES indexé > 35 mL/m². Les valeurs de gradient moyen, surface valvulaire aortique (SAO) et surface valvulaire aortique indexée (SAOi) correspondant à une Vmax ≥ 3 m/sec étaient 22 mmHg, 1,15 cm² et 0,60 cm²/m². Une Vmax ≥ 4 m/s (définition RAC serré) correspondait à une valeur de 39 mmHg de gradient moyen, une SAO à 0,90 cm² et une SAOi à 0,48 cm²/m², différentes des valeurs des guidelines. Les valeurs de gradient moyen ≥ 60 et 65 mmHg, SAO $\leq 0,76$ et $\leq 0,68$ cm², et SAOi $\leq 0,41$ et $\leq 0,35$ cm²/m² correspondaient à une Vmax ≥ 5 et $\geq 5,5$ m/s respectivement. Les résultats de cette étude montrent qu'il existe d'apparentes incohérences entre les différents paramètres écho d'évaluation de sévérité du RAC.

>>> Toujours dans le but d'améliorer la prise en charge des patients porteurs d'un RA serré asymptomatique, plusieurs études basées sur l'échocardiographie ont été publiées récemment pour identifier les patients à risque pour lesquels une chirurgie précoce de remplacement valvulaire aortique pourrait être proposée précocement.

>>> Une étude a évalué la stratification pronostique par ETT conventionnelle avec un score simple "CAIMAN" [16] à partir de 141 patients avec un RAC moyen à sévère. Le score était calculé ainsi : score calcique 1-3 = 1 point, 4 = 6 points ; Vmax aortique $\leq 3,6$ m/s = 1 point, 3,6 m/s = 3 points, ratio masse VG observée/prédite ≤ 110 % = 1 point, > 110 % = 3 points. Après un suivi de 28 $\pm$ 18 mois, la survie sans événement était de 18 %, 42 %, 91 %, et 96 % dans les 4 du score écho. La performance du score dans la prédiction d'événements était de 84 % dans la cohorte initiale et 77 % dans la cohorte de validation ($p = 0,09$).

>>> Lancellotti *et al.* ont évalué prospectivement les déterminants et la valeur

pronostique d'une HTAP à l'effort chez 105 patients asymptomatiques avec un RA serré (SAOi $< 0,6$ cm²/m²) et FEVG normale [16]. L'HTAP de repos et d'effort étaient définies par une PAPs > 50 mmHg et > 60 mmHg respectivement. L'HTAP d'effort était plus fréquente que l'HTAP de repos (55 vs 6 %, $p < 0,0001$). Les principaux déterminants de l'HTAP d'effort étaient le sexe masculin, l'HTAP de repos, le volume télédiastolique indexé à l'effort et la variation de la surface OG à l'effort. **Une HTAP d'effort double le risque d'événements cardiaques, renforçant l'importance de l'échographie d'effort chez les patients avec un RAC serré asymptomatique.**

>>> L'évaluation du strain longitudinal dans le RAC serré a montré son intérêt pour détecter la dysfonction VG infraclinique (fig. 2) avec une valeur pronostique incrémentielle par rapport aux critères traditionnels hémodynamiques, clinique et la FEVG [17]. L'intérêt du strain a aussi été démontré dans la prédiction de la récupération postopératoire de la FEVG et la régression de la masse VG après remplacement valvulaire aortique [18]. Enfin, une étude française multicentrique a montré que le strain longitudinal permettait de prédire la survenue de FA en postopératoire de remplacement valvulaire aortique [19].

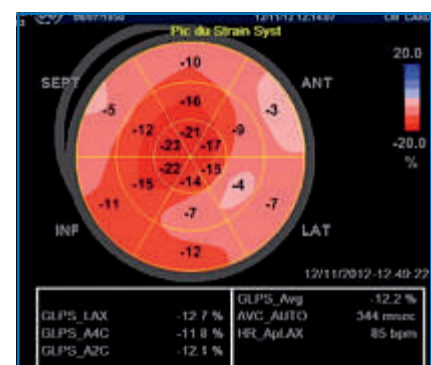


FIG. 2 : Altération du strain longitudinal avec atteinte prédominante sur les segments basaux chez un patient porteur d'un RAC serré avec FEVG normale.

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Echocardiographie

Fonction systolique du VG

>>> L'évaluation de la FEVG est une information primordiale au cours d'une ETT. Dans une revue [20], les auteurs décrivent les indications, implications cliniques et limitations des différentes méthodes échocardiographiques d'évaluation de la fonction systolique du VG : évaluation visuelle avec ou sans produit de contraste, le MAPSE, l'onde systolique S en Doppler tissulaire à l'anneau mitral, le dp/dt à partir du flux d'insuffisance mitrale et l'estimation du débit cardiaque par la méthode Doppler.

>>> La même équipe a aussi consacré une revue à la mesure du *Mitral annular plane systolic excursion* (MAPSE) dans l'évaluation de la fonction systolique du VG [21]. La diminution du MAPSE, mesuré en mode TM à l'anneau mitral, reflète une altération de la fonction longitudinale et donne des informations complémentaires à la FEVG qui représente le résultat global de la contraction longitudinale et circonférentielle. La mesure du MAPSE est non seulement un marqueur diagnostique mais aussi un marqueur pronostique dans de nombreuses pathologies cardiaques comme l'insuffisance cardiaque, la fibrillation auriculaire, le post-IDM, ou chez les patients avec une sténose aortique serrée. C'est de plus un paramètre qui reste réalisable en cas de mauvaise échogénicité.

>>> La mesure du MAPSE (*Mitral annular plane systolic excursion*) a été évaluée dans une étude rétrospective monocentrique ayant inclus 600 ETT [22]. La mesure du MAPSE était réalisée par un opérateur non expérimenté et comparée à la valeur de FEVG déterminée par un opérateur expérimenté. Un algorithme utilisant les 300 premiers examens a été développé pour prédire la FEVG. **Les valeurs cut off de MAPSE retenues pour prédire une FEVG normale étaient ≥ 11 mm pour les femmes et ≥ 13 mm pour les hommes. Une valeur < 6 mm pour les hommes et les femmes**

était en faveur d'une dysfonction VG sévère. En utilisant cet algorithme, la FEVG prédite a été déterminée pour les 300 patients suivants. En comparant la FEVG prédite par le MAPSE et la FEVG évaluée par l'expert, les valeurs prédictives positive et négative, la sensibilité (73-92 %), la spécificité (81-100 %) et la performance diagnostique (82-86 %) de la mesure du MAPSE pour prédire la FEVG ont été calculées, montrant que **la mesure du MAPSE par un opérateur inexpérimenté était un prédicteur performant de la FEVG.**

2D et 3D strain

>>> Biswas *et al.* [23], dans une revue publiée sur le 2D strain dans *Echocardiography*, précisent définition et méthodes d'acquisition du strain (ou déformation myocardique) et strain rate (vitesse de déformation) longitudinal, radial et circonférentiel, ainsi que la rotation et la torsion. Ils rappellent la validation de cette technique et son rôle, validé dans de nombreuses études, dans l'évaluation de la fonction systolique et diastolique du VG, ainsi que dans la détection précoce d'anomalies dans des pathologies variées (cardiomyopathie, valvulopathies, cardiopathie ischémique...) et son rôle dans la resynchronisation cardiaque. Cependant, son utilisation reste controversée, notamment liée à des résultats contradictoires dans différentes études. De nouvelles applications émergent, comme la détection précoce de la cardiotoxicité des chimiothérapies, la prédiction du rejet dans la transplantation cardiaque, sans oublier l'évaluation récente du strain en 3D.

>>> La faisabilité du 2D strain a été évaluée chez 59 patients consécutifs non sélectionnés en examen de routine (24 RAC serrés, 28 CMD, 7 patients normaux) [24]. **L'analyse a été réalisée par 4 échocardiographistes expérimentés et un junior. L'analyse du strain longitudinal a été possible dans 90 % des cas,**

mais celle du strain circonférentiel chez seulement 54 % des patients et du strain radial chez 49 % des patients. L'analyse du strain radial et circonférentiel était cependant meilleure chez les échographistes expérimentés (57 % et 58 % vs 23 % et 40 %, respectivement, $p < 0,01$).

>>> L'équipe de Marwick a publié **une méta-analyse sur les valeurs de strain normal chez des sujets normaux** [25] en se basant sur 2 597 témoins à partir de 24 études. **Les valeurs normales rapportées de strain global longitudinal variaient de -15,9 % à -22,1 % (moyenne: -19,7 %; IC 95 %: -20,4 % à -18,9 %).** Le strain global circonférentiel normal variait de -20,9 % à -27,8 % (moyenne: -23,3 %; IC 95 %: -24,6 % à -22,1 %). Le strain global radial normal s'échelonnait de 35,1 % à 59,0 % (moyenne: 47,3 %; IC 95 %: 43,6 % à 51,0 %). Il existait une hétérogénéité significative entre les études. **L'intervalle de confiance le plus étroit dans cette méta-analyse était pour le strain global longitudinal et circonférentiel**, mais chaque étude individuelle montrait un éventail de valeurs assez large chez des sujets normaux. La pression artérielle et non l'âge, le sexe, la cadence image et le constructeur était associée à une variation des valeurs normales de strain global longitudinal.

>>> Des différences existent dans l'évaluation du strain, que ce soit entre les différents constructeurs, différents *softwares*, ou en fonction des cadences images ou opérateurs. Une étude [26] a comparé l'évaluation du strain avec plusieurs logiciels et cadences images chez 30 patients ayant une échocardiographie sur Vivid 9 (GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) et iE33 (Philips Ultrasound, Bothell, WA) optimisée pour l'évaluation du strain (55-90 images/sec) et une acquisition à 30 images/sec. La mesure du strain a été réalisée sur un *software* indépendant (VIS; TomTec 2D Cardiac Performance Analysis, Munich, Germany) et comparé à un *software*

spécifique (GE EchoPAC; GE Vingmed Ultrasound AS). Cette étude a montré une bonne **reproductibilité pour le strain global longitudinal** (coefficients de variation intraobservateur et interobservateur de 5,5 % à 8,7 % pour le strain longitudinal), **moyenne pour le strain circonférentiel** (10,7 % à 20,8 % pour le strain circonférentiel) **et médiocre pour le strain radial** (15,3 % à 33,4 % pour le strain radial et transverse). **Les valeurs de strain obtenues avec le logiciel indépendant VIS étaient comparables avec celles obtenues avec le software spécifique pour le strain longitudinal quel que soit l'échographe utilisé ou la cadence image.** En revanche, les valeurs de strain circonférentiel étaient plus importantes avec le logiciel VIS. Des valeurs légèrement plus importantes de strain ont été observées lors de l'analyse à des cadences images plus élevées, mais il n'y avait pas de différences entre les images des différents constructeurs.

>>> Se pose donc la question de la nécessité d'une standardisation qui permettrait au strain de devenir une mesure standard de l'échocardiographie de routine [27, 28].

>>> Pour aller plus loin, une revue de la littérature par l'équipe de Leuven fait le point sur l'état actuel du 3D strain [29]. Une étude de l'équipe de R. Lang [30] a comparé l'analyse du 3D strain à différentes cadences images en réalisant une ETT 2D (cadence images 62 ± 9 images/sec) et une échographie 3D chez 27 patients (16 volontaires normaux et 11 patients avec une CMD non ischémique). L'écho 3D a été réalisée à différentes cadences images chez les volontaires en variant le nombre de sous-volumes pour l'acquisition volume total du VG (6, 4, 2 et un) et sur une acquisition de 4 sous-volumes chez les patients avec une CMD. Chez les volontaires, les valeurs de 3D strain et strain rate (analyse avec TomTech) étaient les mêmes avec une acquisition de 4 ou 6 sous-volumes (correspondant à une cadence images

de 18 et 25 images/sec). En revanche, les valeurs avec 1 ou 2 sous-volumes (respectivement 5 et 10 images/sec) étaient significativement plus basses. Les valeurs 3D dérivées de 4 ou 6 sous-volumes n'étaient pas significativement plus basses que les valeurs dérivées du 2D (cadence images 62 images/sec), indiquant qu'il n'y a pas de perte d'informations due à des cadences images plus basses. Chez les patients avec une CMD, les valeurs de 2D et 3D strain étaient significativement réduites par rapport aux sujets normaux. L'évaluation de la déformation myocardique en 3D n'est donc pas compromise par des cadences images basses à 18 ou 25 images/seconde, mais sont sous-estimées avec des cadences images plus basses.

Bibliographie

1. RUDSKI LG, LAI WW, AFILALO J *et al.* Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2010; 23: 685-713.
2. GALIE N, HOEPER MM, HUMBERT M *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*, 2009; 30: 2493-2537.
3. BOSSONE E. Echocardiography in Pulmonary Arterial Hypertension: from Diagnosis to Prognosis. *J Am Soc Echocardiogr*, 2013; 26: 1-14.
4. FONG LING L. Accuracy and Interobserver Concordance of Echocardiographic Assessment of Right Ventricular Size and Systolic Function: A Quality Control Exercise. *J Am Soc Echocardiogr*, 2012; 25: 709-713.
5. TAKAHIRO S, TSUJINO I, OHIRA H. Validation Study on the Accuracy of Echocardiographic Measurements of Right Ventricular Systolic Function in Pulmonary Hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*, 2012; 25: 280-286.
6. D'ORONZIO U, SENN O, BIAGGI P. Right Heart Assessment by Echocardiography: Gender and Body Size Matters. *J Am Soc Echocardiogr*, 2012; 25: 1251-1258.
7. WILLIS J, AUGUSTINE D, SHAH R. Right Ventricular Normal Measurements: Time to Index? *J Am Soc Echocardiogr*, 2012; 25: 1259-1267.
8. GRAYBURN PA, WEISSMAN PJ, ZAMORANO JL. Quantitation of Mitral Regurgitation. *Circulation*, 2012; 126: 2005-2017.
9. KUSUNOSE K, POPOVIC ZB, MOTOKI H *et al.* Prognostic Significance of Exercise-induced Right Ventricular Dysfunction in Asymptomatic Degenerative Mitral Regurgitation. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2013; 6: 167-176.
10. MAGNE J, MAHJOUR H, PIERARD LA. Prognostic importance of brain natriuretic peptide and left ventricular longitudinal function in asymptomatic degenerative mitral regurgitation. *Heart*, 2012; 98: 584-591.
11. MASCLE S, SCHNELL F, THEBAULT C. Predictive value of global longitudinal strain in a surgical population of organic mitral regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr*, 2012; 25: 766-772.
12. PIBAROT P, DUMESNIL JG. Improving assessment of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60: 169-180.
13. PIBAROT P, DUMESNIL JG. Low-flow, low-gradient aortic stenosis with normal and depressed left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60: 1845-1853.
14. CASTEL AL, MARECHAUX S, LAAOUAJ J *et al.* Relationship between Cutoff Values of Peak Aortic Valve Velocity and Those of Other Doppler Echocardiographic Parameters of Severity in Patients with Aortic Stenosis and Normal Flow. *Echocardiography*, 2012.
15. LANCELLOTTI P, MAGNE J, DONAL E *et al.* Determinants and prognostic significance of exercise pulmonary hypertension in asymptomatic severe aortic stenosis. *Circulation*, 2012; 126: 851-859.
16. CIOFFI G. Prognostic Stratification by Conventional Echocardiography of Patients with Aortic Stenosis: The "CAIMAN-ECHO Score". *Echocardiography*, 2012.
17. KEARNEY LG, LU K, ORD M *et al.* Global longitudinal strain is a strong independent predictor of all-cause mortality in patients with aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2012; 13: 827-833.
18. STARON A, BANSAL M, KALAKOTI P *et al.* Speckle tracking echocardiography derived 2-dimensional myocardial strain predicts left ventricular function and mass regression in aortic stenosis patients undergoing aortic valve replacement. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2012.
19. LEVY F. Echocardiographic prediction of postoperative atrial fibrillation after aortic valve replacement for aortic stenosis:

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Echocardiographie

- a two-dimensional speckle tracking left ventricular longitudinal strain multi-centre pilot study. *Arch Cardiovasc Dis*, 2012; 105: 499-506.
20. HU K, LIU D, NIEMANN M *et al.* Methods for Assessment of Left Ventricular Systolic Function in Technically Difficult Patients with Poor Imaging Quality. *J Am Soc Echocardiogr*, 2013; 26: 105-113.
 21. HU K, LIU D *et al.* Clinical implication of mitral annular plane systolic excursion for patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2013; 14: 205-212.
 22. MATOS J. Mitral Annular Plane Systolic Excursion as a Surrogate for Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Soc Echocardiogr*, 2012; 25: 969-974.
 23. BISWAS M, SUDHAKAR S, NANDA NC. Two- and Three-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography: Clinical Applications and Future Directions. *Echocardiography*, 2013; 30: 88-105.
 24. VILLANUEVA-FERNANDEZ E, RUIZ-ORTIZ M, MESA-RUBIO D *et al.* Feasibility of bidimensional speckle-tracking echocardiography for strain analysis in consecutive patients in daily clinical practice. *Echocardiography*, 2012; 29: 923-926.
 25. YINGCHONCHAROEN T, AGARWAL S, POPOVIC ZB *et al.* Normal Ranges of Left Ventricular Strain: A Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr*, 2013; 26: 185-191.
 26. RISUM N, ALI S, OLSEN NT *et al.* Variability of Global Left Ventricular Deformation Analysis Using Vendor Dependent and Independent Two-Dimensional Speckle-Tracking Software in Adults. *J Am Soc Echocardiogr*, 2012; 25: 1195-1203.
 27. NELSON M. Echocardiographic Measures of Myocardial Deformation by Speckle-Tracking Technologies: The Need for Standardization? *J Am Soc Echocardiogr*, 2012; 25: 1189-1194.
 28. MARWICK T. Will Standardization Make Strain a Standard Measurement? *J Am Soc Echocardiogr*, 2012; 25: 1204-1206.
 29. JASAITYTE R, HEYDE B, D'HOOGE J. Current State of Three-Dimensional Myocardial Strain Estimation Using Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2013; 26: 15-28.
 30. YODWUT C, WEINERT L, KLAS B *et al.* Effects of Frame Rate on Three-Dimensional Speckle-Tracking – Based Measurements of Myocardial Deformation. *J Am Soc Echocardiogr*, 2012; 25: 978-985.

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

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Imagerie par IRM et scanner

Imagerie par IRM et scanner : quoi de neuf ?



→ J. GAROT, F. SANGUINETI,
E. BOUVIER, T. HOVASSE

Institut Cardiovasculaire Paris-Sud
(ICPS), Hôpital Privé Jacques Cartier,
Générale de Santé, MASSY.

Quelles nouveautés en IRM en 2012 ?

L'année 2012 a été marquée par de nombreuses publications en imagerie cardiaque, et plus particulièrement sur l'imagerie de perfusion myocardique en IRM.

1. Imagerie de perfusion myocardique

Sans aucun doute, la publication qui a eu le plus d'impact en 2012 dans le domaine de l'imagerie n'est pas un travail centré directement sur l'IRM ou le scanner. En effet, l'étude FAME II ajoute un poids supplémentaire, s'il était nécessaire, à l'évidence que la décision de revascularisation myocardique doit être prise en fonction de l'existence et l'étendue d'une ischémie myocardique documentée, et non pas sur les aspects angiographiques d'une sténose coronaire [1]. Ce travail va inévitablement avoir pour effet d'augmenter le nombre d'examen d'imagerie susceptibles de mettre en évidence l'ischémie myocardique. Le choix de la modalité d'imagerie reste très dépendant de la disponibilité et de l'expertise locale.

Les deux études les plus larges comparant la scintigraphie myocardique de stress et l'IRM de stress, avec la coronarographie comme méthode de référence invasive, ont été publiées au cours de l'année passée (**fig. 1**). Dans l'étude CE-MARC, 752 patients ayant une suspicion d'insuffisance coronaire ont été inclus et ont bénéficié d'une IRM de stress (perfusion sous adénosine, rehaussement tardif, angiographie coronaire par RM) ainsi que d'une scintigraphie de stress au 99mTc [2]. MR-IMPACT est un essai multicentrique (33 centres en Europe et aux Etats-Unis) comparant également l'IRM de stress et la scintigraphie [3]. Les résultats des deux études sont résumés dans le **tableau I**.

Dans CE-MARC, l'analyse des courbes ROC met en évidence une supériorité

Etude	Test fonctionnel	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
CE-MARC	IRM	86,5	83,4	77,2	90,5
	Scintigraphie	66,5	82,6	71,4	79,1
MR-IMPACT	IRM	75	59	70	65
	Scintigraphie	59	72	73	60

TABLEAU I : Comparaison de la valeur diagnostique de l'IRM de stress et de la scintigraphie de stress dans CE-MARC et MR-IMPACT.

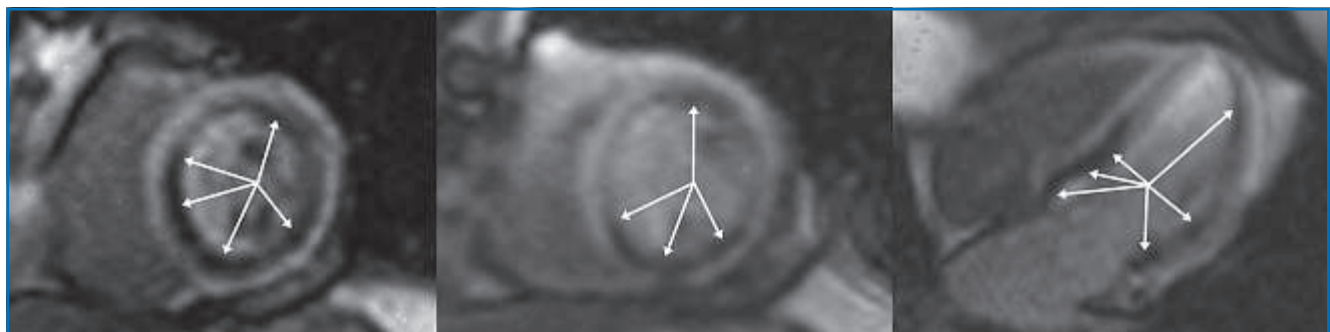


Fig. 1 : IRM de stress de perfusion de 1^{er} passage sous dipyridamole. On note plusieurs territoires avec des anomalies de la réserve de perfusion myocardique (hyposignal, flèches) chez un patient détecté à raison comme pluritonculaire (sténoses serrées CD, CX et diagonale).

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Imagerie par IRM et scanner

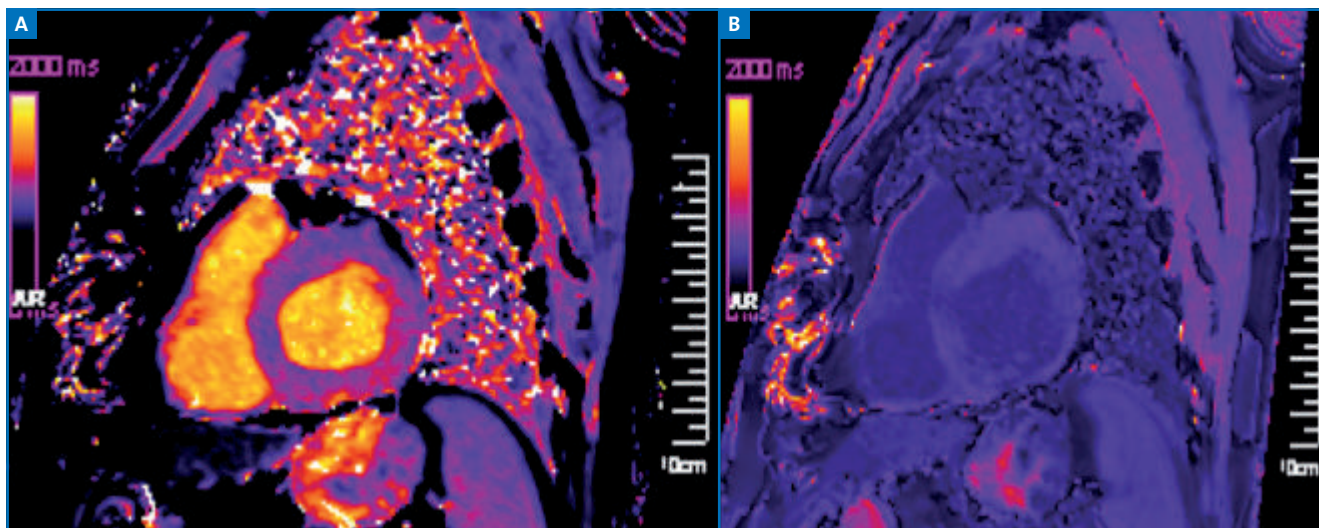


FIG. 2 : Détermination de l'expansion de la matrice extracellulaire chez un patient présentant un RAC serré. **A :** cartographie T1 (séquence MOLLI) en vue petit axe du VG avant injection de contraste: T1 moyen calculé à 1100 ms. **B :** Cartographie T1 acquise 12 mn après injection de contraste, T1 à 450 ms. La différence de temps de relaxation T1 est proportionnelle à la diffusion extravasculaire et extracellulaire du gadolinium et procure donc un reflet de l'expansion de la matrice extracellulaire (fraction de volume extracellulaire, avec une correction sur la fraction de volume plasmatique).

de l'IRM de stress (aire sous la courbe 0,89 [0,86-0,91] vs 0,74 [0,70-0,78]; $p < 0,0001$). L'aire sous la courbe pour les patients monotronculaires est de 0,87 [0,83-0,90] pour l'IRM de stress vs 0,71 [0,66-0,76] pour la scintigraphie ($p < 0,0001$). Pour les patients pluritronculaires, elle est de 0,91 [0,87-0,95] pour l'IRM et 0,77 [0,72-0,83] pour le SPECT ($p < 0,0001$). Ces résultats renforcent les données d'efficacité diagnostique et le rôle potentiel de l'IRM de stress, permettant d'éviter toute irradiation [4]. L'IRM de perfusion au cours du stress a été validée par comparaison à la FFR (guide pression invasif) [5]. La mesure de la FFR s'est imposée comme méthode de référence pour déterminer le caractère fonctionnel d'une lésion coronaire. La FFR constitue un paramètre reproductible, non influencé par la pression artérielle, la fréquence cardiaque, le type d'artère coronaire ou la contractilité myocardique. A cet aspect fonctionnel du retentissement de la sténose, l'IRM de stress permet d'ajouter la localisation et l'extension de l'ischémie qui a un impact majeur sur la décision thérapeutique (> 10% de la masse myocardique pour décider d'une revascularisation) (recom-

mandations de l'ESC sur la revascularisation myocardique).

Jogiya *et al.* ont confirmé l'excellente correspondance entre les données de l'IRM de stress à 3T et la FFR, avec une sensibilité, spécificité, et efficacité diagnostique de 91,90 et 91 %, respectivement (sur la base de l'analyse par patient) [6]. Ces données importantes peuvent être couplées à celles connues de sécurité de l'examen et de valeur pronostique. Elles assoient définitivement l'IRM de stress comme technique de grande valeur pour le diagnostic d'insuffisance coronaire. Les informations complémentaires apportées par cet examen sont cruciales : morphologie et fonction VG/VD, petite(s) séquelle(s) d'infarctus passée(s) inaperçue(s), viabilité myocardique.

2. Expansion de la matrice extra-cellulaire

Wong *et al.* ont analysé l'expansion de la matrice extracellulaire du myocarde et étudié son lien avec le pronostic à court terme [7]. Au cours des cardiopathies, l'expansion de la matrice extracellulaire myocardique peut représenter un déter-

minant essentiel d'un remodelage ventriculaire gauche défavorable. Les auteurs ont déterminé une fraction de volume extracellulaire myocardique en se basant sur des cartographies T1 du myocarde (séquence MOLLI) avant et après injection de gadolinium, et en corrigeant sur l'hématocrite (fraction de volume plasmatique). Le gadolinium va diffuser dans le secteur extracellulaire. Plus le gadolinium diffuse, plus le T1 baisse, et plus l'expansion de la matrice extracellulaire est importante (**fig. 2**). Cette technique permet de détecter un secteur extracellulaire augmenté avant même la survenue de fibrose macroscopique détectée sur les images en rehaussement tardif. Ce travail important démontre la valeur pronostique de ce facteur, à la fois sur la mortalité mais aussi sur la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs.

Quelles nouveautés en scanner en 2012 ?

Les bonnes résolutions spatiale et temporelle ont permis de valider le scanner coronaire comme une technique robuste et précise dans l'évaluation angiogra-

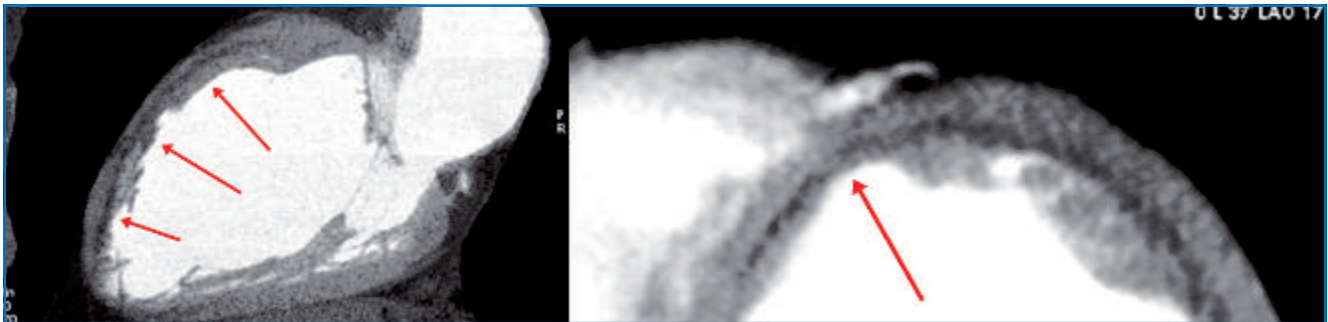


FIG. 3 : Etude de la perfusion myocardique en scanner injecté : hypodensité sous-endocardique ASA traduisant un défaut de perfusion dans le territoire de l'IVA.

phique non invasive des coronaires. Plus récemment, le scanner a été proposé comme une technique alternative d'imagerie de la perfusion myocardique. Les résultats préliminaires de l'étude CORE-320 ont été présentés au congrès

de l'ESC 2012. Cette étude a évalué la valeur additive de l'imagerie de perfusion myocardique par scanner à celle de l'angiographie coronaire par scanner chez 381 patients, en se référant à un modèle standard comprenant une coronaro-

graphie invasive et une scintigraphie. L'adjonction de l'imagerie de perfusion a significativement amélioré l'efficacité diagnostique du scanner pour la mise en évidence d'une sténose coronaire serrée (aire sous la courbe 0,87 vs 0,81, $p < 0,001$), avec une dose totale d'irradiation inférieure à celle de la combinaison coronarographie et scintigraphie (**fig. 3**).

Pour évaluer la signification fonctionnelle d'une sténose, une autre approche est la détermination de la FFR par scanner. Cette nouvelle méthode est basée sur un traitement numérisé de la dynamique des fluides pour aboutir au calcul de la FFR de manière non invasive. Dans l'étude multicentrique DeFACTO, les auteurs ont comparé la FFR par scanner avec son homologue gold standard invasif chez 252 patients [8]. L'utilisation conjuguée de la FFR et de l'angiographie par scanner a permis d'améliorer l'efficacité diagnostique du scanner (aire sous la courbe versus angiographie seule 0,81 vs 0,68 respectivement, $p < 0,001$).

Deux grandes études sont venues soutenir l'utilisation du scanner coronaire aux urgences : ACRIN-PA et ROMICAT II [9, 10]. Ces deux essais ont inclus un total de 2 370 patients à risque intermédiaire se présentant aux urgences avec le diagnostic suspecté de syndrome coronaire aigu, et ont comparé une stratégie avec un scanner précoce aux urgences versus la prise en charge traditionnelle sans scanner (**fig. 4**). Les résultats sont convaincants, montrant une réduction

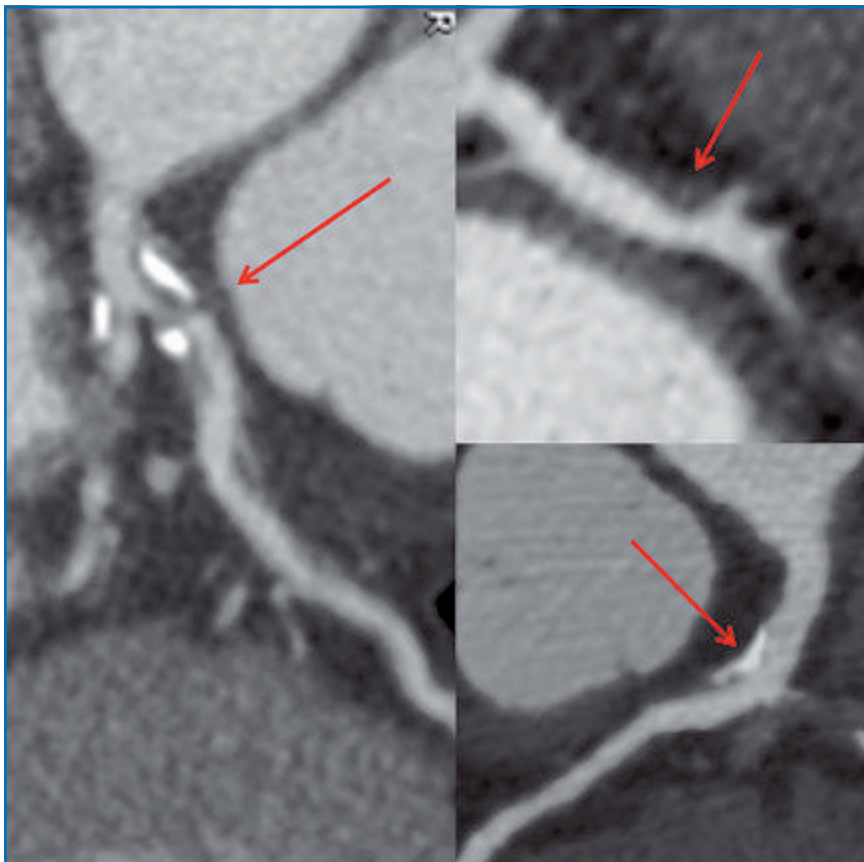


FIG. 4 : A gauche, scanner coronaire aux urgences pour douleur thoracique suspecte mais brève avec ECG post-critique et troponine négatifs : mise en évidence d'une sténose critique calcifiée de l'IVA ostiale. A droite, lésions coronaires non significatives de découverte fortuite, non ischémiantes, mais ayant une valeur pronostique.

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Imagerie par IRM et scanner

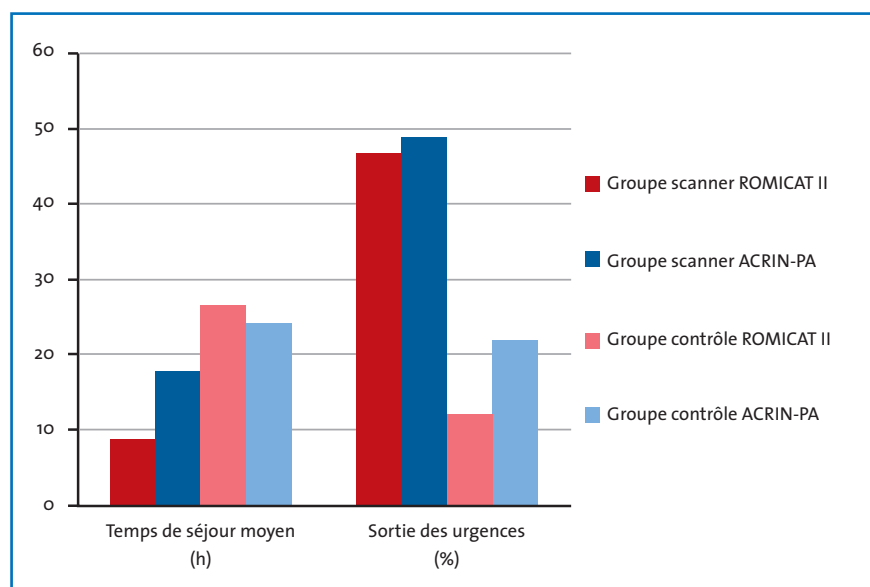


FIG. 5 : Résultats de ACRIN-PA et ROMICAT II.

de la durée du séjour hospitalier avec la stratégie incluant le scanner et un taux plus élevé de sortie rapide à partir du service des urgences, sans surcroît d'événements cliniques défavorables (fig. 5).

L'année 2012 a également été marquée par une nouvelle étude encourageante sur l'imagerie hybride. Fiechter *et al.* ont confirmé, dans une petite étude, le potentiel de l'imagerie combinée par scanner 64 coupes (information anatomique) et gamma caméra cadmium zinc telluride (CZT) (signification fonctionnelle) [11].

Conclusion

2012 a produit un lot important de publications qui renforcent le rôle des techniques d'imagerie fonctionnelle pour la mise en évidence de l'ischémie myocardique. Plus particulièrement, CE-MARC

et MR-IMPACT II devraient permettre d'accélérer encore le développement de l'IRM de stress. A la lumière des études ACRIN-PA et ROMICAT II, la place du scanner coronaire aux urgences devrait également se renforcer.

Bibliographie

1. DE BRUYNE B, PIJLS NHJ, KALESAN B *et al.* for the FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2012; 367: 991-1001.
2. GREENWOOD JP, MAREDA N, YOUNGER J *et al.* Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *Lancet*, 2012; 379: 453-460.
3. SCHWITTER J, WACKER CM, WILKE N *et al.* for the MR-IMPACT Investigators. MR-IMPACT II: magnetic resonance imaging for myocardial perfusion assessment in coronary artery disease trial: perfusion-cardiac magnetic resonance vs single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease: a comparative multicentre, multivendor trial. *Eur Heart J*, Advance Access published March 4, 2012, doi: 10.1093/eurheartj/ehs022.
4. JAARSMA C, LEINER T, BEKKERS SC *et al.* Diagnostic performance of noninvasive myocardial perfusion imaging using single-photon emission computed tomography, cardiac magnetic resonance, and positron emission tomography imaging for the detection of obstructive coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 1719-1728.
5. LOCKIE T, ISHIDA M, PERERA D *et al.* High-resolution magnetic resonance myocardial perfusion imaging at 3.0-Tesla to detect hemodynamically significant coronary stenoses as determined by fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 70-75.
6. JOGIYA R, KOZERKE S, MORTON G *et al.* Validation of dynamic 3-dimensional whole heart magnetic resonance myocardial perfusion imaging against fractional flow reserve for the detection of significant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60: 756-765.
7. WONG TC, PIEHLER K, MEIER CG *et al.* Association between extracellular matrix expansion quantified by cardiovascular magnetic resonance and short-term mortality. *Circulation*, 2012; 126: 1206-1216.
8. MIN JK, LEIPSIC J, PENCINA MJ *et al.* Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *JAMA*, 2012; 308: 1237-1245.
9. LITT HI, GATSONIS C, SNYDER B *et al.* CT Angiography for safe discharge of patients with possible acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2012; 366: 1393-1403.
10. HOFFMAN U, TRUONG QA, SCHOENFELD DA *et al.* for the ROMICAT-II Investigators. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med*, 2012; 367: 299-308.
11. FIECHTER M, GHADRI JR, WOLFRUM M *et al.* Downstream resource utilization following hybrid cardiac imaging with an integrated cadmium-zinc-telluride/64-slice CT device. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2012; 39: 430-436.

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

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Chirurgie cardiaque

Chirurgie cardiaque : quoi de neuf ?



→ D. LOISANCE
PARIS.

Les grandes tendances observées en chirurgie cardiaque au cours des années précédentes se sont confirmées : développement d'alternatives au remplacement valvulaire, utilisant la technologie des stents ; confirmation de l'intérêt de la chirurgie de revascularisation coronaire, notamment chez les diabétiques ; confirmation des bons résultats obtenus avec les nouveaux systèmes d'assistance circulatoire. L'année 2012 a été celle de véritables nouvelles percées : la récupération de la fonction cérébrale après arrêt cardiaque prolongé. Je vous en propose une revue.

La récupération de la fonction cérébrale

Les progrès réalisés dans le domaine de la protection myocardique vont-ils avoir

un impact sur la récupération cérébrale ? Une très importante étude expérimentale suggère qu'une nouvelle piste thérapeutique est peut-être en train de s'ouvrir dans ce domaine. Deux situations cliniques devraient en bénéficier.

● **L'arrêt cardiaque** tout d'abord, qui représente un gros problème de Santé publique : aux Etats-Unis, 450 000 personnes sont concernées par ce problème chaque année. Les résultats de sa prise en charge ne sont pas bons [1] : un taux de mortalité de 85 à 95 % lorsque l'arrêt survient en présence de témoins. Les efforts réalisés pour améliorer ces résultats n'ont pas eu d'impact important qu'il s'agisse de la formation de la population aux premiers soins (masser, appeler), de la diffusion de l'implantation de défibrillateurs semi-automatiques ou automatiques dans les lieux publics les plus fréquentés, de la prélocalisation d'équipes de prise en charge dans des unités mobiles sur les sites les plus fréquentés par la population. En outre, le taux de séquelles neurologiques chez les rares survivants est difficilement acceptable, compte tenu de leur impact tant pour la famille que pour la société. Les résultats de la prise en charge de patients ayant été découverts en arrêt cardiaque, celui-ci étant intervenu donc sans témoin, sont encore plus catastrophiques. L'expérience parisienne n'est pas meilleure [2] : 4 % de survie sans séquelle neurologique chez 51 patients pris en charge. Les tentatives les plus hardies, qui utilisent les techniques percutanées d'assistance circulatoire, n'ont pas permis d'améliorer significativement ces résultats médiocres : on atteint les 30 % de survie, avec ou sans séquelles neurologiques.

● **L'accident vasculaire**, dont la prise en charge a fait des progrès considérables avec le développement de *stroke centers*, devrait être le second bénéficiaire. Le nombre des patients qui récupéreront complètement reste en effet faible. Les techniques pharmacologiques et/ou instrumentales de reperfusion cérébrale sont d'autant moins efficaces qu'elles sont appliquées plus tardivement. Cette observation montre tout l'intérêt d'une approche complémentaire à la reperfusion elle-même, qui permettrait une récupération plus complète de l'ischémie cérébrale.

Ces deux catégories de patients devraient bénéficier d'une technique nouvelle de reperfusion cérébrale. C'est tout le mérite d'Allen d'avoir imaginé que ce qui avait été observé sur le myocarde par Buckberg il y a près de trente ans, à savoir la reperfusion contrôlée, pour limiter l'importance des lésions de reperfusion, pouvait s'appliquer à la fonction cérébrale. L'importance des lésions neurologiques est liée non seulement à la durée de la période d'ischémie mais aussi aux lésions survenant lors de la reperfusion. En manipulant les conditions physiques de cette reperfusion (débit, pression, pulsatilité), la température et la composition de la solution de reperfusion, il est possible chez un modèle porcin d'obtenir une évolution favorable après une période prolongée d'arrêt circulatoire [3]. Reste bien sûr à transposer chez l'Homme ces observations expérimentales, mais il est déjà encourageant de constater qu'il existe enfin une nouvelle voie de recherche.

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Chirurgie cardiaque

Le traitement des valvulopathies

L'introduction des valves aortiques percutanées a bouleversé il y a quelques années les possibilités de traitement de valvulopathies aortiques. Très vite, les difficultés de la voie d'abord fémorale ont conduit à la mise au point de techniques d'implantations transapicales, puis trans-sous-clavière et, plus récemment, transaortique directe. Les premiers résultats ont suscité un enthousiasme tout à fait considérable en Europe et très vite la technique a été diffusée dans la majeure partie des centres.

Deux publications très importantes sont apparues en 2012, dans le *New England Journal*, qui ont retenu l'attention d'un œil chirurgical.

>>> Les résultats à deux ans de la cohorte de patients non opérables sont apparus en août 2012 [4] : le taux de décès à deux ans dans le groupe TAVI est de 43,3 %, inférieur à ce qu'il est dans le groupe traité médicalement (68,0 %), mais significativement supérieur au taux de décès à un an. Les décès de cause cardiaque sont très inférieurs (31,0 % vs 62,4 %). Le rapprochement de ces chiffres suggère que le bénéfice en termes de survie est d'autant plus important que le patient au moment de la procédure présente moins de comorbidités. Cette hypothèse est corroborée par les données de grands registres : ils soulignent tous la valeur pronostique importante dans les suites de la procédure TAVI de la présence d'une insuffisance hépatique, d'une insuffisance rénale, d'une bronchopathie obstructive chronique et de la fragilité générale d'une malade. Les résultats de l'étude à trois ans confirment bien la gravité du pronostic dans les deux groupes de patients (**fig. 1**), mais, curieusement, ces résultats sont plus confidentiels. Tous ces résultats confirment que la procédure TAVI n'est pas un élixir de jouvence et qu'à cet âge avancé, le RAC ne résume pas les problèmes du patient et qu'il est bien d'autres raisons

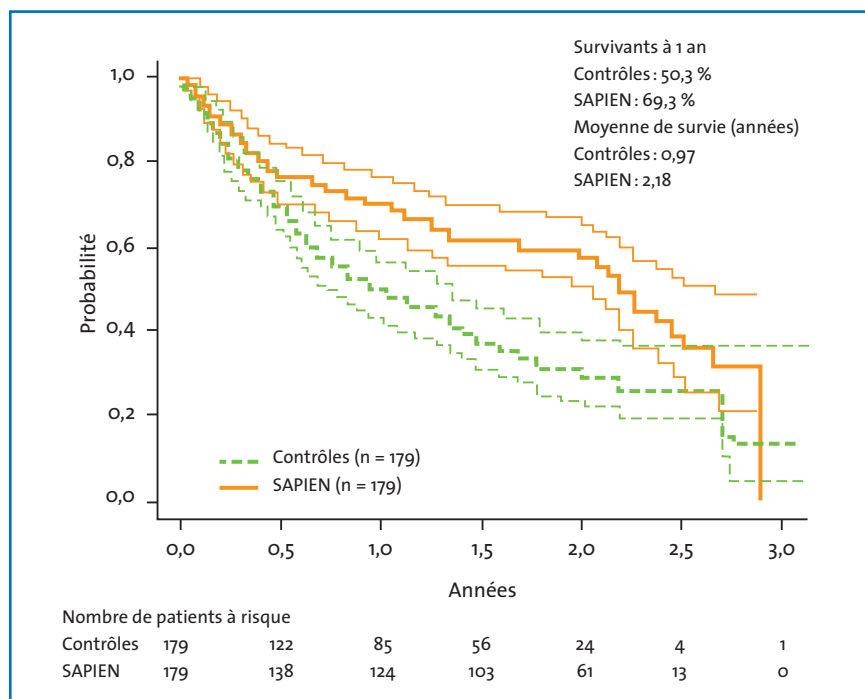


FIG. 1 : Résultats à trois ans de l'étude PARTNER comparant traitement médicamenteux optimal et mise en place d'une valve aortique par voie percutanée. Il reste peu de malades à l'horizon des trois ans dans chacun des deux groupes.

de mourir. Il convient bien de souligner que traiter un RAC n'est pas le sujet et qu'il vaut mieux traiter un patient.

>>> La seconde publication importante concerne la cohorte des patients opérables, traités soit par TAVI, soit par chirurgie conventionnelle [5]. Le taux de décès à deux ans est identique dans les deux groupes (33,9 % dans le groupe TAVI et 35,0 % dans le groupe chirurgie). Il en est de même du taux d'accidents vasculaires cérébraux. Les performances de la valve en termes de gradient sont voisines. Un point intéressant : le taux élevé de fuites périvalvulaires, plus important dans le groupe TAVI, stable dans le temps mais responsable d'une surmortalité à distance. Ce dernier point est important et les chirurgiens se souviennent du mécontentement des médecins cardiologues lorsqu'ils constataient, au retour de la chirurgie, une petite fuite minime. Cette réaction semble aujourd'hui, curieusement, moins fréquente !

La diffusion de la technique TAVI à des malades plus jeunes reste très débattue et aucune des études publiées récemment ne peut justifier, actuellement, l'élargissement des indications. Cet élargissement intervient cependant : 17 % des patients recevant une procédure TAVI n'ont pas de contre-indication à une intervention chirurgicale. Ce problème recevra des éléments de réponse lorsque seront connus les résultats à long terme des patients inclus dans les divers registres nationaux (France II dans notre pays [6], le registre GARY en Allemagne [7], qui répertorie tous les patients quelle que soit la procédure de traitement, le registre italien ou le registre britannique notamment [8, 9]. La décision ne pourra que venir d'un suivi suffisamment prolongé des malades, permettant d'évaluer le taux de dysfonction primaire des prothèses. Curieusement, à court terme, ces prothèses martyrisées par la compression au moment de l'implantation, ne présentent qu'un taux minime de dys-

fonction précoce. En sera-t-il de même au-delà de l'horizon des sept ou dix ans ?

Une dernière information importante concerne la mise en place d'une valve (par procédure TAVI) dans une valve biologique qui dysfonctionne. Le "Registre Global valve in valve" répertorie 202 patients dans 38 centres [10]. Le taux de succès primaire de l'implantation de la valve est de 93 %. Trois problèmes sont observés : un taux de malposition de la valve important (15 %), un taux élevé d'obstructions ostiales (3,5 %) et des gradients élevés dans la nouvelle valve. Ces premiers résultats devraient tempérer l'enthousiasme de ceux qui prônent une utilisation plus fréquente des bioprothèses chez les patients les plus jeunes.

Chirurgie des artères coronaires

L'intérêt de la chirurgie des artères coronaires chez les patients diabétiques est désormais largement démontré par les résultats de l'étude FREEDOM [11]. Cette étude, prospective et randomisée, a comparé les résultats des pontages coronaires et des stents couverts chez les patients tritronculaires diabétiques. Les patients opérés vont à 5 ans mieux que les patients stentés : l'indice composé (taux de décès, d'AVC et d'infarctus non mortels) est significativement inférieur dans le groupe chirurgical (18,7 % vs 26,6). Ce résultat n'est pas pour surprendre : l'artère coronaire chez le patient diabétique est plus petite, plus fragile, plus inflammatoire, porteuse de lésions plus longues et plus souvent calcifiées, et ces caractéristiques sont mieux contrôlées par un geste chirurgical précis que par l'introduction à ce niveau d'un corps étranger. La marge de progrès des pontages est en outre importante, conséquence du raffinement permanent des techniques opératoires et des progrès dans la prise en charge postopératoire des malades.

Cette étude ainsi que les résultats de l'étude SYNTAX présentés l'an dernier confirment que la chirurgie des artères coronaires n'a pas démerité et qu'elle a devant elle encore de beaux jours. Il convient donc que les chirurgiens continuent leurs efforts pour améliorer les techniques opératoires. Le grand changement que constitue la chirurgie à cœur battant reste cependant très controversé et aucune étude ne permet de conclure de façon définitive sur la supériorité des techniques de chirurgie à cœur battant sur les techniques conventionnelles utilisant la CEC. Dans l'attente des résultats d'une étude rigoureuse sur cette question, force est de reconnaître que cette chirurgie à cœur battant, dans des équipes parfaitement entraînées, donne des résultats comparables pour un coût réduit. La grosse difficulté reste l'acquisition de la méthode par les chirurgiens non formés et surtout l'implication des médecins anesthésistes pendant l'intervention. De la même manière, on ne peut que s'étonner du très faible nombre de chirurgiens qui ont adopté l'utilisation des deux mammaires pour la confection des pontages. C'est souligner une fois de plus les deux points importants qui conditionnent les résultats de la chirurgie des artères coronaires : l'importance du facteur opérateur, le rôle essentiel de l'anesthésiste dans la surveillance et le conditionnement peropératoire du malade.

L'assistance circulatoire

L'expérience s'est développée de façon importante au cours de l'année 2012 dans ses deux champs d'application : les situations aiguës et les patients en insuffisance cardiaque chronique.

Chez les patients aigus, sur le point de mourir, échappant à tout traitement médicamenteux, l'ECMO s'avère être particulièrement efficace et est désormais bien entrée dans la pratique quotidienne des réanimateurs. L'épidémie de

grippe H1N1, source d'un grand nombre de complications pulmonaires graves, a été une occasion unique de démontrer l'efficacité de ce nouvel outil de la réanimation majeure qu'est le circuit de CEC. En matière de réanimation cardiaque, l'ECMO est d'autant plus efficace qu'elle est utilisée plus précocement et non plus comme une dernière tentative de traitement dans une situation désespérée, que la cause de l'insuffisance cardiaque aiguë est réversible (intoxication médicamenteuse, myocardite). Son efficacité chez un patient en choc cardiogénique au décours d'un infarctus grave se limite à la stabilisation du patient, son intérêt majeur étant de gagner les quelques heures qui permettent un bilan neurologique précis, la mise en place d'un système d'assistance mécanique plus performant et plus durable, voire une transplantation cardiaque. Ainsi, l'ECMO est une bonne technique dans la mesure où le réanimateur sait ne pas trop en attendre et adresser tôt au chirurgien pour une assistance plus performante un malade qui ne s'améliore que très peu, et dont l'état neurologique est constaté correct.

Une étude très intéressante, l'étude IABP SHOCK II vient confirmer ce que les spécialistes de l'assistance circulatoire n'ont cessé de dire depuis plus de trente ans [12] : la contreimpulsion diastolique n'améliore pas l'évolution d'un infarctus aigu du myocarde en choc cardiogénique : en effet, le ballon n'aide, en élevant la pression diastolique, que les patients qui ont une pression systolique suffisante c'est-à-dire, diront certains, ceux qui n'en ont pas le plus besoin. Cette étude devrait convaincre les cardiologues à appeler le chirurgien et discuter rapidement de l'indication d'une assistance circulatoire efficace.

Les "nouveaux" dispositifs types, le *TANDEM heart* (fig. 2) ou la pompe Impella, dont le concept est particulièrement attractif, n'ont toujours pas fait la preuve de leur supériorité dans les maladies aiguës par rapport à l'ECMO.

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Chirurgie cardiaque

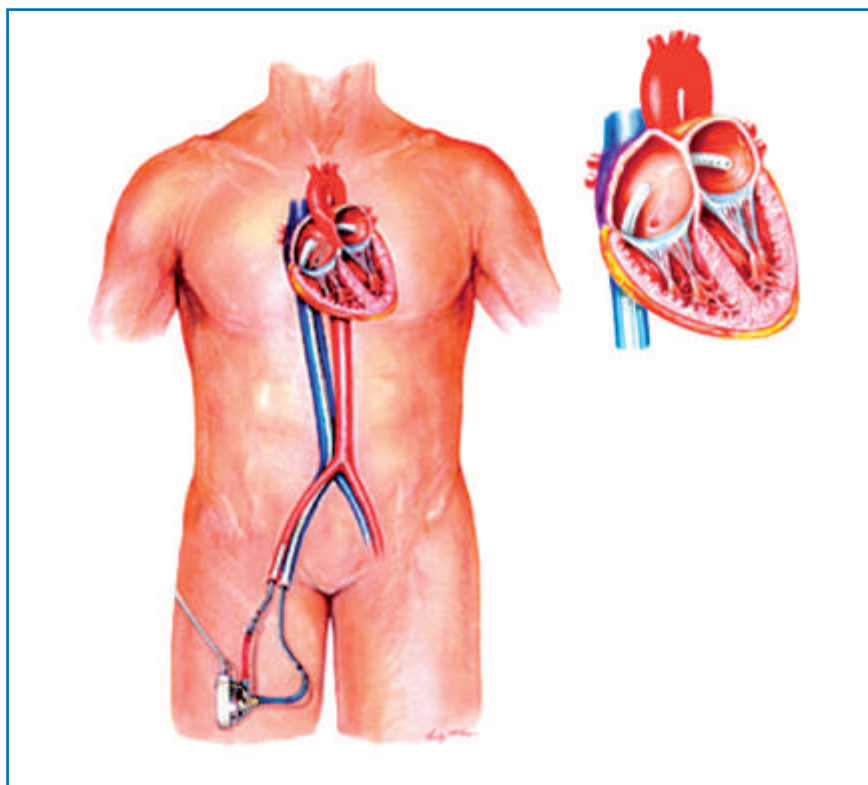


FIG. 2 : Le système d'assistance ventriculaire gauche utilisable par voie percutanée, en urgence chez les malades en choc cardiogénique. Le concept est séduisant, mais l'expérience clinique peine à montrer l'intérêt pratique de la technique.

Certes, de nombreuses études confirment que ces techniques déchargent effectivement le ventricule gauche, beaucoup mieux que l'ECMO et même la contrepulsion, mais l'impact clinique n'est pas évident. Une belle étude reste cependant à faire.

Dans le second champ d'application de l'assistance mécanique, celui de l'insuffisance cardiaque chronique avancée, l'expérience clinique augmente rapidement (**fig. 3**). Rappelons que les pompes d'assistance sont désormais de toute petite taille, silencieuses, durables, et que le niveau d'anticoagulation requis est moindre qu'avec les pompes pulsatiles utilisées dans le passé. L'expérience augmente significativement : en France, on peut estimer à environ 150 le nombre de patients qui ont bénéficié d'un Heartmate II (120) ou d'un Jarvik 2000.

Une nouvelle pompe a été autorisée par la FDA en novembre 2012, dans les indications de l'attente de la transplantation, le HeartWare : 20 patients environ ont été équipés avec ce système en France. L'activité a donc doublé en France par rapport à 2011.

On reste cependant très en dessous du nombre théorique des implantations de tels systèmes, probablement voisin de 500 patients par an, si on fixe une limite d'utilisation aux patients en insuffisance cardiaque avancée, âgés de moins de 70 ans. L'activité est beaucoup plus importante en Allemagne, concentrée dans de très gros centres qui procèdent à plus de 150 implantations par an. Quelles sont les raisons profondes de ce retard ? Il faut admettre que les cardiologues et les médecins généralistes ne sont encore que peu informés des progrès réalisés dans ce domaine et n'ont pas encore le réflexe de proposer aux patients très invalidés un traitement de ce type. Bien souvent, le chirurgien ne sera contacté qu'à l'occasion d'une nouvelle décompensation aiguë ou au stade tout à fait terminal de la maladie.

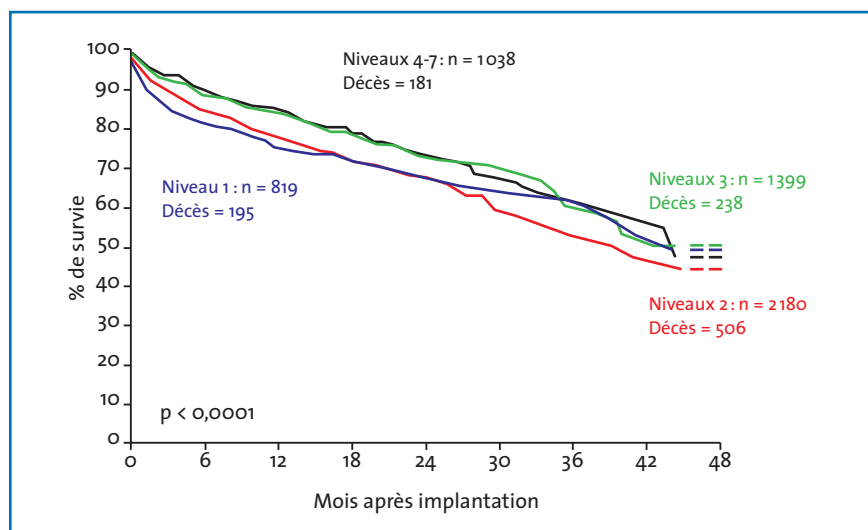


FIG. 3 : Courbes de survie des patients recevant une assistance ventriculaire gauche ou biventriculaire comme attente de la transplantation ou comme dernier traitement, en fonction de la situation clinique initiale : les patients niveau 4-7 de la classification INTERMACS, patients ne recevant pas de traitement inotrope IV, ont une survie meilleure que les patients traités en urgence pour choc cardiogénique réfractaire (niveau 1) ou forte dépendante aux inotropes IV (niveau 2). (Données du Registre INTERMACS).

L'étude REVIVE IT [13] qui débute aux Etats-Unis, pilotée par un cardiologue, Aaronson, et deux chirurgiens, Pagani et Kormos, devrait apporter des arguments convaincants et traduire dans la pratique ce changement progressif de paradigme dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque. Cette étude compare deux groupes de patients de classe III NYHA, c'est-à-dire avant qu'il ne soit nécessaire de recourir à un traitement inotrope IV : l'un reçoit le meilleur traitement médical possible, l'autre une assistance de type Heartmate II. La pompe HM II a été préférée au HeartWare en raison d'une probable meilleure tolérance à long terme. Les critères d'évaluation de cette étude sont en effet, outre le taux de survie, le taux de complication type AVC et des indices de qualité de vie. Une seconde étude, ENDURANCE, centrée sur l'évaluation des complications de l'assistance prolongée utilisant une pompe HeartWare, et surtout l'étude ROADMAP réalisée chez des malades classe III NYHA, non éligibles à une greffe, devraient apporter des arguments convaincants.

Toutes ces études alimentent un nouveau débat, celui sur la place respective de la transplantation cardiaque et de l'assistance mécanique de la circulation [14]. L'absence d'amélioration spectaculaire du don d'organe, qui limite, en France, à quelque 380 le nombre de patients qui peuvent être greffés et les progrès désormais évidents réalisés avec l'utilisation de petites pompes d'assistance justifient que s'ouvre cette discussion. Les performances à deux ans de ces deux options très voisines et la tolérance à long terme des pompes s'améliorant de manière continue conduisent à étudier plusieurs scénarios : la greffe pour les patients les plus jeunes, désireux d'une vie sans contrainte aucune, et les pompes pour

les patients les plus âgés ; les pompes pour les sujets les plus jeunes de manière à différer au maximum la date de la greffe, et donc de la maladie du greffon, la pompe intervenant comme second traitement, à la place de la retransplantation. Certains ne manqueront pas de dire que ce débat est prématuré : nous manquons encore de données solides sur l'évolution des patients après deux ans d'assistance (en décembre 2012, 888 patients seulement vivent depuis plus de deux ans avec un HeartMate II) ; la qualité de vie sous assistance reste globalement inférieure à ce que permet la transplantation, ne serait-ce qu'à cause du câble percutané et de la dépendance au boîtier extracorporel.

Ainsi, progressivement, les techniques d'assistance circulatoire modifient les modalités de la prise en charge des patients en insuffisance cardiaque, dans ses différentes formes graves, aiguë ou chronique avancée : des indications plus précoces, pour une utilisation plus prolongée avec un risque plus faible, réduisant le besoin de solutions radicales comme la greffe ou la prothèse cardiaque complète.

Bibliographie

- MARTINELL L, LARSON M, BANG A *et al.* Survival in out of hospital cardiac arrest before and after use of advanced post resuscitation care: a survey focusing on the incidence, patient characteristics, survival and estimates cerebral function after postresuscitation care. *Am J Emerg Med*, 2010, 28 : 543-551.
- LEGUEN M, NICOLAS-ROBIN A, CARREIRA S *et al.* Extracorporeal life support following out of hospital refractory cardiac arrest. *Crit Care*, 2011 ; 15 : R29.
- LOISANCE D. Save the brain. Editorial comment. *Eur J CV Surg*, 2012 ; 41 : 1163-1165.
- MAKKAR RR, FONTANA GP, JILAIHAWI H *et al.* for the PARTNER Trial Investigators

Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med*, 2012 ; 366 : 1696-1704.

- KODALI SK, WILLIAMS MR, SMITH CR *et al.* for the PARTNER Trial Investigators. Two-Year Outcomes after Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med*, 2012 ; 366 : 1686-1695.
- GILARD M, ELCHANINOFF H, IUNG B *et al.* Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high risk patients. *NEJM*, 2012 ; 366 : 1705-1715.
- KHATRI PJ, WEBB JG, RODES-CABAU J *et al.* The 2011-12 pilot European Sentinel Registry of Transcatheter Aortic Valve Implantation : in-hospital results in 4,571 patients. Adverse Effects Associated With Transcatheter Aortic Valve Implantation : A Meta-analysis of Contemporary Studies. *EuroIntervention*. 2012 Dec 21.
- BECKMANN A, HAMM C, FIGULLA HR *et al.* GARY Executive Board. The German Aortic Valve Registry (GARY) : a nationwide registry for patients undergoing invasive therapy for severe aortic valve stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012 ; 319-325.
- WENDLER O, WALTHER T, SCHROEFEL H *et al.* on behalf of the SOURCE investigators Transapical aortic valve implantation : mid-term outcome from the SOURCE registry. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012 May 30.
- DVIR D, WEBB J, BRECKER S *et al.* Transcatheter aortic valve replacement for degenerative bioprosthetic surgical valves : results from the global valve-in-valve registry. *Circulation*, 2012 ; 126 : 2335-2344.
- FARKOUH ME, DOMANSKI M, SLEEPER *et al.* Strategies for Multivessel Revascularization in Patients with Diabetes. *NEJM*, 2012 ; 367 : 2375-2384.
- THIELE H, NEUMAN F, OLBRICH HG *et al.* Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *NEJM*, 2012 ; 367 : 1287-1296.
- KRABATZ CH, POTAPOV E, KNOSELLA C Thoratec takes over REVIVE-IT trial from Heartware. Ventricular assist devices for all. *Eur JCTS*, 2012 ; 42 : 918-919.
- WESTABY S. Cardiac transplant or rotary blood pump : contemporary evidence. *J Thor Cardiovasc Surg*, 2013 ; 145 : 24-41.

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



DISPONIBLE
ET REMBOURSÉ



BRILIQUE™
ticagrelor
Quand les preuves prennent vie

Syndrome coronaire aigu : à chaque étape, des gestes qui comptent.

En association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), dans la prévention des événements athéro-thrombotiques chez les patients adultes ayant un syndrome coronaire aigu (angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [AI/NSTEMI] ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI]), incluant les patients traités médicalement et ceux traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) ou un pontage aorto-coronaire (PAC).

BRILIQUE® 90 mg, comprimés pelliculés. COMPOSITION* Ticagrelor : 90 mg. Excipients : q.s. pour un comprimé. **FORME PHARMACEUTIQUE*** Comprimé pelliculé. **DONNÉES CLINIQUES, INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Brilique, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athéro-thrombotiques chez les patients adultes ayant un syndrome coronaire aigu (angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [AI/NSTEMI] ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI]), incluant les patients traités médicalement et ceux traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) ou un pontage aorto-coronaire (PAC). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*** Voie Orale. Administration au cours ou en dehors des repas. Initiation par une dose de charge unique de 180 mg (deux comprimés de 90 mg) puis dose d'entretien de 90 mg deux fois par jour en association à de l'acide acétylsalicylique (AAS) à une dose d'entretien de 75 à 150 mg par jour (sauf contre-indication spécifique). Un traitement d'une durée allant jusqu'à 12 mois est recommandé, à moins qu'un arrêt de Brilique soit cliniquement indiqué. Chez les patients ayant un syndrome coronaire aigu (SCA), l'arrêt prématuré du traitement antiagrégant plaquettaire doit être évité. En cas d'oubli d'une dose, le patient ne prendra qu'un seul comprimé de Brilique de 90 mg, à l'heure de sa prise habituelle suivante. Les patients traités par le clopidogrel peuvent directement passer à Brilique si besoin. Le remplacement de prasugrel par Brilique n'a pas été étudié. **Populations particulières** Sujets âgés, insuffisants hépatiques et insuffisants rénaux. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé, en cas d'insuffisance hépatique légère et d'insuffisance rénale. Le traitement par Brilique est : - Contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère - Non recommandé chez les patients en hémodialyse. **Population pédiatrique** : La sécurité d'emploi et l'efficacité de Brilique chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies pour l'indication approuvée chez l'adulte. Aucune donnée n'est disponible. Coût de traitement journalier : 2,53 Euros. **CONTRE INDICATIONS** • Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients • Saignement pathologique en cours • Antécédent d'hémorragie intracranienne (cf Effets indésirables) • Insuffisance hépatique modérée à sévère (cf rubriques Posologie et mode d'administration, Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacocinétiques). • L'administration concomitante de ticagrelor avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (par exemple kétoconazole, clarithromycine, néfazodone, ritonavir et atazanavir) est contre-indiquée, en raison du fait qu'elle peut entraîner une augmentation substantielle de l'exposition au ticagrelor (cf rubriques Mises en garde spéciales et interactions). **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI*** **Risque de saignement** L'utilisation de Brilique chez les patients ayant un risque hémorragique accru connu doit être évaluée au vu du rapport entre ces risques et les bénéfices en termes de prévention d'événements athéro-thrombotiques. Si le traitement est cliniquement indiqué, Brilique doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant un risque accru de saignement (en raison, par exemple, d'un traumatisme récent, d'une intervention chirurgicale récente, de troubles de l'hémostase et de la coagulation, d'un saignement gastro-intestinal actuel ou récent) et chez les patients recevant de manière concomitante des médicaments susceptibles d'augmenter le risque de saignement (par exemple, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), anticoagulants oraux et/ou fibrinolytiques) dans les 24h autour de l'administration de Brilique. **Chirurgie** Il doit être conseillé aux patients d'avertir leurs médecins et leurs dentistes qu'ils prennent Brilique avant de prévoir une intervention chirurgicale et avant de prendre tout nouveau médicament. Si un patient doit avoir une intervention chirurgicale planifiée et que l'effet antiplaquettaire n'est pas souhaité, Brilique doit être arrêté sept jours avant la chirurgie. **Patients présentant un risque d'événements bradycardiques** : En raison de l'expérience clinique limitée, la prudence s'impose quant à l'utilisation de Brilique chez les patients avec un risque accru de bradycardie. Durant la sous étude Holter de PLATO, un plus grand nombre de patients présentant des pauses ventriculaires ≥3 secondes avec le ticagrelor qu'avec le clopidogrel pendant la phase aiguë du syndrome coronaire aigu, particulièrement chez les patients insuffisants cardiaques chroniques. Il n'y a pas eu d'effets indésirables cliniques associés à ce trouble dans cette population de patients. **Dyspnée** Elle est généralement légère à modérée et disparaît souvent sans qu'il soit nécessaire d'arrêter le traitement. Les patients présentant un asthme/lune BPCO peuvent avoir une augmentation du risque absolu de présenter une dyspnée sous Brilique. Ticagrelor doit être utilisé avec précaution chez les patients avec un antécédent d'asthme et/ou de BPCO. Si un patient développe une dyspnée nouvelle, prolongée ou aggravée, une exploration complète est nécessaire et si le symptôme est mal toléré, le traitement par Brilique doit être interrompu. **Élévations de la créatinine** Le taux de créatinine peut augmenter pendant le traitement avec Brilique. La fonction rénale doit être évaluée après un mois puis régulièrement, avec une attention particulière pour les patients ≥ 75 ans, les patients avec une insuffisance rénale modérée/sévère et ceux recevant un traitement concomitant avec un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine. **Augmentation d'acide urique** La prudence s'impose lorsque le ticagrelor est administré aux patients ayant un antécédent d'hyperurémie ou de goutte. L'utilisation de ticagrelor chez les patients avec une néphropathie urémique est déconseillée. **Autres Associations contre-indiquées** : Avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (risque d'augmentation importante de l'exposition à Brilique) : kétoconazole, clarithromycine, néfazodone, ritonavir et atazanavir. **Associations non recommandées** : Avec une forte dose d'entretien d'AAS (> 300 mg) - Avec les inducteurs puissants du CYP3A4 (diminution possible de l'exposition et de l'efficacité de Brilique) : rifampicine, déaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital - Avec les substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite : cisapride, alcaloïdes de l'ergot de Seigle - Avec la simvastatine et la lovastatine à des doses ≥ 40 mg. **Associations à prendre en compte** : - Surveillance clinique et biologique avec la digoxine - Avec les inhibiteurs puissants de la P-glycoprotéine (P-gp) : vérapamil, quinidine, ciclosporine. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS*** **Effets d'autres médicaments sur Brilique** Médicaments métabolisés par le CYP3A4 L'administration concomitante de Brilique avec des doses de simvastatine ou de lovastatine supérieures à 40 mg n'est pas recommandée. Un effet similaire sur les autres statines métabolisées par CYP3A4 ne peut pas être exclu. Une administration concomitante de Brilique et de substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite (par exemple cisapride ou des alcaloïdes de l'ergot de seigle) n'est pas recommandée. **Substrats de la P-glycoprotéine (P-gp)** Une surveillance clinique et/ou biologique appropriée est recommandée lors de l'administration concomitante de Brilique avec des médicaments substrats de la P-gp à marge thérapeutique étroite (digoxine, ciclosporine). **Autres traitements concomitants** Brilique doit être administré avec précaution en cas d'association : - Avec les médicaments connus pour induire une bradycardie - Avec les médicaments altérant l'hémostase : héparine, énoxaparine, AAS, desmopressine - Avec les SRS (paroxétine, sertraline, citalopram) : augmentation du risque de saignement. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT*** Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par Brilique. Brilique n'est pas recommandé pendant la grossesse. La décision d'arrêter/continuer l'allaitement ou d'arrêter/continuer le traitement doit être prise en prenant en compte les bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et les bénéfices du traitement pour la mère. **EFFETS INDÉSIRABLES*** Au cours de la surveillance lors des essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (≥1/100 à <1/10) sont : dyspnée et épistaxis, hémorragie gastro-intestinale, saignement sous-cutané ou dermique, contusion, hémorragie au site de procédure. Les autres effets indésirables rapportés sont : - Peu fréquent (≥1/1000 à <1/100) : hémorragie intracranienne, étourdissement, céphalée, hémorragie oculaire, hémoptysie, hématurie, hémorragie d'un ulcère gastro-intestinal, hémorragie hémorroïdaire, gastrite, hémorragie orale, vomissement, diarrhée, douleur abdominale, nausée, dyspepsie, éruption cutanée, prurit, saignement des voies urinaires, saignement vaginal, hémorragie post procédurale. - Rare (≤1/10000 à <1/1000) : hyperurcémie, confusion, paresthésie, hémorragie de l'oreille, vertige, hémorragie rétropléurale, constipation, hémarthrose, augmentation de la créatininémie, hémorragie au niveau d'une plaie, hémorragie d'origine traumatique. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sous ticagrelor étaient la dyspnée, les contusions et les épistaxis, et ces événements sont survenus avec une fréquence plus élevée que dans le groupe traité par le clopidogrel. **Description d'effets indésirables sélectionnés** Saignements Dans l'étude PLATO, la fréquence de survenue des saignements : majeurs/fatals/engageant le pronostic vital » « Total Majeurs » n'était pas différent entre Brilique et le clopidogrel. Cependant, il est survenu plus de saignements majeurs et mineurs (définition PLATO) sous ticagrelor que sous clopidogrel. Il n'y a pas eu de sous-groupe identifié comme à risque de quelque forme de saignement que ce soit. Saignements liés à un pontage aorto-coronaire : Il n'y a pas de différence entre les deux groupes de traitement. Saignements non liés à un pontage aorto-coronaire ou à une procédure : Brilique et le clopidogrel ne sont pas différents en termes de saignements définis comme majeurs/fatals ou engageant le pronostic vital chez les malades non pontés, mais les saignements « total majeurs » étaient plus fréquents avec le ticagrelor. Lorsqu'on exclut tous les saignements en rapport avec une procédure, davantage de saignements et d'arrêts de traitement liés à ces saignements sont survenus sous Brilique que sous clopidogrel. Saignements intracrâniens : Il y a plus de saignements intracrâniens non reliés à une procédure dans le groupe ticagrelor que dans le groupe clopidogrel. Il n'y a pas eu de différence sur la mortalité des hémorragies fatales. **Dyspnée** La plupart des événements indésirables de type dyspnée étaient des épisodes uniques survenant peu de temps après le début du traitement. Le ticagrelor doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant des antécédents d'asthme et/ou de BPCO en raison du risque de survenue de dyspnée non grave et grave. **SURDOSAGE*** **DONNÉES PHARMACOLOGIQUES*** **PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES*** **Propriétés pharmacocinétiques** Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire autres que le ticagrelor. Code ATC : B01AC24 **PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES*** **DONNÉES DE SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE*** **DONNÉES PHARMACÉUTIQUES*** **DURÉE DE CONSERVATION** 3 ans. **PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION** Pas de conditions de conservation particulières. **PRÉSENTATION ET NUMÉROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE-CLASSIFICATION EN MATIÈRE DE DÉLIVRANCE** Liste I Code CIP 34009 498 874 1 5 : 60 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée (PVC/PVDC/Alu) (avec symboles lune/soleil) Prix 75,78 Euros. Collect-Remb. Sec.Soc à 65% Code CIP 34009 578 940 0 9 : 100x1 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée en dose unitaire (PVC/PVDC/Alu). Collect **TITULAIRE DE L'AMM** AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje Suède **EXPLOITANT** : AstraZeneca 1, Place Renault 92844 Rueil-Malmaison Cedex **NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ EU/11/665/001-006** Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) : <http://www.ema.europa.eu/> **DATE DE RÉVISION** : [BRILIQUE 90mg/MLR/0512.1]

DBRIL 7193 - 2012/04

AstraZeneca