

Billet du mois :
L'excès de méta-analyses va-t-il tuer les méta-analyses ?

CRP et risque coronaire

Folates, oméga-3 et prévention secondaire cardiovasculaire

Les pièges de l'HbA1c

Levure de riz rouge et hypercholestérolémie

Myocardites aiguës



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

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J. Amar, Pr P. Amarenco, Pr M.C. Aumont,
Pr J.P. Bassand, Pr J.P. Becquemin, Pr A. Benetos,
Pr A. Berdeaux, Pr J. Blacher, Pr J.J. Blanc,
Pr O. Blétry, Pr M.G. Bousser, Pr E. Bruckert,
Pr B. Chamontin, Pr B. Charbonnel, Pr A. Cohen,
Pr S. Consoli, Pr Y. Cottin, Pr J.C. Daubert,
Pr J. de Leiris, Pr M. de Lorgeril, Pr H. Douard,
Pr J.L. Dubois-Randé, Pr H. Eltchaninoff,
Pr J.L. Elghozi, Pr J. Ferrières, Pr M. Galinier,
Pr J. Garot, Pr P. Gibelin, Pr T. Gillebert,
Pr X. Girerd, Pr P. Guéret, Pr P.J. Guillausseau,
Pr A. Hagège, 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. Machedourt, 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. Fould, Dr D. Himbert,
Pr Ph. Hoang The Dan, Pr 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, Pr J.L. Monin, Dr M.C. Morice,
Pr A. Pathak, Dr J.F. Paul, Dr D. Payen,
Dr O. Paziand, Dr F. Philippe,
Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant, Dr Ph. Ritter,
Pr J. Roncalli, Dr C. Scheublé, Dr L. Tafanelli,
Dr B. Vaisse, Pr B. Verges

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Genest

CONSEILLER SCIENTIFIQUE

DIRECTEUR DES OPÉRATIONS SPÉCIALES

Dr F. Diévert

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. 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 : info@performances-medicales.com

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

A. Le Fur, E. Kerfant

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

E. Lelong

IMPRIMERIE

Impression : bialec – Nancy
95, boulevard d'Austrasie
CS 10423 – 54001 Nancy cedex
Commission Paritaire : 0117 T 81117
ISSN : 1145-1955
Dépôt légal : 1^{er} trimestre 2014



Cahier 1 #299
Février 2014

➔ BILLET DU MOIS

- 3** L'excès de méta-analyses va-t-il tuer les méta-analyses ?
F. Diévert

➔ REVUES GÉNÉRALES

- 5** CRP et risque coronaire
O. Morel
- 10** Myocardites aiguës
A. Combes
- 14** Quel bilan après une mort subite du sportif récupérée ?
L. Chevalier
- 17** Folates, oméga-3 et prévention secondaire cardiovasculaire
A. Yannoutsos, P. Galan,
S. Herberg, J. Blacher
- 23** Les pièges de l'HbA_{1c}
A. Wojtuszczyzn
- 28** Que faut-il penser de la levure de riz rouge dans le traitement des hypercholestérolémies ?
E. Bruckert

➔ REPÈRES PRATIQUES

- 32** Scanner cardiaque avant cure de rétrécissement aortique
J.N. Dacher, J. Caudron,
H. Eltchaninoff

Un bulletin d'abonnement est en page 35.

Photo de couverture : © shutterstock
Un cahier 2 "American Heart Association
16-20 novembre 2013 – Dallas
Actualités"
est routé avec ce numéro.

L'excès de méta-analyses va-t-il tuer les méta-analyses ?

Les méta-analyses d'essais thérapeutiques contrôlés sont des synthèses d'essais thérapeutiques. L'augmentation de puissance procurée par ces synthèses permet une quantification plus précise d'un effet thérapeutique d'une façon globale ou dans certains sous-groupes. En termes convenus, elles sont aussi définies comme des revues systématiques quantitatives réalisant une synthèse statistique des résultats chiffrés de plusieurs études ayant répondu à une question identique avec une méthode comparable.

Leurs résultats sont donc considérés comme fournissant le plus haut niveau de preuve concernant l'effet d'un traitement. Dans les recommandations thérapeutiques, une proposition reposant sur une méta-analyse est ainsi affectée du niveau de preuve A, niveau le plus élevé.

Peut-on cependant considérer que les résultats d'une méta-analyse garantissent assurément la valeur d'un effet thérapeutique ?

Plusieurs principes et des données récentes soulignent les limites potentielles des méta-analyses. Ainsi, par exemple, parmi les principes d'élaboration des méta-analyses, qui peuvent en eux-mêmes rendre compte de leurs limites, figure le fait que la synthèse des études est dépendante des données disponibles (biais de publication), des données recueillies (méthode de recherche) et des données choisies en fonction de leur qualité (critères de sélection et respect de ces critères).

Deux articles récents et complémentaires (*BMJ*, 2013,19;347:f4501.doi: 10.1136/bmj.f4501 et *EuroIntervention* 2014;9:1013-20.doi: 10.4244/EIJV9I9A172) soulignent ces limites, dues pour partie à l'augmentation importante du nombre de méta-analyses publiées, rendant compte de leur utilité, voire dans certains cas de leur inutilité.

[Une augmentation du nombre de méta-analyses publiées

À la lecture de ces deux articles, on apprend ainsi que le nombre de méta-analyses publiées chaque année entre 1991 et 2011 a été multiplié par 17. C'est ainsi que le site PubMed dénombre à lui seul 5 861 méta-analyses publiées en 2011.

Dans le domaine cardiovasculaire, le nombre de méta-analyses publiées a augmenté de 1800 % entre 1993 et 2012, alors que le nombre d'essais cliniques dans le même domaine et le même temps n'a augmenté que de 140 %. Et ainsi, si en 1993, une méta-analyse était publiée en moyenne pour 28 essais cliniques publiés, en 2012, le ratio était de 2,7 essais cliniques pour une méta-analyse publiée. En 2012, plus de 1000 méta-analyses ont ainsi été publiées dans le domaine cardiovasculaire, soit de quoi en lire pratiquement 3 par jour de l'année.



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

BILLET DU MOIS

Des méta-analyses multiples, pouvant se chevaucher, voire être identiques, est-ce efficient ?

Les deux articles cités nous apprennent également que la conséquence de l'augmentation de la publication des méta-analyses est que plusieurs de ces travaux couvrent des sujets qui se chevauchent, c'est-à-dire dont l'objectif est de répondre à une même question, au point que certaines ne sont qu'une reproduction d'un travail publié peu avant, sans apporter d'informations complémentaires ou nouvelles.

Ainsi, par exemple, en 57 mois, 11 méta-analyses sont parues avec comme objectif d'évaluer l'effet des statines sur le risque de fibrillation atriale postopératoire, chacune montrant un effet similaire aux autres et quasiment aucune n'apportant de donnée nouvelle. Autre exemple cité : entre 2010 et 2013, 7 méta-analyses destinées à évaluer l'effet de l'injection intracoronaire d'abciximab par rapport à son injection intraveineuse ont été publiées. Plus encore, entre 2008 et 2013, ce sont 12 méta-analyses qui ont évalué l'angioplastie coronaire comparativement à la chirurgie de pontage comme traitement des lésions du tronc commun coronaire gauche.

Dans un des articles cités, parmi les méta-analyses d'un domaine spécifique et parues en 2010, 67 % évaluaient la réponse à une même question et aucune donnée nouvelle n'apparaissait pour 65 % d'entre elles.

Un des principes de la science est de développer des méthodes permettant d'obtenir des résultats reproductibles et il est donc utile de disposer de plusieurs méta-analyses afin de vérifier la valeur d'un résultat par sa reproductibilité. Mais, doit-on pour évaluer cette reproductibilité disposer de 11 voire de 12 méta-analyses sur un même sujet ? N'est-ce pas une perte de temps pour

ceux qui effectuent ces travaux et pour ceux qui sont amenés à les lire ?

Quand les résultats ne sont pas concordants

Parmi les 12 méta-analyses parues en 5 ans et ayant évalué l'angioplastie coronaire comparativement à la chirurgie de pontage dans la prise en charge des lésions du tronc commun coronaire gauche, 8 ont mesuré les effets sur les événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires majeurs. Par rapport à la chirurgie, une méta-analyse a conclu que l'angioplastie réduisait le risque d'événements, 3 qu'elle augmentait le risque d'événements et 4 que le risque d'événements était identique.

Si, dans le domaine de la revascularisation du tronc commun, on veut établir des recommandations de pratique reposant sur des méta-analyses, il y a donc pléthore de données, et celles-ci sont discordantes alors qu'elles reposent toutes sur des "méta-analyses". Dès lors, laquelle choisir ? Est-ce que, finalement, trop de méta-analyses ne contribueraient pas à tuer les méta-analyses ?

La solution : démythifier et analyser

Comment prendre en compte ce problème ?

Le premier élément à prendre en compte est que **le mot "méta-analyse" ne doit pas être considéré comme un mot magique** garantissant à lui seul la qualité et la valeur d'un travail publié. Nombre de méta-analyses, même publiées dans des journaux prestigieux, peuvent comporter des défauts, parfois majeurs, invalidant les messages qu'elles sont censées délivrer. Par ailleurs, l'inférence que l'on peut faire sur l'effet réel d'un traitement ou d'une stratégie thérapeutique à partir du résultat d'une méta-analyse est très diffé-

rente selon que celle-ci a pris en compte des études d'observation, des registres ou des essais thérapeutiques contrôlés et, sur ce dernier point, selon que les essais sont de qualité ou non, conduits en ouvert ou en double aveugle.

Ainsi, par exemple, dans le domaine de l'hypertension artérielle, d'une méta-analyse d'études d'observation, il est possible de conclure qu'il est bénéfique d'avoir une pression artérielle inférieure à 120/80 mmHg et donc que cette valeur peut constituer une cible thérapeutique ; d'une méta-analyse de registres, il est possible de conclure que le traitement de l'hypertension artérielle est néfaste, puisque les patients ayant un traitement ont un pronostic moins bon que ceux n'en ayant pas (le traitement traduisant simplement le fait qu'ils sont hypertendus) et, des essais d'intervention, il peut être conclu qu'il est bénéfique de diminuer la pression artérielle avec un traitement antihypertenseur si la pression artérielle est supérieure à 140 mmHg, mais qu'il n'est pas bénéfique de l'abaisser avec un traitement en dessous de 130 mmHg.

Enfin, disposer d'un travail intitulé "méta-analyse" ne dispense pas d'une analyse critique afin de juger de sa valeur. Et, en la matière, des méthodes d'évaluation de la qualité des méta-analyses sont disponibles (Jadad AR *et al.* CMAJ, 1997;156:1411-1416).

Conclusion

Méta-analyse n'est pas un mot magique. Face à un travail publié portant le nom de méta-analyse, le lecteur doit 1) démythifier, 2) évaluer la portée qui dépend du type d'études et donc de l'inférence qu'elles permettent, 3) évaluer la technique utilisée.

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

CRP et risque coronaire

“Never make forecasts, especially about the future.” – Samuel Goldwyn

RÉSUMÉ : De nombreux travaux ont démontré le lien entre les concentrations plasmatiques de CRP (*C-reactive protein*) et le risque cardiovasculaire. Néanmoins, en l'état actuel des choses, le dosage de la CRP n'améliore – au mieux – qu'à la marge la stratification du risque vasculaire en prévention primaire. L'effet des statines semble indépendant des taux plasmatiques de CRP.

Enfin, le suivi de patients porteurs de polymorphismes de gènes associés à des concentrations plasmatiques plus importantes de CRP ou de souris transgéniques, surexprimant la CRP humaine, ne plaide pas pour un rôle pro-athérotrombotique direct de la CRP.

Aussi, pour l'ESC (*European Society of Cardiology*), l'utilisation de la CRP pour stratifier le risque cardiovasculaire est-elle jugée prématurée, notamment en prévention primaire. Néanmoins, dans les suites d'une angioplastie coronaire, l'association d'un état inflammatoire et d'une inhibition insuffisante des fonctions plaquettaires par les thiényridines constitue une situation à risque thrombotique extrêmement élevé.



→ **O. MOREL**
Pôle d'activité médico-chirurgicale
cardiovasculaire,
Nouvel Hôpital Civil,
STRASBOURG.

En dépit de la valeur prédictive des facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels, près de 50 % des patients développant une maladie cardiovasculaire n'ont pas ou n'ont qu'un seul facteur de risque traditionnel [1, 2]. Si, pris individuellement, ce type de patients a peu de chance d'être la cible de stratégie préventive, considéré comme un groupe, ces patients représentent une très large proportion d'événements cardiovasculaires.

Dans ce contexte, l'utilisation de biomarqueurs pour améliorer la valeur prédictive des scores classiques de risque revêt-elle une importance majeure et constitue pour de nombreuses équipes de recherche une quête du Graal. L'enjeu – ô combien louable – est de pouvoir appliquer des mesures préventives efficaces aux personnes réellement susceptibles de développer des événements athérotrombotiques.

Aussi, à côté des nombreux marqueurs actuellement évalués en recherche

clinique et reflétant différents aspects de la physiopathologie de l'athérotrombose (atteinte endothéliale, apoptose, thrombogénicité, protéolyse, stress oxydant, activation neuro-hormonale, nécrose tissulaire, etc.), de nombreuses voix ont plaidé pour l'utilisation en routine d'un marqueur simple et facilement disponible de la réponse inflammatoire : la CRP. Pour ses avocats, la CRP pourrait [1] être directement impliquée dans la pathogénie de la maladie athérotrombotique [2], améliorer la stratification du risque cardiovasculaire [3], identifier un sous-groupe de patients pour lesquels un traitement pas statines pourrait être particulièrement indiqué.

CRP : un acteur direct de l'athérotrombose ?

L'inflammation systémique et vasculaire est clairement impliquée dans l'athérotrombose. Dans la paroi vasculaire, la détection de cellules marquées pour la CRP paraît une des caractéristiques

REVUES GÉNÉRALES

Insuffisance coronaire

de la plaque vulnérable. Ce marquage, absent des segments vasculaires normaux, est retrouvé dans 96 % des cellules présentes au niveau des zones d'épaulement (*shoulder*) des plaques vulnérables et dans 75 % des cellules constitutives des plaques fibreuses [3]. Il n'est néanmoins pas établi si la CRP participe directement à la déstabilisation de la plaque d'athérome ou si son *trapping* ne reflète que l'intensité des processus inflammatoires en cours.

>>> La constatation par Inoue [4] de taux de CRP plus élevés en aval des plaques d'athérome chez des patients présentant un syndrome coronarien aigu a fait évoquer l'existence d'une véritable fonction endocrine pour la plaque, reflétée par la synthèse et la libération de CRP en aval.

>>> Pour Maier *et al.* [5], il existe, au contraire, une diminution des taux de CRP en aval des plaques, traduisant l'adsorption de la CRP – soit soluble, soit liée à des lipoprotéines ou son catabolisme – au site de la lésion vasculaire.

>>> De nombreuses études *in vivo* [6] ou réalisées en expérimentation animale ont suggéré un rôle pro-athérombotique direct de la CRP impliquée, par exemple, dans l'apoptose ou l'acquisition d'un phénotype procoagulant par les cellules endothéliales.

>>> Pour d'autres auteurs [7], les effets pro-athérogéniques tissulaires ou cellulaires de la CRP ne seraient que le reflet d'une toxicité directe de son excipient (sodium azide) ou une contamination par endotoxines [8].

1. Chez l'homme

Une récente méta-analyse regroupant 160 309 personnes, incluses dans 54 études prospectives, a souligné l'existence d'un lien entre les concentrations plasmatiques de CRP ultrasensibles et le risque cardiovasculaire. Dans ce travail, le risque de développer un événement

cardiovasculaire est augmenté de 2,5 entre les patients situés aux deux extrémités de la courbe de distribution [9]. Cependant, corrélation n'est pas raison. Cette association entre les taux de CRP et le risque cardiovasculaire ne constitue en rien un lien de causalité puisque la CRP est également associée à de nombreux facteurs de risque traditionnels. De plus, il n'est pas exclu que l'existence d'un athérome infraclinique puisse constituer un stimulus pro-inflammatoire conduisant à la synthèse hépatique de la CRP.

2. En expérimentation animale

Il a pu être montré que la souris ApoE-/- transgéniquement modifiée pour surexprimer de la CRP humaine n'était ni plus athéromateuse ni plus thrombotique ni plus inflammatoire que la souris contrôle [10]. Chez l'homme, des polymorphismes nucléotidiques du gène codant pour la CRP sont responsables d'une variation de 15-20 % des concentrations sanguines de CRP. Ces polymorphismes de gène codant pour la CRP ne semblent pas être associés avec le développement d'un athérome carotidien infraclinique ou la survenue d'événements cardiovasculaires, suggérant que la CRP en elle-même ne modi-

fie par le cours évolutif de la maladie athérombotique [11, 12].

Apport de la CRP dans la stratification du risque vasculaire

Dans une récente méta-analyse, une élévation de la CRP (> 3 mg/L) est associée, en prévention primaire, à une augmentation modérée du risque de développer un événement athérombotique (RR: 1,6; IC 95 % : 1,4-1,8) [13]. Néanmoins, dans 8 études ayant analysé l'amélioration de la discrimination apportée par l'ajout de la CRP au modèle classique de Framingham, l'incrément de l'aire sous la courbe ROC est minime ou absente [14].

La reclassification est une autre méthode destinée à évaluer l'apport d'un nouveau biomarqueur à un modèle comprenant les facteurs de risque traditionnels. Dans un autre travail, le risque vasculaire à 10 ans a été évalué pour le score de Framingham seul et pour le score de Framingham associé à la CRP. L'approche comprenant le dosage de la CRP n'a permis une reclassification correcte que d'un très faible nombre

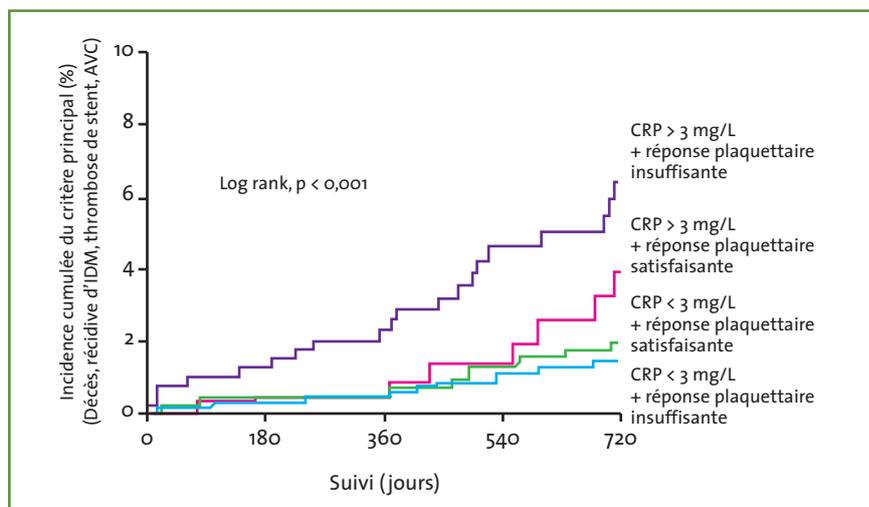


Fig. 1: Courbe de Kaplan-Meier en fonction des taux de CRP et de la réponse plaquettaire aux thiénoopyridines évaluée par la méthode *VerifyNow* (d'après Park *et al.* [16]).

de patients (8,5 % ; IC 95 % : 1,3-18,3) [14]. Au total, en prévention primaire, l'apport de la CRP à la stratification du risque apparaît au mieux extrêmement modeste et ne permet pas, en routine, d'améliorer la stratification du risque. Ces données apparaissent plus nuancées en prévention secondaire, notamment après la réalisation d'une angioplastie coronaire. Dans ce contexte, plusieurs travaux ont souligné l'intérêt de l'utilisation du dosage de la CRP dans la prédiction du risque, en particulier chez des patients présentant une inhibition insuffisante des fonctions plaquettaires par les thiényridines [15, 16] (**fig. 1**).

>>> Dans le travail de Muller [15], le risque de survenue d'un événement est majeur chez les patients combinant une réponse plaquettaire inadaptée aux thiényridines et des taux de CRP ultrasensibles > 0,78 mg/L.

>>> Dans l'étude de Park [16], le risque de survenue d'un événement à 2 ans est de 5,6 % chez les patients présentant des taux de CRP > 3 mg/L contre 1,7 % chez les patients ayant des taux normaux (HR : 2,81 ; IC 95 % ; CI : 1,83-4,31 ; p < 0,001). D'après Park, l'ajout de la CRP à un modèle classique, basé sur des éléments cliniques ou procéduraux, permet d'améliorer significativement l'aire sous la courbe ROC (0,729 à 0,759 ; p = 0,03).

Apport de la CRP dans la prescription de statines

Si l'apport de la CRP dans la stratification du risque coronaire apparaît, tout du moins, controversé, son dosage pourrait permettre d'identifier un sous-groupe de patients pour lesquels un traitement par statines pourrait être particulièrement indiqué.

>>> Une analyse *post hoc* de l'étude de prévention primaire menée avec la lovastatine, (AFCAPS/TexCAPS) avait déjà suggéré que l'utilisation de la CRP

puisse permettre d'identifier un groupe de patients bénéficiant, au mieux, d'un traitement par statines. Dans ce travail, une réduction relative du risque était obtenue sous lovastatine dans le groupe de patients combinant CRP initiale élevée et LDL bas. *A contrario*, cette réduction n'était pas significative chez les patients ayant, à la fois, un LDL et une CRP bas [17]. Néanmoins, dans ce travail, aucun test d'interaction entre le traitement alloué et la CRP n'avait été réalisé. Une réanalyse récente de ces données, par des méthodes statistiques appropriées, n'a pas permis de confirmer l'existence d'une interaction significative entre CRP et traitement par statines [18].

>>> Des résultats comparables sont également rapportés dans l'étude PROSPER. Dans cette étude, aucun effet différentiel de la pravastatine n'a pu être démontré entre les sous-groupes de patients, classés par tertile de CRP [19].

>>> De même, dans l'étude HPS, la réduction des événements cardiovasculaires semble indépendante des taux initiaux de CRP. Dans ce travail, l'administration de la simvastatine permet, dans l'ensemble de la cohorte, une réduction de 24 % du risque relatif de survenue d'événements. Cette réduction est de 29 % chez les patients ayant une concentration initiale de CRP 1,25 mg/L [20] (**fig. 2**).

>>> Dans l'étude JUPITER (*The Justification of the Use of Statins in Primary Prevention: an intervention Trial evaluating Rosuvastatin*), destinée à évaluer l'effet de la rosuvastatine sur la survenue d'un premier événement cardiovasculaire en prévention primaire, l'utilisation de la rosuvastatine a permis une réduction notable de la morbi-mortalité cardiovasculaire chez des patients présentant une élévation de la CRP et un LDL cholestérol bas. Les données de cette étude ont paru suffisamment convaincantes pour conduire la FDA à autoriser la prescription de la rosuvastatine chez des patients en prévention primaire présentant un facteur de risque cardiovasculaire et une élévation des concentrations plasmatiques de CRP (> 2 mg/L).

Ces données ont également été intégrées par plusieurs sociétés savantes nord-américaines. Selon les recommandations 2010 ACC/AHA, le dosage de la CRP-us pourrait être utile pour sélectionner les hommes de plus de 50 ans et les femmes de plus de 60 ans, avec des taux de LDL cholestérol < 1,3 g/L, chez lesquels un traitement par statine pourrait être indiqué [21]. De même, les recommandations canadiennes intègrent le dosage de la CRP pour affiner la stratégie thérapeutique chez des patients à risque intermédiaire [22].

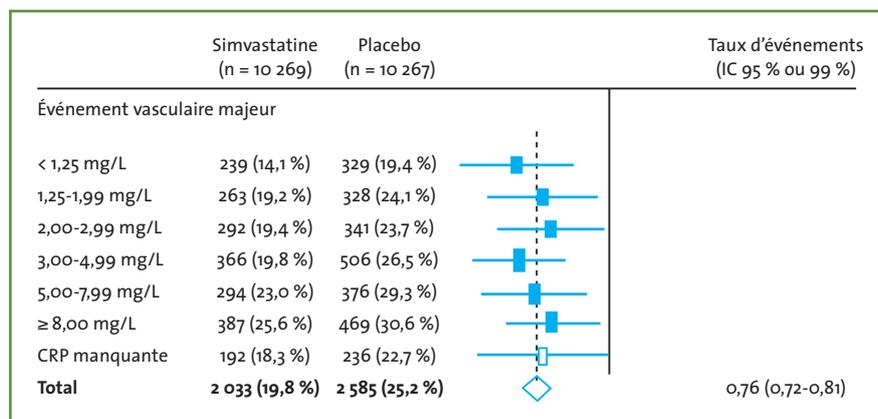


FIG. 2: Effets de la simvastatine dans HPS en fonction des taux initiaux de CRP (d'après Heart Protection Study Collaborative group [20]).

REVUES GÉNÉRALES

Insuffisance coronaire

POINTS FORTS

- ➔ Il existe une relation entre les concentrations de CRP, le score de risque de Framingham et la survenue d'événements cardiovasculaires.
- ➔ Le suivi de populations de patients porteuses de polymorphismes de gènes associés à des concentrations plasmatiques plus élevées de CRP ne plaide pas pour le rôle pathogénique direct de la CRP dans la maladie athérotrombotique.
- ➔ Le dosage de la CRP n'améliore pas de façon significative la stratification du risque cardiovasculaire en prévention primaire. A contrario, après réalisation d'une angioplastie coronaire, de nombreux travaux ont souligné l'existence d'un lien entre une élévation des taux de CRP et un pronostic défavorable, notamment quand il existe une inhibition plaquettaire insuffisante.
- ➔ L'effet protecteur des statines est indépendant des taux initiaux de CRP.
- ➔ Au vu des données de la littérature, il paraît prématuré d'utiliser le dosage de la CRP dans la stratification du risque vasculaire en prévention primaire.

Si JUPITER a longtemps servi de support aux partisans de l'utilisation du dosage de la CRP dans le *screening* des patients susceptibles de bénéficier au mieux d'un traitement par statines, un certain nombre de critiques ont également été rapportées. En premier lieu, cette étude ne comportait pas de groupe contrôle avec CRP basse et LDL bas. En effet, plusieurs études plus anciennes avaient montré que les statines étaient efficaces, même chez des patients présentant des taux de LDL inférieurs à la moyenne. Pour de nombreux auteurs, l'effet bénéfique de la rosuvastatine observé dans JUPITER n'est que le reflet de la baisse du LDL et aurait également pu être observé chez des patients à CRP et LDL bas, si l'étude JUPITER avait inclus un tel groupe contrôle. Dans cette étude, la réduction relative du risque, observée sous rosuvastatine, est comparable quels que soient les taux initiaux de CRP.

Néanmoins, des données récentes suggèrent que les déterminants génétiques associés à une réduction des taux de CRP sous rosuvastatine diffèrent totalement

des déterminants associés à une baisse du LDL. Cette dernière analyse suggère que les mécanismes à l'origine d'un effet anti-inflammatoire des statines puissent être différents [23].

Quoi qu'il en soit, ces remarques ont été interprétées très différemment de part et d'autre de l'Atlantique et, pour l'ESC, l'utilisation de la CRP pour stratifier le risque cardiovasculaire est toujours jugée prématurée [24].

Conclusion

De nombreux travaux ont démontré l'existence d'un lien entre les concentrations plasmatiques de CRP et le risque cardiovasculaire. Néanmoins, en l'état actuel des choses, le dosage de la CRP n'améliore – au mieux – qu'à la marge la stratification du risque vasculaire en prévention primaire. L'effet des statines semble indépendant des taux plasmatiques de CRP. Le suivi de patients porteurs de polymorphismes de gènes associés à des concentrations plasmatiques plus importantes de CRP

ne plaide pas pour un rôle pro-athérotrombotique direct de la CRP.

Aussi, pour l'ESC, l'utilisation de la CRP pour stratifier le risque cardiovasculaire est-elle jugée prématurée en prévention primaire. Néanmoins, dans les suites d'une angioplastie coronaire, l'association d'un état inflammatoire et d'une inhibition insuffisante des fonctions plaquettaires par les thiénopyridines constitue une situation à risque thrombotique extrêmement élevé.

Bibliographie

1. KHOT UN, KHOT MB, BAJZER CT *et al.* Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*, 2003;290:898-904.
2. WANG TJ. Assessing the role of circulating, genetic, and imaging biomarkers in cardiovascular risk prediction. *Circulation*, 2011;123:551-565.
3. NORJA S, NUUTILA L, KARHUNEN PJ *et al.* C-reactive protein in vulnerable coronary plaques. *J Clin Pathol*, 2007;60:545-548.
4. INOUE T, KATO T, UCHIDA T *et al.* Local release of C-reactive protein from vulnerable plaque or coronary arterial wall injured by stenting. *J Am Coll Cardiol*, 2005;46:239-245.
5. MAIER W, ALTWEGG LA, CORTI R *et al.* Inflammatory markers at the site of ruptured plaque in acute myocardial infarction: locally increased interleukin-6 and serum amyloid A but decreased C-reactive protein. *Circulation*, 2005;111:1355-1361.
6. FUJII H, LI SH, SZMITKO PE *et al.* C-reactive protein alters antioxidant defenses and promotes apoptosis in endothelial progenitor cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006;26:2476-2482.
7. VAN DEN BERG CW, TAYLOR KE, LANG D. C-reactive protein-induced in vitro vasorelaxation is an artefact caused by the presence of sodium azide in commercial preparations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004;24:e168-171.
8. PEPYS MB, HAWKINS PN, KAHAN MC *et al.* Proinflammatory effects of bacterial recombinant human C-reactive protein are caused by contamination with bacterial products, not by C-reactive protein itself. *Circ Res*, 2005;97:e97-103.
9. KAPTOGE S, DI ANGELANTONIO E, LOWE G *et al.* C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*, 2010;375:132-140.

10. TENNENT GA, HUTCHINSON WL, KAHAN MC *et al.* Transgenic human CRP is not pro-atherogenic, pro-atherothrombotic or pro-inflammatory in apoE^{-/-} mice. *Atherosclerosis*, 2008;196:248-255.

11. CASAS JP, SHAH T, COOPER J *et al.* Insight into the nature of the CRP-coronary event association using Mendelian randomization. *Int J Epidemiol*, 2006;35:922-931.

12. ZACHO J, TYBJAERG-HANSEN A, JENSEN JS *et al.* Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N Engl J Med*, 2008;359:1897-1908.

13. BUCKLEY DI, FU R, FREEMAN M *et al.* C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2009;151:483-495.

14. SHAH T, CASAS JP, COOPER JA *et al.* Critical appraisal of CRP measurement for the prediction of coronary heart disease events: new data and systematic review of 31 prospective cohorts. *Int J Epidemiol*, 2009;38:217-231.

15. MULLER K, AICHELE S, HERKOMMER M *et al.* Impact of inflammatory markers on platelet inhibition and cardiovascular outcome including stent thrombosis in patients with symptomatic coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 2010;213:256-262.

16. PARK DW, LEE SW, YUN SC *et al.* A point-of-care platelet function assay and C-reactive protein for prediction of major cardiovascular events after drug-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol*, 2011;58:2630-2639.

17. RIDKER PM, RIFAI N, CLEARFIELD M *et al.* Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med*, 2001;344:1959-1965.

18. HINGORANI AD, SOFAT R, MORRIS RW *et al.* Is it important to measure or reduce C-reactive protein in people at risk of cardiovascular disease? *Eur Heart J*, 2012;33:2258-2264.

19. SATTAR N, MURRAY HM, MCCONNACHIE A *et al.* C-reactive protein and prediction of coronary heart disease and global vascular events in the Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). *Circulation*, 2007;115:981-989.

20. JONATHAN E, DERRICK B, EMMA L *et al.* C-reactive protein concentration and the vascular benefits of statin therapy: an analysis of 20,536 patients in the Heart Protection Study. *Lancet*, 2011;377:469-476.

21. GREENLAND P, ALPERT JS, BELLER GA *et al.* 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2010;56:e50-e103.

22. GENEST J, MCPHERSON R, FROHLICH J *et al.* 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult - 2009 recommendations. *Can J Cardiol*, 2009;25:567-579.

23. CHU AY, GUILIANINI F, BARRATT BJ *et al.* Pharmacogenetic determinants of statin-induced reductions in C-reactive protein. *Circ Cardiovasc Genet*, 2012;5:58-65.

24. GRAHAM I, ATAR D, BORCH-JOHNSEN K *et al.* European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Atherosclerosis*, 2007;194:1-45.

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

ERRATUM

Dans le numéro 298 de janvier 2014, une erreur s'est glissée dans le tableau I de l'article de L. Boubritt en page 9 et dans le tableau I de l'article de G. Helft en page 14.

Cette erreur concerne **l'élimination rénale du rivaroxaban (Xarelto) qui est de 33 %** et non de 60 % comme nous l'avons indiqué.

Voici le tableau corrigé :

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Mécanisme d'action	Anti-IIa	Anti-Xa	Anti-Xa
Délai d'action	Immédiat	Immédiat	Immédiat
Pic (Cmax)	2-4 h	2-4 h	3-4 h
Élimination	Rénale à 80 %	Rénale à 33 % Hépatique et fécale	Rénale à 25 % Hépatique et fécale
Demi-vie d'élimination	12-17 h	7-11 h	10-14 h

TABEAU I : Paramètres pharmacologiques des NACOs.

Nous vous présentons toutes nos excuses.

Myocardites aiguës

RÉSUMÉ : Le terme “myocardite” signifie inflammation du muscle cardiaque avec, à l’examen histologique, un infiltrat de cellules inflammatoires et des signes de nécrose myocytaire. Le diagnostic de myocardite aiguë doit être évoqué chez un malade pour lequel sont apparus récemment des signes d’insuffisance cardiaque, en l’absence de maladie coronarienne ou valvulaire évolutive.

Une forme fulminante de la maladie – le plus souvent en rapport avec une infection par un virus à tropisme cardiaque tel le parvovirus B19, le virus herpès de type 6, les coxsackies et les adénovirus – doit être envisagée si les premiers signes cliniques sont apparus très récemment (quelques jours), faisant suite à un épisode pseudo-grippal.

Lorsqu’une forme fulminante de la maladie est suspectée, il faut rapidement prendre contact avec un centre médico-chirurgical ayant la capacité de mettre en place une ECMO, le plus souvent en ayant recours à une unité mobile d’assistance circulatoire, compte tenu des risques d’aggravation extrêmement rapide de la maladie et du pronostic péjoratif, si des défaillances viscérales ou un arrêt cardiaque surviennent avant la mise en place du dispositif.

Les années à venir permettront peut-être d’établir de nouvelles stratégies thérapeutiques spécifiques, agissant sur le système immunitaire en fonction de la phase de la maladie.



→ A. COMBES

Service de Réanimation médicale,
Hôpital Pitié-Salpêtrière,
PARIS.

Définition

Le terme “myocardite” signifie inflammation du muscle cardiaque avec, à l’examen histologique du myocarde, un infiltrat de cellules inflammatoires et des signes de nécrose myocytaire [1]. Le diagnostic de myocardite aiguë doit être évoqué chez un malade pour lequel sont apparus récemment des signes d’insuffisance cardiaque, en l’absence de maladie coronarienne ou valvulaire évolutive. Une forme fulminante de la maladie doit être envisagée si les premiers signes cliniques sont apparus très récemment (quelques jours), faisant suite le plus souvent à un épisode pseudo-grippal, et si l’on observe une évolution rapide vers le choc cardiogénique [2].

Étiologies – Épidémiologie

1. Étiologies

Les myocardites aiguës peuvent être secondaires à une atteinte cardiaque

infectieuse, toxique, allergique ou être associées à une maladie de système. Les étiologies infectieuses (bactérienne, virale, fongique ou parasitaire) sont les plus fréquentes. En Europe et aux États-Unis, ce sont les étiologies virales qui prédominent très largement. Si les virus du groupe coxsackie et les adénovirus étaient le plus fréquemment en cause jusqu’à la fin des années 1990, les études les plus récentes de fragments biopsiques révèlent que ce sont le parvovirus B19 et le virus herpès du groupe 6 et à un moindre degré le virus de l’hépatite C, le virus d’Epstein-Barr, le cytomégalovirus, le virus HIV et les virus grippaux qui sont maintenant le plus fréquemment en cause [1].

Parmi les atteintes toxiques, le plus souvent dose-dépendantes, il faut citer l’alcool, les catécholamines, la cocaïne, les anthracyclines, certains antirétroviraux (ddI, ddC, AZT) et des venins de serpent ou scorpions [1]. Les myocardites immuno-allergiques surviennent dans un contexte de fièvre avec hyperéosinophilie, signes cutanés et articulaires, sans relation avec la dose de

médicament ingéré. Les substances le plus souvent en cause sont les bêta-lactamines, les thiazidiques, les sulfonamides et les antidépresseurs tricycliques [1]. Certaines maladies de système peuvent s'accompagner de myocardite, par exemple les connectivites (périartérite noueuse, maladie de Wegener, dermato-polymyosite, lupus érythémateux disséminé) et tout particulièrement la sarcoïdose. On peut y associer les myocardites à cellules géantes, où une atteinte dysimmunitaire est parfois mise en évidence [1]. Enfin, la myocardite du péripartum est une entité particulière, combinant des désordres immunitaires liés et la grossesse à une possible atteinte virale [1].

2. Épidémiologie

Il est difficile d'estimer l'incidence réelle des myocardites. Les formes fulminantes sont exceptionnelles (5 à 10 cas par million d'habitants et par an), et leur incidence semble stable depuis plusieurs décennies [2]. En revanche, les progrès des techniques d'investigation moléculaire ont permis d'incriminer certains virus dans la genèse de myocardopathies dilatées d'apparence idiopathique, ou de complications survenant dans les suites d'une transplantation cardiaque [3]. Par ailleurs, les séries autopsiques évaluant les causes de décès de sujets jeunes, jusque-là en bonne santé, ont fréquemment mis en évidence des stigmates histologiques de myocardite. Ainsi, dans une très large série reprenant sur 25 ans tous les cas de mort subite pour une cohorte de plus de 6 millions de jeunes militaires américains âgés de 18 à 35 ans, plus de 10 % des 126 individus décédés présentaient une myocardite histologique [4].

Diagnostic clinique et biologique

1. Manifestations cliniques

Les signes cliniques de myocardite aiguë sont multiples et peu spécifiques.

Il faut évoquer de principe le diagnostic devant la découverte récente de signes d'insuffisance cardiaque ou de troubles du rythme supraventriculaire ou ventriculaire, en l'absence de pathologie coronarienne ou valvulaire. Un épisode pseudo-grippal survenu dans les jours précédant le diagnostic est fréquemment retrouvé en cas de myocardite fulminante. Lors du diagnostic, le patient peut présenter des douleurs thoraciques, pouvant être évocatrices de syndrome coronarien aigu, des arthralgies, de la fièvre ou une sensation de malaise général.

Les signes d'insuffisance cardiaque peuvent être discrets ou, au contraire, au premier plan, la maladie évoluant bruyamment en quelques heures vers un état de choc cardiogénique réfractaire en cas de myocardite fulminante. Parfois, le patient consulte pour des douleurs abdominales avec des perturbations importantes du bilan hépatique (en fait dues au foie de choc) et évoquant une hépatite fulminante. L'électrocardiogramme peut montrer des troubles du rythme à tous les étages, des troubles de conduction intraventriculaire ou auriculo-ventriculaire. Parfois, il existe des troubles systématisés de la repolarisation, compatibles avec le diagnostic d'infarctus du myocarde et conduisant à discuter une revascularisation en urgence.

2. Bilan biologique usuel

Le taux sérique des enzymes cardiaques, en particulier le troponine Ic, est fréquemment augmenté, et ce proportionnellement à la sévérité de la maladie [5]. On observe parfois une hyperleucocytose (ou une leucopénie), une hyperéosinophilie (évatrice de myocardite immuno-allergique), une élévation des taux sériques de CRP et de la vitesse de sédimentation des hématies. Dans un contexte clinique évocateur, il faut pratiquer un bilan biologique des maladies inflammatoires ou systémiques pouvant se compliquer de myocardite (collagénoses, sarcoïdose). Enfin, en cas de choc

cardiogénique, il peut exister des stigmates biologiques de défaillance multiviscérale (cytolyse majeure, hyperlactatémie, insuffisance rénale aiguë, chute du TP et des facteurs de la coagulation).

Classification histologique et clinico-pathologique

Les Sociétés européennes et américaines de Cardiologie ont récemment publié des recommandations indiquant la réalisation d'une biopsie myocardique en cas d'insuffisance cardiaque aiguë évoluant depuis plus de 2 semaines, en présence de troubles récents du rythme ou de la conduction et/ou de suspicion de maladie spécifique (collagénose, immuno-allergie, sarcoïdose) [6]. La classification histologique de Dallas [7] permet alors une estimation de la sévérité de la myocardite en fonction de l'existence d'œdème, d'un infiltrat (plus de 14 cellules par mm²), de cellules inflammatoires (lymphocytes le plus souvent, parfois macrophages, éosinophiles, cellules géantes) et de plages de nécrose myocytaire. La présence de ces trois éléments définit la myocardite active, alors que, s'il n'existe qu'un infiltrat inflammatoire, on parle de myocardite *borderline*. La réalisation d'une biopsie myocardique s'avère particulièrement utile dans le bilan de cardiomyopathie inexplicée par les examens cardiologiques usuels. Ainsi, l'examen a pu établir un diagnostic de certitude dans 75 % des cas dans une série de 845 patients. Cependant, la sensibilité et la spécificité de l'examen sont limitées par le caractère souvent focal et sous-endocardique des lésions histologiques spécifiques [8]. De plus, l'importance de l'atteinte histologique n'était pas liée au pronostic dans l'une des plus importantes séries publiées à ce jour [2].

Une classification clinique, décrivant quatre tableaux de sévérité initiale décroissante a également été proposée : forme fulminante (évoluant très rapidement vers le choc cardiogénique chez un

REVUES GÉNÉRALES

Inflammation

sujet jusque-là indemne de toute pathologie), forme aiguë, forme chronique active et forme chronique persistante [9]. Cette classification a également un intérêt pronostic [2].

Imagerie dans les myocardites aiguës

1. Échocardiographie

Des différences importantes ont été observées entre les patients présentant une forme fulminante et ceux présentant une forme aiguë de la maladie [10]. Ainsi, dans les formes fulminantes, il existe souvent au moment du diagnostic une hypertrophie des parois ventriculaires, alors que le ventricule conserve des dimensions normales. Au contraire, les formes aiguës ne montrent pas d'hypertrophie pariétale et les ventricules sont souvent dilatés de manière significative. Dans les 2 cas, il existe une altération marquée de la fonction systolique et diastolique du ventricule gauche, les formes fulminantes pouvant évoluer rapidement vers l'asystolie.

2. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM est probablement la technique la plus sensible pour le diagnostic de myocardite lorsque le contexte clinique est évocateur [11]. Elle permet de confirmer l'atteinte focale de la maladie, le plus souvent localisée à la paroi libre du ventricule gauche [8], l'atteinte associée de certains muscles squelettiques. Enfin, la réalisation de l'IRM avant la biopsie permet de diriger celle-ci vers les zones pathologiques et donc d'en améliorer considérablement le rendement diagnostique, histologique et virologique [8, 11].

Évolution – Pronostic

L'équipe de Baughman [2] a étudié l'évolution à long terme des patients ayant

présenté une myocardite aiguë en comparant les formes fulminantes et les formes aiguës. Sur une cohorte de 147 patients évalués, 132 avaient présenté une myocardite aiguë et 15 une myocardite fulminante. Le pronostic à long terme de la maladie était dans cette cohorte inversement proportionnel à la sévérité initiale de la maladie, les formes fulminantes présentant une survie indemne de transplantation cardiaque supérieure à 90 % à 10 ans contre moins de 45 % pour le groupe des myocardites aiguës.

Dans l'étude échographique menée par la même équipe, la récupération de la fonction systolique était très significativement supérieure dans le groupe des formes fulminantes [10]. Cependant, le pronostic des formes les plus sévères ayant bénéficié de la mise en place d'une assistance circulatoire semble un peu moins favorable, même si la récupération *ad integrum* de la fonction systolique est possible [5].

Dans une série récente de 41 malades ayant reçu une assistance circulatoire par ECMO ou système pneumatique biventriculaire Thoratec pour choc cardiogénique réfractaire lié à une myocardite fulminante, la survie en réanimation était de 68 %, et 10 % des patients avaient bénéficié d'une transplantation cardiaque en raison de l'absence de récupération de la fonction ventriculaire [5]. Dans cette étude, un score de SAPS2 > 56 et un taux de troponine Ic sérique $\geq 12 \mu\text{g/L}$ à l'admission en réanimation étaient des facteurs indépendants de décès précoce [5]. Enfin, des troubles de la fonction diastolique ont récemment été décrits chez des malades indemnes de dysfonction systolique, dans les années suivant un épisode de myocardite [12].

Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique initiale des patients souffrant de myocardite aiguë et présentant des signes d'insuf-

fisance cardiaque décompensée, voire de choc cardiogénique, est tout d'abord symptomatique, associant restriction hydrosodée, traitement déplétif par diurétiques de l'anse et catécholamines.

>>> Il faut éviter les médicaments inotropes négatifs (bêtabloquants, calcium-bloqueurs) pouvant très significativement aggraver l'état hémodynamique.

>>> Lorsque des signes de choc cardiogénique réfractaire apparaissent, il faut rapidement prendre contact avec un centre médico-chirurgical ayant la capacité de mettre en place une assistance circulatoire. L'ECMO est aujourd'hui l'assistance circulatoire de première ligne dans cette indication car, par rapport aux machines d'assistance biventriculaire pulsatile, cette technique est plus simple à mettre en œuvre, moins coûteuse et associée à une moindre fréquence de défaillances d'organes dans les suites de l'implantation [13, 14]. Si l'état du malade est jugé trop précaire pour qu'il soit déplacé sans assistance, il est préférable de recourir rapidement à une unité mobile d'assistance circulatoire pour mettre en place le système dans le service où est pris en charge le malade, puis de le transporter ensuite sous assistance vers le centre expert. Dans l'expérience récente de l'équipe médico-chirurgicale de la Pitié-Salpêtrière à Paris, 80 % des 41 patients ayant été hospitalisés pour prise en charge d'une myocardite fulminante ont bénéficié d'une ECMO mise en place par l'unité mobile d'assistance circulatoire, et la durée d'assistance a été en moyenne de 16 jours [5].

>>> Enfin, il est souhaitable de traiter les patients ayant guéri par inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs à l'angiotensine et/ou bêtabloquants pour quelques mois (ou plus si des signes d'insuffisance cardiaque persistent à distance). L'activité physique doit être réintroduite progressivement, et les sports comportant des efforts intenses proscrits pendant

POINTS FORTS

- ⇒ Une myocardite aiguë doit être évoquée chez un malade pour lequel sont apparus récemment des signes d'insuffisance cardiaque ou un tableau mimant un syndrome coronaire aigu en l'absence de maladie coronarienne ou valvulaire évolutive.
- ⇒ Les virus à tropisme cardiaque, (parvovirus B19, HHV6, coxsackies et adénovirus) sont le plus fréquemment en cause.
- ⇒ L'échocardiographie et l'IRM cardiaque sont les piliers du diagnostic. Une biopsie myocardique doit être réalisée si la maladie ne guérit pas rapidement.
- ⇒ Une évolution fulminante vers un choc cardiogénique réfractaire est possible et nécessite le transfert rapide vers un centre médico-chirurgical ayant la capacité de mettre en place une ECMO.

quelques mois. Une surveillance cardiologique et échocardiographique semble également souhaitable dans les mois et les années suivant la maladie.

>>> En revanche, toutes les thérapeutiques spécifiques (immunosuppresseurs, immunoglobulines intraveineuses, immunostimulants) n'ont pas apporté la preuve de leur efficacité à ce jour, en dehors des myocardites dans le cadre des maladies de système.

>>> Il faut enfin noter que la bromocriptine semble améliorer le pronostic des myocardites du post-partum [15].

Conclusion

Les dernières décennies ont permis de mieux caractériser les formes cliniques, histologiques et l'évolution des myocardites aiguës. Des avancées thérapeutiques majeures ont été possibles, en particulier grâce aux techniques avancées de réanimation cardiorespiratoire et de support hémodynamique (pharmacologique et par assistance circulatoire mécanique).

Lorsqu'une forme fulminante de la maladie est suspectée, il faut rapide-

ment prendre contact avec un centre médico-chirurgical ayant la capacité de mettre en place une ECMO, le plus souvent en ayant recours à une unité mobile d'assistance circulatoire, compte tenu des risques d'aggravation extrêmement rapide de la maladie et du pronostic péjoratif si des défaillances viscérales ou un arrêt cardiaque surviennent avant la mise en place du dispositif [14].

Enfin, les années qui viennent permettront peut-être d'établir de nouvelles stratégies thérapeutiques spécifiques, agissant sur le système immunitaire en fonction de la phase de la maladie.

Bibliographie

1. COOPER LT. Myocarditis. *N Engl J Med*, 2009;360:1526-1538.
2. BAUGHMAN KL, MCCARTHY RE, BOEHMER JP *et al*. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (non-fulminant) myocarditis. *N Engl J Med*, 2000;342:690-695.
3. DOUCHE-AOURIK F, BOURLET T, MOSNIER JF *et al*. Association between enterovirus endomyocardial infection and late severe cardiac events in some adult patients receiving heart transplants. *J Med Virol*, 2005;75:47-53.
4. ECKART RE, SCOVILLE SL, CAMPBELL CL *et al*. Sudden death in young adults: a 25-year review of autopsies in military recruits. *Ann Intern Med*, 2004;141:829-834.
5. MIRABEL M, LUYT CE, LEPRINCE P *et al*. Outcomes, Long-term Quality-of-Life and Psychological Assessment of Fulminant Myocarditis Patients Rescued by Mechanical Circulatory Support. *Crit Care Med*, 2011;39. In Press.
6. COOPER LT, BAUGHMAN KL, FELDMAN AM *et al*. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation*, 2007;116:2216-2233.
7. ARETZ HT, BILLINGHAM ME, EDWARDS WD *et al*. Myocarditis. A histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol*, 1987;1:3-14.
8. MAHRHOLDT H, GOEDECKE C, WAGNER A *et al*. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation*, 2004;109:1250-1258.
9. LIEBERMAN EB, HUTCHINS GM, HERSKOWITZ A *et al*. Clinicopathologic description of myocarditis. *J Am Coll Cardiol*, 1991;18:1617-1626.
10. FELKER GM, BOEHMER JP, HRUBAN RH *et al*. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol*, 2000;36:227-232.
11. FRIEDRICH MG, SECHTEM U, SCHULZ-MENGER J *et al*. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*, 2009 53:1475-1487.
12. ESCHER F, WESTERMANN D, GAUB R *et al*. Development of diastolic heart failure in a 6-year follow-up study in patients after acute myocarditis. *Heart*, 2010;97:709-714.
13. PAGES ON, AUBERT S, COMBES A *et al*. Paracorporeal pulsatile biventricular assist device versus extracorporeal membrane oxygenation-extracorporeal life support in adult fulminant myocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009;137:194-197.
14. COMBES A, LEPRINCE P, LUYT CE *et al*. Outcomes and long-term quality-of-life of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock. *Crit Care Med*, 2008;36:1404-1411.
15. SLIWA K, BLAUWET L, TIBAZARWA K *et al*. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study. *Circulation*, 2010;121:1465-1473.

Conflits d'intérêt: Investigateur principal de l'essai EOLIA, ECMO pour les SDRA sévères, avec un soutien de la société MAQUET.

Quel bilan après une mort subite du sportif récupérée ?

RÉSUMÉ : Le bilan cardiologique après une mort subite récupérée, survenue à l'occasion d'une activité sportive, doit bien sûr comprendre un volet étiologique. Mais, il est également indispensable de pratiquer à distance une réévaluation à l'effort afin de guider le patient dans sa reprise d'activité physique, bénéfique sur le plan cardiologique et psychologique.

Les enjeux médicaux et médico-légaux sont de taille et réclament une exhaustivité étiologique et une connaissance des sollicitations cardiovasculaires à l'effort les plus pertinentes possibles.



→ L. CHEVALIER

Unité Cardiologie du Sport,
Clinique du Sport,
BORDEAUX-MÉRIGNAC.

En 2012, Fabrice Muamba, joueur de Bolton, s'effondre en plein match devant les caméras. Pris en charge rapidement, il bénéficiera d'une réanimation efficace qui l'autorisera à sortir sur ses pieds du service de cardiologie 2 semaines plus tard. Sa carrière professionnelle est en revanche désormais derrière lui... Mais ces sportifs ressuscités représentent une minorité. En effet, les délais de prise en charge adéquate, souvent beaucoup trop longs, sont un premier obstacle essentiel à l'obtention d'un taux de survie satisfaisant. Malheureusement, la réactivité des témoins ne semble pas suffire, plusieurs publications dédiées au monde sportif ayant également souligné ces dernières années le très faible taux de survie (de l'ordre de 10 à 11 %) lors d'un accident survenant à l'occasion de la pratique sportive, même lorsque le délai de prise en charge avec massage et défibrillation était inférieur à 3 minutes [1,2,3].

Aussi, le sujet de cet article ne concerne que quelques centaines de sujets par an en France métropolitaine, avec néanmoins un contexte médical et médico-légal ultérieur très fort pour le sportif, son entourage et... son cardiologue.

Avant tout, il est bien sûr indispensable d'essayer de déterminer la cause de cet accident. Tous ces patients bénéficient évidemment d'une prise en charge hospitalière initiale.

[Dans le cas d'un SCA

Si les enzymes cardiaques n'ont pas une grande valeur diagnostique après des manœuvres de réanimation, le bilan coronarographique secondaire sera une étape obligatoire. Rappelons à ce sujet que le SCA est la cause numéro 1 des accidents liés à l'effort chez les hommes de plus de 35 ans, les hommes représentant plus de 90 % des victimes [4, 5]. Mais, il semble également plus fréquent que certains ne le pensent chez les sportifs de moins de 35 ans [6, 7]. La coronarographie permettra donc de faire le point sur le réseau coronaire. Si elle objective une lésion très sévère, un thrombus localisé et/ou une hypokinésie ventriculaire segmentaire, le bilan étiologique sera déjà certainement très avancé.

Néanmoins, la démarche étiologique doit intégrer quelques données supplémentaires dans le cas d'un patient sportif. En effet, un bilan de coagulation, la

recherche d'une thrombocytose, l'évaluation de l'agrégabilité plaquettaire sont des éléments indispensables pour gérer l'après. Gardons bien en tête le désir ultérieur, fort probable et légitime, de notre patient de reprendre une activité sportive. Or, cette dernière génère une ambiance pro-inflammatoire et proagrégante rebelle à nos thérapeutiques antiagrégantes [8, 9] prescrites au décours de l'accident coronarien et du *stenting*; *a fortiori* s'il existe une anomalie hémorhéologique sous-jacente. Il faudra également être très vigilant vis-à-vis du bilan lipidique et du sevrage tabagique, LDL et tabac étant les deux pourvoyeurs essentiels d'accident coronaire à l'effort [10].

[En l'absence de SCA

C'est évidemment dans ce cas de figure que l'enquête diagnostique devient plus complexe.

>>> **L'interrogatoire** à la recherche d'antécédents familiaux de mort subite, de cardiopathies identifiées ou de défibrillateurs sera précieuse. Il faudra bien sûr rechercher la notion d'un épisode infectieux dans la quinzaine précédente, la survenue de symptômes suspects avant-coureurs, les circonstances exactes de l'accident (effort, récupération, conditions climatiques, pics de pollution). Tous ces éléments peuvent être riches d'enseignements et orienter l'équipe médicale dans sa démarche, surtout en l'aidant à hiérarchiser les priorités en faveur de tel ou tel examen complémentaire.

>>> **L'examen clinique** reste incontournable mais rarement contributif. On retiendra essentiellement l'hypothèse d'un souffle de rétrécissement aortique serré susceptible de générer une mort subite à l'effort.

>>> **L'ECG de repos** est un temps essentiel. Cet examen, si simple à réaliser et de coût si modeste, est une mine potentielle

de renseignements : il est en effet susceptible de révéler une voie accessoire, un syndrome de Brugada, une cardiopathie hypertrophique, une dysplasie du ventricule droit, un QT long ou un QT court.

>>> **L'échocardiographie** est tout aussi essentielle, pouvant mettre en évidence des épaisseurs pariétales suspectes au vu de la charge d'entraînement et du sport pratiqué, des diamètres cavitaires anormaux, notamment au niveau ventriculaire droit comme gauche mais également un épanchement péricardique. Dans le domaine de la cardiologie du sport, les critères morphologiques restent dotés d'une plus grande puissance diagnostique que les outils fonctionnels de type Doppler tissulaire ou *strain*. Encore faut-il les interpréter en connaissance de cause, c'est-à-dire en maîtrisant les caractéristiques échocardiographiques du cœur d'athlète.

>>> Les examens destinés à évaluer le sujet en conditions catécholergiques seront évidemment indispensables mais à réaliser en milieu sécurisé dans un premier temps. Le holter ECG incluant une période d'effort "*on the field*" ne sera donc pas retenu en première intention dans le bilan étiologique. Selon les cas de figure, **l'épreuve d'effort maximale et démaquillée, l'échocardiographie d'effort** et non à la dobutamine et le **test de stimulation à l'isoprénaline** pourront être effectués afin d'essayer de reproduire l'éventuelle gâchette responsable de l'accident mais également d'apprécier le risque d'une éventuelle récurrence. Notons bien – pour les sportifs de type coureurs, triathlètes ou sports collectifs – l'intérêt du test sur tapis afin d'obtenir une sollicitation cardiaque maximale avec une fréquence cardiaque qui devra atteindre au minimum 95 % de la FMT.

>>> **L'IRM myocardique** sera d'un apport très important dans le cas d'une myopéricardite, redressant parfois à elle seule le diagnostic. Elle reste aussi un examen très important dans le cadre

du diagnostic de MCH, notamment dans ses formes apicales. En revanche, la technique ne semble pas encore très discriminante vis-à-vis de la dysplasie ventriculaire droite, en particulier dans les formes débutantes.

>>> **Le coroscanner** est précieux à la recherche d'une anomalie de trajet coronaire qui aurait déjà pu être suspectée lors de la coronarographie initiale mais également devant une ischémie déclenchée à l'effort, ou lors de l'examen échocardiographique.

>>> Enfin, **l'enquête génétique**, susceptible d'apporter des renseignements intéressants, demeure pour l'instant une aide modeste pour le thérapeute. Le délai pour obtenir une réponse impose au praticien de prendre des décisions sans connaître les résultats des tests. Même en cas de réponse positive pour une cardiopathie donnée, la corrélation entre la positivité du test et le degré d'activité physique à préconiser est tellement floue qu'elle n'a pas de retombée pratique franche, sachant qu'un sportif avec antécédent de mort subite récupérée se verra interdit de toute pratique en compétition, sauf dans le cas d'une cause virale transitoire.

[Conclusion

Au total, le bilan étiologique d'une mort subite survenue à l'effort et récupérée demande une grande exhaustivité, surtout si le patient manifeste à court ou moyen terme le désir de reprendre une activité physique.

Le cas du SCA ne présente pas de difficultés au niveau étiologique mais beaucoup plus dans le suivi avec essentiellement la gestion des stents, en particulier des prothèses actives.

Les autres causes sont parfois plus délicates à mettre en évidence, notamment les formes peu étendues

REVUES GÉNÉRALES

Cœur et sport

de DAVD, les anomalies du QT fluctuantes d'un ECG à l'autre et le cas rare mais difficile des tachycardies ventriculaires catécholergiques.

Bibliographie

1. CORIS EE, MILLER E, SAHEBZAMANI F. Sudden cardiac death in division I collegiate athletics: analysis of automated external defibrillator utilization in National Collegiate Athletic Association division I athletic programs. *Clin J Sport Med*, 2005.
2. DREZNER JA, ROGERS KJ. Sudden cardiac arrest in intercollegiate athletes: detailed analysis and outcomes of resuscitation in nine cases. *Heart Rhythm*, 2006;3:755-759.
3. DREZNER JA, CHUN JS, HARMON KG *et al*. Survival trends in the US following exercise-related sudden cardiac arrest in the youth: 2000-2006. *Heart Rhythm*, 2008.
4. CHEVALIER L, HAJJAR M, DOUARD H *et al*. Sports related acute cardiovascular events in general population: a French regional prospective study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2009;16:365-370.
5. MARJON E, TAFFLET M, CELERMAJER DS *et al*. Sports-related sudden death in the general population. *Circulation*, 2011;124: 672-681.

POINTS FORTS

- ↳ Le bilan étiologique doit être exhaustif, de par son importance médicale mais également médico-légale en cas de reprise du sport à distance.
- ↳ Les étiologies extracoronariennes sont parfois difficiles à mettre en évidence.
- ↳ Le contexte familial peut être précieux, tant en termes d'antécédents que de résultats d'examens cardiologiques chez les parents au sens large.
- ↳ Guider le ressuscité dans sa reprise du sport demande des examens complémentaires appropriés et une connaissance poussée des sollicitations cardiovasculaires propres à chaque activité sportive.

6. RASCHKA C, PARZELLER M, KIND M. Organ pathology causing sudden death in athletes. International study of autopsies (Germany, Austria, Switzerland). *Med Klin*, 1999;94:473-477.
7. SOLBERG EE, GJERTSEN F, HAUGSTAD E *et al*. Sudden death in sports among young adults in Norway. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2010;17:337-341.
8. LI N, WALLEN H, HJEMDAHL P. Evidence of prothrombotic effects of exercise and limited protection by aspirin. *Circulation*, 1999;100:1374-1379.

9. PERNEBY C *et al*. Prothrombotic responses to exercise are little influenced by clopidogrel treatment. *Thrombosis Research*, 2004;114: 235-243.
10. BURKE AP, FARE A, MALCOM GT *et al*. Plaque rupture and sudden death related to exertion in men with coronary artery disease. *JAMA*, 1999;281:921-926.

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

Nouvelles indications pour Eliquis

Eliquis (apixaban) est un anticoagulant oral, inhibiteur direct du facteur Xa. La nouvelle indication fait suite à une première AMM européenne datant de mai 2011, dans la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.

Eliquis 5 mg est désormais indiqué dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que: antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire, âge ≥ 75 ans, hypertension artérielle, diabète, insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA \geq II).

La dose recommandée est de deux prises orales quotidiennes de 5 mg. En cas de diminution des doses, la dose recommandée est de 2,5 mg par voie orale deux fois par jour chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant au moins deux des caractéristiques suivantes : âge ≥ 80 ans, poids corporels ≤ 60 kg ou créatinine sérique $\geq 1,5$ mg/dL (133 micromoles/L).

Le Journal Officiel a publié le 31 décembre 2013 le prix d'Eliquis 5 mg: 72,21 euros TTC (boîte de 60 comprimés), son taux de remboursement est de 65 % et il est agréé aux collectivités.

REVUES GÉNÉRALES

Prévention cardiovasculaire

Folates, oméga-3 et prévention secondaire cardiovasculaire

RÉSUMÉ: Principal levier d'amélioration complémentaire du pronostic cardiovasculaire, les mesures diététiques ont un impact variable selon l'âge, le métabolisme, l'apport alimentaire et le terrain génétique de chaque patient, rendant difficile et aléatoire la mise en évidence d'une efficacité en termes de morbi-mortalité cardiovasculaire.

Les vitamines du groupe B, par leur impact sur le métabolisme de l'homocystéine, et les acides gras polyinsaturés riches en oméga-3, par leur efficacité potentielle antiagrégante, antiarythmique ainsi que par leur action sur les paramètres lipidiques, sont parmi les facteurs nutritionnels les plus susceptibles d'agir en tant que protecteurs neuro- et cardiovasculaires.

Les études d'intervention menées en prévention secondaire n'ont cependant pas mis en évidence le bénéfice escompté, en sus du traitement médicamenteux optimal.



→ **A. YANNOUSOS¹,
P. GALAN², S. HERCBERG^{2,3},
J. BLACHER¹**

¹ Centre de Diagnostic et de Thérapeutique, Hôpital Hôtel-Dieu, PARIS.

² UMR U557 Inserm, U1125 Inra, Cnam, Université Paris 13, CRNH IdF, BOBIGNY.

³ Département de Santé Publique, Hôpital Avicenne, BOBIGNY.

L'hypothèse nutritionnelle en prévention cardiovasculaire

1. Importance de la prise en charge diététique

Les nombreuses avancées en termes de stratégies médicamenteuses et la caractérisation de cibles thérapeutiques toujours plus précises ont permis une amélioration substantielle de la prise en charge cardiovasculaire aussi bien en prévention primaire que secondaire. Avec le changement d'habitudes alimentaires, l'excès d'apport calorique et la mauvaise qualité nutritionnelle de l'alimentation, les désordres métaboliques et l'obésité sont devenus des problèmes majeurs de santé publique et une part importante des événements cardiovasculaires, en particulier chez des patients jeunes, pourraient être prévenus par le changement de mode de vie.

L'étude "Seven Countries Study" mettait déjà l'accent dans les années 80 sur l'importance de la valeur qualitative de l'alimentation, en particulier sur la rela-

tion positive entre apport en acides gras saturés et mortalité toute cause et d'origine coronarienne. De nombreux travaux épidémiologiques ont depuis présenté le bénéfice du régime de type "méditerranéen" sur la mortalité cardiovasculaire, et des arguments physiopathologiques ont rendu compte de l'effet favorable de ce type d'alimentation aux propriétés antioxydantes, sur le taux de cholestérol, la résistance à l'insuline ou encore sur la dysfonction endothéliale [1]. Une récente méta-analyse d'études prospectives, évaluant en prévention primaire le lien entre adhérence au régime de type méditerranéen et santé, a mis en évidence une association significative entre ce régime alimentaire et la réduction de la mortalité totale, cardiovasculaire, de l'incidence et de la mortalité par cancer et de l'incidence de maladies neurodégénératives [2].

En prévention secondaire, aux côtés du traitement médicamenteux optimal, le bénéfice supplémentaire des mesures nutritionnelles est difficile à mettre en évidence malgré les nombreux arguments

REVUES GÉNÉRALES

Prévention cardiovasculaire

épidémiologiques concordants sur l'amélioration du contrôle tensionnel, du métabolisme glucidique et lipidique de telles mesures.

2. Bases scientifiques d'une supplémentation en folates

● Arguments physiopathologiques

Des taux élevés d'homocystéine plasmatique, acide aminé clé dans la synthèse de méthionine et de cystéine, ont été associés à une augmentation du risque cardiovasculaire [3]. Cette hypothèse a initialement été évoquée en 1969 suite à l'observation de décès prématurés d'origine vasculaire dans le cadre d'une homocystinurie homozygote associée à des taux élevés (plus de 10 fois la limite supérieure de la normale, > 100 µmol/L) d'homocystéine plasmatique. Les effets délétères vasculaires de l'hyperhomocystéinémie et la propension thrombotique peuvent s'expliquer par un état pro-inflammatoire entraînant stress oxydatif et dysfonction endothéliale [4].

L'augmentation de l'homocystéine plasmatique est plurifactorielle et mise à part les anomalies génétiques (intéressant également le gène de la méthylène-tetrahydrofolate réductase ou MTHFR), plusieurs états pathologiques ou carences vitaminiques peuvent en être la cause. Le métabolisme de l'homocystéine présente une voie exclusivement hépatique et deux voies vitamino-dépendantes où interviennent folates, vitamine B12 et vitamine B6 dont la carence peut être à l'origine d'une hyperhomocystéinémie modérée plasmatique. Une supplémentation en acide folique à 0,8 mg/j permet une réduction du taux d'homocystéinémie de 25 %, et l'association à une supplémentation en vitamine B12 entraîne une réduction de l'homocystéine plasmatique de 30 % [5].

● Arguments épidémiologiques

Bien que de nombreuses données observationnelles mettent en évidence une

relation entre hyperhomocystéinémie et risque d'infarctus du myocarde (IDM), d'accident vasculaire cérébral (AVC) [6] ou de maladie thromboembolique veineuse [7], une relation de cause à effet n'a pas pu être démontrée. Le rôle de ce marqueur en tant que facteur indépendant de risque cardiovasculaire reste controversé, limité par sa corrélation avec l'âge, le tabagisme actif, des paramètres inflammatoires tels que le fibrinogène ou la CRP et des états pathologiques eux-mêmes associés à une majoration de la morbi-mortalité cardiovasculaire tels que l'hypertension artérielle systolique ou l'insuffisance rénale [8]. Après ajustement, tous ces facteurs confondants réduisent la force de l'association entre hyperhomocystéinémie et risque cardiovasculaire.

De plus, à l'inverse des études incluant des patients à haut risque cardiovasculaire, l'hyperhomocystéinémie modérée ne semble pas être corrélée à une majoration significative du risque cardio ou cérébrovasculaire dans la population générale [9], suggérant que ce marqueur plasmatique pourrait être un épiphénomène de la maladie athéromateuse plutôt qu'un facteur de risque à part entière. Sa correction sous régime alimentaire spécifique associée à une supplémentation vitaminique ayant démontré un bénéfice vasculaire dans l'homocystinurie homozygote [10], l'hypothèse selon laquelle cette intervention aurait un effet protecteur cardiovasculaire chez des patients en prévention secondaire a été évoquée dans l'hyperhomocystéinémie modérée plasmatique.

3. Bases scientifiques d'une supplémentation en oméga-3

● Arguments physiopathologiques

Le rôle cardioprotecteur des acides gras polyinsaturés appartenant à la famille des oméga-3 a été suggéré de l'observation de populations esquimaudes dont la faible prévalence de maladies cardiovasculaires pouvait s'expliquer par leur

régime alimentaire naturellement riche en oméga-3, composé en majorité de poissons et mammifères marins de mers froides. Les acides gras polyinsaturés de la famille des oméga-3 regroupent l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA) d'origine animale provenant principalement des poissons et huile de poissons et l'acide α -linoléique d'origine végétale, précurseur des deux précédents. Les effets bénéfiques sur la fonction endothéliale, sur la pression artérielle et le profil lipidique ainsi que les effets antiarythmiques, antithrombotiques et anti-inflammatoires des oméga-3 ont été mis en avant pour rendre compte de leurs propriétés cardioprotectrices [11] et stabilisatrices de la plaque d'athérome [12].

● Arguments épidémiologiques

Une méta-analyse d'étude prospectives observationnelles a permis de mettre en évidence une relation dose-dépendante inverse significative entre consommation de poissons et mortalité coronarienne, insistant sur l'effet bénéfique au long cours d'une telle alimentation. Cette association n'est pas retrouvée pour les événements coronariens non fatals, suggérant plutôt l'effet bénéfique anti-arythmique des oméga-3.

Premiers essais d'intervention randomisés en prévention secondaire chez des patients coronariens, les études DART (*diet and reinfarction trial*) et de Lyon, ont testé, avec des résultats positifs, l'hypothèse qu'un régime de type méditerranéen enrichi en acides gras oméga-3, provenant respectivement de la consommation de poissons de mer froides ou d'origine végétale, sur la base de conseils diététiques, protégerait le cœur. Ces résultats très prometteurs, comme ceux issus d'études observationnelles où se mêlent de nombreux facteurs confondants, mettent en évidence le lien potentiel entre alimentation riche en oméga-3 et risque cardiovasculaire sans réelle relation de cause à effet démontrée de façon certaine. Cette relation causale ne peut être certaine que dans

le cadre d'essais d'intervention, avec des doses fixes de nutriments permettant des comparaisons entre les groupes d'études.

Études d'intervention en prévention secondaire cardiovasculaire

1. Folates

En 2001, les résultats d'une première étude d'intervention évaluant l'impact d'une réduction du taux d'homocystéine plasmatique sur le risque d'IDM et de mortalité cardiaque, suggéraient le bénéfice d'une supplémentation en acide folique et vitamine B12 [14]. Quelques années plus tard, l'étude NORVIT mettait en garde contre l'association acide folique et vitamine B6, à l'origine d'une augmentation du risque de récurrence ischémique chez des patients survivants d'IDM et une tendance à l'augmentation du nombre de cancers [15].

Publiés en 2010, les résultats d'une méta-analyse de 8 études randomisées contrôlées contre placebo, incluant plus de 37 000 patients en prévention secondaire ou à risque équivalent, n'ont pas mis en évidence de bénéfice d'une supplémentation en acide folique en termes de mortalité cardiovasculaire, de survenue d'événements coronariens ou cérébrovasculaires pendant une durée de suivi de 5 ans [16]. La supplémentation en acide folique comprenait des doses allant de 0,8 mg/j (recommandée) jusqu'à 5 mg/j, une étude ayant utilisé une dose très supérieure de 40 mg/j. La réduction des taux d'homocystéine plasmatique était en moyenne de 25 %, et malgré des différences en termes de dose administrée et de statut plasmatique en acide folique entre populations avant le début d'étude ainsi que les différences de pourcentage de réduction d'homocystéine plasmatique, aucun résultat statistiquement significatif n'a été mis en évidence pour les événements sus-cités ni en termes de mortalité toutes causes ni d'incidence de cancers.

Publiés la même année, les résultats de l'étude VITATOPS (supplémentation en acide folique, vitamine B6 et B12) se sont révélés également négatifs pour le critère primaire de récurrence ischémique cardio et cérébrovasculaire chez des patients en prévention secondaire post-AVC, mettant néanmoins en évidence pour le critère secondaire, une réduction significative de la mortalité cardiovasculaire [17].

Une nouvelle méta-analyse publiée cette année, regroupant 11 études d'intervention chez des patients à haut risque cardiovasculaire, insuffisants rénaux, rapporte également les résultats négatifs d'une supplémentation en folates en termes de prévention cardiovasculaire [18].

Parallèlement aux données d'études interventionnelles, la dernière méta-analyse en date étudiant le lien entre polymorphismes génétiques du gène MTHFR et maladie coronarienne n'a pas mis en évidence d'association significative entre hyperhomocystéinémie modérée et risque coronarien [19].

2. Oméga-3

Les résultats de l'étude GISSI-Prevenzione, incluant plus de 11 000 patients survivants d'un IDM, ont suggéré le bénéfice d'une supplémentation quotidienne en oméga-3 (1 g/j) pendant 3,5 ans en termes de mortalité toutes causes et cardiovasculaires, de récurrence d'IDM ou d'AVC [20]. Une réduction de mortalité toute cause de 28 % a été constatée après 4 mois de traitement, due à la réduction d'incidence de morts subites.

Chez une population d'insuffisants cardiaques symptomatiques (étude GISSI-HF), traités médicalement de façon optimale, la supplémentation par 1 g/j d'oméga-3 pendant 3,9 ans améliore le pronostic en termes de survie ou de délai avant hospitalisation pour cause cardiovasculaire [21].

De même, l'étude JELIS (*Japan EPA Lipid Intervention Study*) chez des patients avec dyslipidémie a mis en évidence le bénéfice de l'association statine + EPA (1,8 g/j) en termes de mortalité toutes causes et d'événements coronariens comparativement au traitement par statine seul dans la population d'étude en prévention secondaire [22].

Le bénéfice d'une supplémentation en oméga-3 dans les études GISSI et JELIS n'a cependant pas été retrouvé dans l'étude ALPHA OMEGA, multicentrique en double aveugle contre placebo chez des patients coronariens.

Malgré des données expérimentales présentant les effets anti-arythmiques des oméga-3, l'étude SOFA évaluant l'intérêt des oméga-3 sous forme d'huile de poisson (900 mg d'oméga-3/j) *versus* placebo dans la prévention des arythmies ventriculaires chez des patients porteurs d'un défibrillateur implantable, n'a pas mis en évidence de bénéfice en termes de rechute rythmique malgré une tendance pour la significativité chez des patients avec antécédent d'IDM [23]. Résultats également décevants pour l'étude P-OM3, interventionnelle randomisée contre placebo, chez des patients souffrant de fibrillation auriculaire paroxystique ou persistante, d'une supplémentation quotidienne par de fortes doses d'oméga-3 de synthèse (8 g/j pendant 7 jours, puis 4 g/j jusqu'à la 24^e semaine de fin d'étude) [24].

Des données plus contrastées ont été présentées à la suite d'une méta-analyse d'études d'intervention ne mettant pas en évidence de bénéfice en termes de mortalité toutes causes ou d'arythmies mais un effet positif d'une supplémentation en huile de poisson sur les décès de causes cardiaques [11] avec des preuves apparaissant plus robustes en prévention secondaire. Cet effet cardioprotecteur est supporté pour une alimentation enrichie en oméga-3 d'origine animale provenant de poissons ou d'huile de poissons et non pour l'acide α -linoléique [25].

REVUES GÉNÉRALES

Prévention cardiovasculaire

3. Folates + oméga-3

L'étude SU. FOL. OM3, multicentrique randomisée en double aveugle contrôlée, contre placebo, a analysé le bénéfice cardiovasculaire d'une supplémentation en folates (560 µg de 5-méthyltétrahydrofolate), vitamine B6 (3 mg) et B12 (20 µg) plus ou moins associée à une supplémentation en oméga-3 (600 mg d'EPA et DHA avec un ratio de 2/1) chez 2 500 patients en prévention secondaire cardio ou cérébrovasculaire pendant une durée moyenne de 4,7 ans [26]. Pour le critère primaire d'efficacité associant IDM non fatal, AVC et mortalité cardiovasculaire, les résultats n'ont pas mis en évidence de différence significative.

Concernant les critères secondaires de jugement, le groupe traité par vitamines B présentait une réduction significative des AVC mais avec une augmentation significative de la mortalité toutes causes (non spécifiquement liée à la mortalité par cancer). Une incidence accrue de cancer a été détectée chez les femmes traitées par vitamines B et oméga-3. Ces derniers résultats sont à interpréter avec prudence du fait du faible nombre d'événements et de la largeur de l'intervalle de confiance pour le risque relatif.

Vers des stratégies complémentaires non médicamenteuses de prévention secondaire cardiovasculaire ?

Les études interventionnelles de supplémentation vitaminique B et/ou en oméga-3 ne démontrent pas de façon certaine le bénéfice en prévention secondaire de cette stratégie chez des patients déjà traités médicalement de façon optimale. Les méta-analyses d'essais contrôlés de supplémentation en acide folique contre placebo et les études génétiques de randomisation mendélienne (évitant les facteurs confondants) s'accordent sur l'absence de bénéfice cardiovasculaire

d'une telle intervention. Pour les acides gras riches en oméga-3, les résultats des études d'intervention ne sont pas homogènes, et le bénéfice cardiovasculaire suggéré dans certaines d'entre elles n'est pas reproductible dans d'autres, mettant ainsi à mal un lien de causalité potentiel.

Cependant, plusieurs limites peuvent expliquer ces résultats décevants, telles que la mauvaise observance de la prise quotidienne d'un complément alimentaire (dont le bénéfice n'est pas perceptible dans l'immédiat contrairement à la thérapeutique médicamenteuse), l'hétérogénéité de l'intervention nutritionnelle (conseils diététiques ou compléments alimentaires), l'utilisation de différentes formulations d'huile de poisson (contenant de l'EPA ou du DHA, deux composés modulant différemment le fonctionnement des canaux ioniques, le dernier s'accumulant préférentiellement dans la membrane des cardiomyocytes) ou encore les fortes doses de compléments vitaminiques B utilisées dans certaines études interventionnelles pouvant présenter des effets contraires en majorant le risque cardiovasculaire [15].

Le peu d'événements cardiovasculaires du fait d'un traitement médicamenteux optimal chez des patients coronariens stables et la faible puissance statistique des études

peuvent également constituer une limite à la mise en évidence d'un effet bénéfique de la supplémentation. De plus, les patients inclus ne présentaient probablement pas tous de déficit en oméga-3 ou une hyperhomocystéinémie (> 13 µmol/L). Le moment où les compléments alimentaires interviennent dans la stratégie thérapeutique – en aigu ou plusieurs mois ou années après le premier événement – et la durée d'exposition à ces compléments alimentaires, peuvent également présenter un impact sur le pronostic cardiovasculaire.

Sur la base des résultats peu convaincants des études d'intervention utilisant des suppléments, les sociétés savantes maintiennent leurs recommandations pour une alimentation enrichie en oméga-3 en prévention primaire et secondaire [27, 28] (**tableau I**). Les résultats négatifs de méta-analyses de supplémentation en folates ainsi que ceux de l'étude SU. FOL. OM3 n'appuient pas l'utilisation en pratique clinique quotidienne de suppléments vitaminiques du groupe B, associés ou non à des oméga-3 en prévention secondaire cardiovasculaire.

Conclusion

De nombreux arguments épidémiologiques et physiopathologiques placent la stratégie nutritionnelle au cœur de la prise

Recommandations nutritionnelles et changement du mode de vie en prévention cardiovasculaire [27, 28]

Limitation des apports en acides gras saturés (< 10 % de l'apport énergétique) au profit des acides gras polyinsaturés.
Consommation de poissons au minimum deux fois par semaine (poisson gras au moins une fois par semaine).
Augmentation de la consommation de fibres (30-45 g/j) et micronutriments : 200 g de fruits (2 à 3 portions), 200 g de légumes (2 à 3 portions) et produits céréaliers).
Réduction des apports de cholestérol alimentaire.
Réduction de la consommation sodée < 5 g/j.
Diminution de la consommation d'alcool si trop élevée (20 g/j d'alcool pour les hommes et 10 g/j pour les femmes), sevrage tabagique, contrôle du poids, activité physique régulière (d'intensité modérée, 45 minutes trois fois par semaine).

TABLEAU I.

en charge de chaque individu, insistant sur l'importance d'une intervention nutritionnelle précoce, avant l'événement, et suivie sur le long cours. Une supplémentation vitaminique B et/ou en oméga-3 ne fait pas l'unanimité selon les résultats de morbi-mortalité cardiovasculaire des études d'intervention en prévention secondaire.

Cependant, ceux-ci ne doivent pas faire occulter les nombreuses interactions synergiques entre nutriments dans le cadre d'une alimentation "heart-healthy". Les résultats négatifs des études d'intervention en acide folique excluent le bénéfice d'une telle supplémentation en prévention secondaire.

Concernant les acides gras riches en oméga-3, plusieurs questions restent encore en suspens, le composé naturel, sa dose optimale ou sa formulation (DHA et EPA), les synergies avec d'autres nutriments et le moment du début de la supplémentation par rapport à la date de survenue de l'événement en prévention secondaire (durée d'exposition suffisante pour en percevoir les bénéfices) n'ont peut-être pas encore été élucidés.

POINTS FORTS

- ➔ Les recommandations nutritionnelles font partie intégrante de la prise en charge de tout patient à risque cardiovasculaire, quel que soit le niveau de risque, en prévention primaire et secondaire.
- ➔ Une augmentation même modérée de l'homocystéine plasmatique et de faibles apports en acides gras polyinsaturés de la famille des oméga-3 ont été associés, sur la base de données observationnelles, à une incidence accrue de maladies cardiovasculaires.
- ➔ L'hyperhomocystéinémie modérée plasmatique est d'origine multifactorielle, présentant des corrélations positives avec certains facteurs de risque cardiovasculaire. Une carence en vitamines du groupe B (folates, vitamine B6 et vitamine B12) peut en être la cause.
- ➔ Les résultats d'études interventionnelles de supplémentation vitaminique du groupe B ne mettent pas en évidence de bénéfice net cardiovasculaire, malgré une réduction significative des taux d'homocystéine plasmatique, suggérant que ce marqueur ne constitue pas un facteur de risque cardiovasculaire. Des compléments alimentaires en plus d'une alimentation enrichie de façon naturelle en vitamines du groupe B ne sont pas recommandés.
- ➔ Les résultats d'études interventionnelles de supplémentation en oméga-3 ne mettent pas en évidence de façon homogène un bénéfice cardiovasculaire en prévention secondaire. Une alimentation riche en oméga-3, de préférence provenant de poissons gras, reste cependant recommandée. Les compléments alimentaires ne doivent pas être prescrits à titre systématique.

Bibliographie

1. SERRA-MAJEM L, ROMAN B, ESTRUCH R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutr Rev*, 2006;64:S27-S47.
2. SOFI F, CESARI F, ABBATE R *et al*. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ*, 2008;337:a1344.
3. BOUSHEY CJ, BERESFORD SA, OMENN GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA*, 1995;274:1049-1057.
4. HAYDEN MR, TYAGI SC. Homocysteine and reactive oxygen species in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus and atherosclerosis: The pleiotropic effects of folate supplementation. *Nutr J*, 2004;3:4.
5. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Dose-dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: a meta-analysis of the randomized trials. *Am J Clin Nutr*, 2005;82:806-812.
6. MALINOW MR, BOSTOM AG, KRAUSS RM. Homocysteine, diet and cardiovascular diseases. A statement for healthcare professionals from the nutrition committee, American Heart Association. *Circulation*, 1999;99:178-182.
7. DEN HEIJER M, LEWINGTON S, CLARKE R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost*, 2005;3:292-299.
8. Homocystein Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: 6000 events in 30 observational studies. *JAMA*, 2002;288:2015-2022.
9. BLACHER J, CZERNICHOV S, HORRELLOU MH *et al*. Homocysteine, folic acid, group B vitamins and cardiovascular risk. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 2005;98:145-1452.
10. WILCKEN DE, WILCKEN B. The natural history of vascular disease in homocystinuria and the effects of treatment. *J Inherit Metab Dis*, 1997;20:295-300.
11. DARIO DI MINNO MN, TREMOLI E, TUFANO A *et al*. Exploring newer cardioprotective strategies: ω -3 fatty acids in perspective. *Thromb Haemost* 2010;104:664-680.
12. LEÓN H, SHIBATA MC, SIVAKUMARAN S *et al*. Effect of fish oil on arrhythmias and mortality: systematic review. *BMJ*, 2008;337:2931-2938.
13. HE K, SONG Y, DAVIGLUS ML *et al*. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation*, 2004;109:2705-2711.
14. TICE JA, ROSS E, COXSON PG, *et al*. Cost-effectiveness of vitamin therapy to lower plasma homocysteine levels for the prevention of coronary heart disease: effect of grain fortification and beyond. *JAMA*, 2001;286:936-943.
15. BONAA KH, NJOLSTAD I, UELAND PM, *et al*. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2006;354:1578-1588.
16. CLARKE R, HALSEY J, LEWINGTON S *et al*. B-Vitamin Treatment Trialists' Collaboration. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins

REVUES GÉNÉRALES

Prévention cardiovasculaire

- on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: Meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals. *Arch Intern Med*, 2010;170:1622-1631.
17. VITATOPS Trial Study Group. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 2010;9:855-865.
 18. JARDINE MJ, KANG A, ZOUNGAS S, *et al.* The effect of folic acid based homocysteine lowering on cardiovascular events in people with kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2012;344:e3533.
 19. CLARKE R, BENNETT DA, PARISH S, *et al.* Homocysteine and coronary heart disease: meta-analysis of MTHFR case-control studies, avoiding publication bias. *PLoS Med*, 2012;9:e1001177.
 20. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet*, 1999;354:447-455.
 21. TAVAZZI L, MAGGIONI AP, MARCHIOLI R, Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2008;372:1223-1230.
 22. MATSUZAKI M, YOKOYAMA M, SAITO Y, *et al.* JELIS Investigators. Incremental effects of eicosapentaenoic acid on cardiovascular events in statin-treated patients with coronary artery disease. *Circ J*, 2009;73:1283-1290.
 23. BROUWER IA, ZOCC PL, CAMM AJ, *et al.* Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia and death in patients with implantable cardioverter defibrillators: the Study on Omega-3 Fatty Acids and Ventricular Arrhythmia (SOFA) randomized trial. *JAMA*, 2006;295:2613-2619.
 24. KOWEY PR, REIFFEL JA, ELLENBOGEN KA *et al.* Efficacy and safety of prescription omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2010;304:2363-2372.
 25. WANG C, HARRIS WS, CHUNG M, *et al.* N-3 fatty acids from fish or fish oil supplements, but not alpha-linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary-and secondary- prevention studies: a systematic review. *Am J Clin Nutr*, 2006;84:5-17.
 26. GALAN P, KESSE-GUYOT E, CZERNICHOW S, *et al.*, for the SU.FOL.OM3 Collaborative Group. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ*, 2010;341:c6273.
 27. GRAHAM I, ATAR D, BORCH-JOHNSEN K, *et al.* European Society of Cardiology (ESC) Committee for Practice Guidelines (CPG). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart Journal*, 2007;28:2375-2414.
 28. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*, 2012;33:1635-1701.

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

Les cours de Réalités Cardiologiques

Retrouvez sur le site les 10 cours d'échographie publiés à ce jour :

- Prothèses valvulaires
- Evaluation du cœur droit
- Insuffisance tricuspide
- Rétrécissement mitral
- Rétrécissement aortique calcifié
- Insuffisance mitrale d'origine ischémique
- Insuffisance mitrale
- Insuffisance aortique
- Evaluation de la morphologie et de la fonction du ventricule gauche
- Evaluation des pressions de remplissage VG

Retrouvez ces cours sur www.realites-cardiologiques.com
Rubrique Formation/Les cours de Réalités Cardiologiques

Les pièges de l'HbA1c

RÉSUMÉ: Les dernières recommandations de l'ADA font état de l'utilisation de l'HbA1c comme moyen diagnostique du diabète ou d'altération glycémique. Le dosage de l'hémoglobine glyquée A1c est cependant sujet à de nombreuses erreurs. La variabilité interindividuelle du processus de glycation, la fréquence des situations cliniques (physiologiques ou pathologiques) qui faussent sa mesure ainsi que la possibilité d'interférence dans les méthodes de dosage pourraient limiter cette utilisation diagnostique à des populations caucasiennes sans pathologie associée. La connaissance de ces limites d'interprétation permet également de relativiser la mise en place des correspondances entre HbA1c et moyenne glycémique dont l'utilisation tend à se généraliser. Garder son sens critique et être averti des pièges éventuels de l'hémoglobine glyquée garantit au praticien l'acuité de son sens clinique et sa proximité vis-à-vis des besoins du patient.



→ **A. WOJTUSCISZYN**

Département d'Endocrinologie,
Diabète et Nutrition,
Institut de Recherche en Biothérapie,
Laboratoire de Thérapie Cellulaire du
Diabète, CHRU, MONTPELLIER.

Depuis les études cliniques d'envergure telles que le DCCT chez le patient diabétique de type 1 et l'UKPDS chez le diabétique de type 2, la relation entre hémoglobine glyquée A1c (HbA1c), contrôle glycémique et complications du diabète est établie. L'hémoglobine glyquée est ainsi devenue un paramètre essentiel pour le suivi du patient diabétique. Sa mesure est maintenant utilisée pour révéler le niveau de contrôle glycémique du patient durant les 2-3 mois précédant le prélèvement et estimer le risque de développement de complications, en particulier microvasculaires, à plus long terme [1, 2].

Utiliser l'HbA1c pour diagnostiquer un diabète ?

Depuis 2009 et le consensus émis par un comité d'experts internationaux, l'HbA1c a été proposée comme nouveau critère diagnostique de diabète si $\geq 6,5\%$ ou de dysglycémie à haut risque de survenue de diabète si comprise entre $6,0$ et $6,5\%$ [3]. L'ADA en 2010 a entériné ce nouveau critère diagnostique de diabète, mais a étendu la notion d'altération glycémique à une fourchette

plus large d'HbA1c (entre $5,7$ et $6,5\%$) [4]. Les autres critères de diagnostic de diabète (glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/L à deux reprises, et glycémie ≥ 2 g/L lors de l'HGPO) restent bien entendu valables.

Cette décision s'appuie principalement sur les résultats de l'étude DETECT actualisés très récemment [5]. Cette étude a montré que le risque de rétinopathie est quasiment nul lorsque l'HbA1c est en deçà de $6,0\%$, s'élève très progressivement pour des valeurs comprises entre $6,0$ et $6,5\%$ puis de façon très significative au-delà de $6,5\%$.

La mesure de l'HbA1c présente quelques avantages sur le dosage de la glycémie à jeun : son dosage est maintenant bien standardisé, il est sujet à moins de variabilité que la glycémie à jeun chez un même individu (moins de 2%), peut être réalisé à toute heure, est peu affecté par le stress ou d'autres facteurs extérieurs. Le dosage de la glycémie est plus variable (12 à 15% de variabilité chez un même individu) en fonction de l'horaire de prélèvement (même à jeun, en raison principalement de la production hépatique de glucose) et en raison de la glycolyse dans le tube de prélèvement.

REVUES GÉNÉRALES

Diabète

Nous verrons cependant que plusieurs éléments peuvent mettre en échec la précision et la valeur du dosage de l'HbA1c.

HbA1c et moyenne glycémique

Les nouvelles recommandations de l'ADA concernant l'utilisation de l'HbA1c s'accompagnent d'une proposition visant à utiliser la traduction de l'HbA1c en termes de moyenne glycémique (*eAG: estimated average glucose* ou *ADAG: A1c derived average glucose*). Le but est de permettre une meilleure compréhension du contrôle glycémique obtenu par les patients diabétiques eux-mêmes en utilisant un système mental qui leur est familier: la valeur de la glycémie. Ainsi, les patients pourront mieux comprendre le sens d'une valeur d'HbA1c à 9 % si on évoque qu'en moyenne la glycémie lors des trois derniers mois était de 2,12 g/L. Cependant, là aussi, la linéarité de la relation entre moyenne glycémique et HbA1c peut être mise à mal par divers facteurs.

Qu'est-ce que l'HbA1c? Comment la mesurer?

L'hémoglobine est formée de 2 dimères de globines. Chez la plupart des individus adultes, l'hémoglobine (Hb) A ($\alpha 2, \beta 2$) représente plus de 97 % de la totalité de l'hémoglobine. L'hémoglobine A2 ($\alpha 2, \delta 2$) représente 1,5 à 3 % de l'hémoglobine totale. L'hémoglobine fœtale F ($\alpha 2, \gamma 2$) est habituellement inférieure à 2 %. Cette proportion peut augmenter en cas de grossesse, d'anémie, de drépanocytose, de bêta-thalassémie ou dans certains cas de leucémie. Les composants de l'HbA peuvent être identifiés par leurs charges distinctes: parmi eux la fraction A1c représente 60 à 80 % des hémoglobines qui sont glyquées. La glycation protéique est une réaction lente, non enzymatique, qui consiste en la fixation de résidus glucosés sur la

partie N-terminale des protéines, ici les chaînes β de l'hémoglobine A. La formation d'hémoglobine glyquée est donc directement fonction du taux de glucose circulant dans le sang au contact des érythrocytes dont la durée de vie moyenne est de 120 jours. L'hémoglobine glyquée est ainsi un excellent marqueur de la glycémie moyenne durant les 120 jours précédant sa détermination.

Il existe plus de 30 méthodes de dosage différentes pour la mesure de l'hémoglobine glyquée. La qualité du dosage de l'HbA1c doit être théoriquement contrôlée par le laboratoire tous les jours. Il détermine lui-même l'intervalle de référence pour la normalité de ce test qui, idéalement, doit être compris entre 4 et 6 % pour les méthodes usuelles de dosage. La mesure par la chromatographie en phase liquide à haute pression (HPLC) a été retenue par les promoteurs des études DCCT et UKPDS comme la méthode de référence. Les résultats exprimés en pourcentage que nous utilisons encore actuellement sont d'ailleurs issus de ces études et d'un consensus NGSP/DCCT (*National Glycohemoglobin Standardisation Program*). En pratique, le dosage par HPLC reste actuellement le plus fiable en France même si les méthodes d'immunochimie, plus simples d'utilisation, sont fréquemment utilisées, en particulier par les laboratoires indépendants. Il reste cependant de nombreuses sources d'erreurs.

La méthode de référence pour le dosage de l'HbA1c récemment adoptée est celle de l'IFCC (*International Federation of Clinical Chemistry*). Elle repose sur un dosage en spectrométrie de masse, seulement disponible dans une quinzaine de laboratoires dans le monde et très chère. C'est une sorte d'"étalon standard" qui ne pourra pas être appliqué en pratique courante, mais qui permet de calibrer les dosages effectués par les différentes méthodes appliquées usuellement. L'expression

des résultats exprimés en mmol/L ne nous est pas familière mais les résultats habituellement exprimés en pourcentage sont maintenant convertis dans cette unité de référence.

Les différents paramètres qui faussent le dosage de l'HbA1c

1. les facteurs altérant la glycation de l'hémoglobine

La mesure de l'hémoglobine glyquée n'est cependant pas exactement le reflet de la moyenne glycémique des deux ou trois derniers mois: les taux plasmatiques de glucose les plus récents influencent plus fortement le taux d'HbA1c. Ainsi, les glycémies des 30 derniers jours avant son dosage sont responsables de 50 % de sa valeur, alors que les taux de glucose datant des 90 à 120 jours précédents ne sont responsables que de 10 % de sa valeur. Cela peut expliquer les variations des taux d'HbA1c parfois observées lors de l'amélioration ou de la détérioration rapide de l'équilibre glycémique d'un patient [6].

De plus, la vitesse même du processus de glycation est de plus propre à chaque individu: il existe ainsi des "glycateurs rapides" et des "glycateurs lents" qui, même s'ils ont la même glycémie moyenne, présenteront des taux différents d'HbA1c. Cette différence d'intensité de glycation peut s'observer en comparant les taux d'hémoglobine glyquée (reflet de la glycation intracellulaire) et la glycation des protéines extracellulaires, appelées fructosamine, dont plus de 80 % sont représentées par l'albumine. Ces deux entités sont en général étroitement liées: il existe cependant des situations où les valeurs d'HbA1c et de fructosamine diffèrent, révélant des processus de glycation distincts [7]. En fait, les études réalisées chez les jumeaux révèlent que 70 % des déterminants interindividuels des va-

leurs d'HbA1c sont d'origine génétique : parmi eux, la perméabilité de la membrane érythrocytaire au glucose et le pH ainsi que le niveau de 2,3-diphosphoglycérate au sein de l'érythrocyte dont le rôle est primordial dans le processus de glycation [8].

La glycation, initialement décrite comme un processus lent et irréversible, peut être plus labile. L'exposition de globules rouges à des concentrations très élevées de glucose pendant 6 à 12 heures peut en augmenter la valeur de façon transitoire mais très significative : c'est le concept d'hémoglobine glyquée labile, nouvelle source d'erreurs dans les dosages d'HbA1c. L'incubation des globules rouges en solution saline (pour "laver" cette fraction labile) est donc recommandée avant le dosage de l'HbA1c. Le processus de déglycation, encore peu décrit, peut également intervenir.

2. Les limites dues au turn over de l'hémoglobine

En dehors de toute situation pathologique, la durée de vie et l'âge moyen des globules rouges peuvent être des facteurs confondants dans la mesure de l'HbA1c. Les "jeunes" érythrocytes sont moins chargés en hémoglobine glyquée que les "vieux", car moins longuement exposés au glucose circulant. On admet que la durée de vie des globules rouges est d'environ 120 jours et que l'âge moyen des globules est de 50 jours environ. La durée de vie des érythrocytes oscille cependant chez les individus entre 38 et 60 jours, avec des durées d'exposition au glucose sanguin variables et des valeurs d'HbA1c pos-

siblement différentes pour une même glycémie moyenne (**tableau I**, [7])

L'ethnie est un facteur de variabilité important des valeurs d'HbA1c. Dans l'étude DPP chez les patients souffrant d'intolérance au glucose mais non diabétiques, l'HbA1c différait de façon significative entre Caucasiens (5,78 %) et Afro-Américains (6,18 %) [9]. Une étude récente a montré la possible surestimation des diagnostics de diabète chez 1,8 % de la population noire-américaine (contre 0,3 % de surestimation chez les "Blancs" non hispaniques) selon les critères récemment entérinés par l'ADA [10].

La grossesse est un autre exemple physiologique de perturbation du dosage de l'HbA1c : son niveau baisse lors du second trimestre pour réaugmenter lors du troisième trimestre. Ces variations sont dues à l'hémodilution, aux perturbations hormonales entraînant des fluctuations glycémiques plus rapides, et à une modification de la durée de vie des érythrocytes.

Les conditions pathologiques qui influencent la durée de vie des érythrocytes peuvent fausser les mesures d'hémoglobine glyquée : une anémie hémolytique, une hémorragie aiguë, par exemple, peuvent être la cause de dosages anormalement bas. L'anémie ferriprive aurait plutôt tendance à majorer les résultats des dosages d'HbA1c par un mécanisme non encore totalement élucidé. La présence de réticulocytes, nouveaux érythrocytes dont l'hémoglobine n'a pas encore été glyquée, après le traitement d'une anémie par fer, érythropoïétine ou vitamine B12, peut sous-estimer la valeur de l'HbA1c.

En revanche, les patients splénectomisés présentent des taux plus élevés d'HbA1c en raison de la durée de vie plus longue de leurs érythrocytes [11].

3. La présence d'hémoglobine anormale

Les hémoglobinopathies peuvent également être source d'erreurs de dosage. La présence d'une hémoglobine fœtale (HbF co-éluant avec l'HbA1bAHH) peut majorer le dosage de l'HbA1c tandis que les hémoglobines S (drépanocytose) et C (co-éluant avec l'HbA) vont sous-estimer sa valeur. Ces deux derniers variants sont plus fréquemment présents dans les populations d'origine africaine. Les populations noires sont donc plus sujettes à ce type d'anomalies et peuvent par ce biais présenter plus souvent des valeurs faussées d'HbA1c. Pour la méthode HPLC, la vérification manuelle des chromatogrammes permet de visualiser la présence d'une hémoglobine anormale, donc d'une probable interférence.

4. les autres conditions pathologiques qui peuvent influencer le dosage de l'HbA1c

Les vitamines C et E, qui protégeraient de la glycation protéique, pourraient aussi altérer la précision des mesures. Les modifications du pH sanguin peuvent également altérer ce processus. Des facteurs extrinsèques, comme une intoxication alcoolique ou opiacée, ou une prise chronique d'acide salicylique, peuvent également entraîner des variations des taux d'HbA1c en modifiant la charge de l'hémoglobine.

D'autres médicaments comme la dapsonne (utilisée comme anti-lépreux et immunomodulateur, et qui peut entraîner des hémolyses), certains anti-rétroviraux (ribavirine et interféron), ou même peut-être les glitazones – en raison de l'hémodilution qu'elles peuvent entraîner – peuvent engendrer une sous-estimation de la valeur d'HbA1c.

Sujet	HbA1c (%)	MG (g/L)	Âge moyen des GR (jours)	Risque apparent	HbA1c corrigée
1	7,8	1,50	56	Élevé	7,0
2	7,0	1,50	50	Augmenté	7,0
3	6,0	1,50	44	Normal	7,0

TABLEAU I : Variations des valeurs d'HbA1c pour une même moyenne glycémique en fonction de l'âge moyen des érythrocytes. D'après Cohen [7]. MG : moyenne glycémique, GR : globules rouges.

REVUES GÉNÉRALES

Diabète

Des interférences peuvent également être observées, en fonction de la méthode de dosage choisie, si le patient présente une hypertriglycéridémie ou d'une hyperbilirubinémie. La méthode par HPLC, est moins sujette à ce type d'influence.

D'autres situations pathologiques complexes, potentiellement associées au diabète, peuvent fausser la mesure de l'HbA1c. C'est le cas de l'insuffisance rénale qui peut par différents mécanismes – acidose, anémie par carence en EPO, modification de la durée de vie des érythrocytes ou présence d'hémoglobine carbamylée – altérer sa mesure. Le cas particulier de la présence d'hémoglobine carbamylée doit être souligné: il peut mettre en défaut la méthode HPLC si un examen méticuleux des tracés n'est pas effectué. Cette carbamylation ne semble pas proportionnelle à l'urémie des patients.

C'est également le cas du patient présentant une pathologie hépatique chronique, même sans cirrhose ou splénomégalie, chez qui les va-leurs d'HbA1c seront basses et pour lesquelles l'examen du carnet d'auto-surveillance permet de rétablir la juste vision clinique du contrôle glycémique. Le mécanisme de cette sous-estimation reste encore obscur.

L'alcoolisme peut avoir plusieurs conséquences sur le dosage de l'HbA1c: une surestimation due à la suppression érythropoïétique ou à la formation d'acétaldéhyde, une sous-estimation en cas d'hypertriglycéridémie ou de pathologie hépatique associée [11].

Les limites de la relation "moyenne glycémique/HbA1c"

Bien entendu, toutes les limites du dosage de l'HbA1c évoquées ci-dessus sont également responsables d'anomalies de la corrélation "moyenne glycémique/HbA1c".

La traduction de valeur d'HbA1c en moyenne glycémique repose princi-

POINTS FORTS

- ↳ L'hémoglobine A1c représente la glycation d'un secteur intracellulaire bien particulier et potentiellement différent du volume total de distribution du glucose: celui des globules rouges.
- ↳ Tous les facteurs (génétiques, environnementaux ou pathologiques) influençant les processus de glycation, déglycation, la durée de vie des érythrocytes, la perméabilité membranaire du glucose [...] en modifient potentiellement la valeur.
- ↳ Les méthodes actuelles de dosage peuvent être mises en défaut par certaines situations cliniques.
- ↳ L'HbA1c ne peut être utilisée à visée diagnostique qu'en restant vigilant sur l'existence potentielle de tous ces facteurs.
- ↳ L'adoption d'un étalon international peu influencé par ces causes externes peut mieux être comprise à la lumière de ces considérations.
- ↳ Les situations qui surestiment le dosage de l'HbA1c:
 - hypertriglycéridémie,
 - insuffisance rénale/hyperurémie (Hb carbamylée),
 - déficit en fer, vitamine b12, folates,
 - splénectomie,
 - abus d'opiacés, d'alcool ou d'acide acétylsalicylique,
 - hyperbilirubinémie,
 - présence d'hémoglobine fœtale (Hbf),
 - ethnie (Africain/Africain-Américain).
- ↳ Les situations qui sous-estiment le dosage de l'HbA1c:
 - vitamines C et E,
 - maladie hépatique chronique,
 - hémodialyse,
 - hémolyse,
 - transfusion sanguine,
 - présence d'HbS et C,
 - splénomégalie,
 - médicaments: dapsone, antiviraux, interféron, fer, EPO...
 - grossesse.

palement sur des données du DCCT [6], puis sur celles de l'étude ADAG [12]. Dans la population homogène du DCCT (patients diabétiques de type 1 caucasiens), la corrélation entre moyenne glycémique et HbA1c était excellente ($r: 0,82$), avec tout de même un degré de variabilité important selon les individus: ainsi, pour une même va-leur glycémique moyenne de 1,80 g/L, les valeurs d'HbA1c

pouvaient s'étaler entre 6 et 11 %. L'ADAG study group a inclus environ 500 sujets adultes non diabétiques et diabétiques de type 1 ou 2, dont 15 % étaient d'origine africaine. Les corrélations moyennes glycémiques/HbA1c ont été construites grâce aux recueils d'auto-surveillance glycémiques et par la pose de dispositifs de mesure continue du glucose. Le *design* de cette étude, donnant la référence actuelle du

A1c (%)	g/L	mmol/L
5	0,97 [0,76-1,20]	5,4 [4,2-6,7]
6	1,26 [1,00-1,52]	7,0 [5,0-8,5]
7	1,54 [1,23-1,85]	8,6 [6,8-10,3]
8	1,83 [1,47-2,17]	10,2 [8,1-12,1]
9	2,12 [1,70-2,49]	11,8 [9,4-13,9]
10	2,40 [1,93-2,82]	13,4 [10,7-15,7]
11	2,69 [2,17-3,14]	14,9 [12,0-17,5]
12	2,98 [2,40-3,47]	16,5 [13,3-19,3]

TABLEAU II : Moyennes glycémiées estimées à partir des valeurs d'HbA1c. D'après Nathan [12].

rapport moyenne glycémiée/HbA1c (*tableau II*), a pourtant demandé l'exclusion de près de 25 % des patients en raison de la présence d'une anémie, d'une grossesse, d'une hémoglobinopathie, de traitement interférant avec le dosage de l'HbA1c ou encore en raison d'une variabilité glycémiée trop importante. Malgré ces restrictions, 10 % d'entre eux ne respectent pas ces critères de corrélation, probablement en raison de leur capacité de glycation ou de pénétration du glucose au sein des érythrocytes. D'autre part, les intervalles de confiance donnés restent très larges, laissant une marge d'erreur d'interprétation importante (*tableau II*).

Cette étude montre par ailleurs que cette corrélation tend à différer en fonction de l'origine ethnique du patient : là encore, les patients d'origine africaine ont une moyenne glycémiée plus basse que les Caucasiens pour une valeur d'HbA1c identique. L'âge des patients semble également intervenir : l'étude DirecNet, réalisée chez l'enfant, a donné d'autres correspondances entre HbA1c et glycémiée moyenne que l'étude ADAG [13].

Enfin, dans les données DCCT, à HbA1c égale, une différence significative en termes de moyenne glycémiée était observée entre le groupe traité intensivement et le groupe traité de façon conventionnelle suggérant l'intervention du contrôle glycémiée et sa stabilité dans le processus de glycation [14].

Significativité clinique de l'HbA1c ou de la moyenne glycémiée

Il reste à évoquer les limites de la qualification d'un contrôle glycémiée par une valeur moyenne, qu'elle soit moyenne glycémiée mesurée, calculée ou HbA1c. En effet, le degré de variabilité des glycémiées apparaît comme un paramètre de contrôle glycémiée à part entière [15]. La répétition des hypoglycémiées va fausser directement la mesure de l'HbA1c, qui peut être dans les valeurs recommandées chez un patient dont les valeurs glycémiées oscillent entre 0,4 g/L et 3,0 g/L. Fonder l'ensemble du suivi diabétologique sur une valeur figée reflétant la moyenne glycémiée des derniers mois peut faire oublier la pertinence d'une prise en charge globale du patient, avec bien entendu la prise en compte des risques encourus et de sa qualité de vie.

Bibliographie

1. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*, 1993;329: 977-986.
2. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 1998;352:837-853.
3. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*, 2009;32: 1327-1334.
4. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 33 Suppl 1:S62-69.
5. COLAGIURI S, LEE CM, WONG TY *et al*. K. Glycemic thresholds for diabetes-specific retinopathy: implications for diagnostic criteria for diabetes. *Diabetes Care*, 2011; 34:145-150.
6. ROHLFING CL, WIEDMEYER HM, LITTLE RR *et al*. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*, 2002;25:275-278.
7. COHEN RM, SMITH EP. Frequency of HbA1c discordance in estimating blood glucose control. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2008;11: 512-517.
8. SNIEDER H, SAWTELL PA, ROSS L *et al*. HbA (1c) levels are genetically determined even in type 1 diabetes: evidence from healthy and diabetic twins. *Diabetes*, 2001;50:2858-2863.
9. HERMAN WH, MA Y, UWAIFO G *et al*. Differences in A1C by race and ethnicity among patients with impaired glucose tolerance in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*, 2007;30:2453-2457.
10. OLSON DE, RHEE MK, HERRICK K *et al*. Screening for diabetes and pre-diabetes with proposed A1C-based diagnostic criteria. *Diabetes Care*, 2010;33:2184-2189.
11. GALLAGHER EJ, LE ROITH D, BLOOMGARDEN Z. Review of hemoglobin A (1c) in the management of diabetes. *J Diabetes*, 2009;1: 9-17.
12. NATHAN DM, KUENEN J, BORG R *et al*. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*, 2008;31:1473-1478.
13. WILSON DM, KOLLMAN. Relationship of A1C to glucose concentrations in children with type 1 diabetes: assessments by high-frequency glucose determinations by sensors. *Diabetes Care*, 2008;31:381-385.
14. KILPATRICK ES, RIGBY AS, ATKIN SL. Variability in the relationship between mean plasma glucose and HbA1c: implications for the assessment of glycemic control. *Clin Chem*, 2007;53:897-901.
15. KILPATRICK ES, RIGBY AS, GOODE K *et al*. Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetologia*, 2007;50:2553-2561.

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

Que faut-il penser de la levure de riz rouge dans le traitement des hypercholestérolémies ?

RÉSUMÉ : La levure rouge de riz est un complément alimentaire traditionnellement utilisé dans la cuisine chinoise pour ses propriétés colorantes et de conservateur alimentaire. Les publications récentes, surtout d'origine chinoise, confirment l'effet très significatif sur le LDL-cholestérol et le risque cardiovasculaire.

La levure de riz rouge est donc un produit potentiellement intéressant en clinique sous réserve que les questions fondamentales de la constance et la pureté du contenu soient résolues (ce qui n'est pas le cas actuellement), que l'utilisation soit réservée aux patients qui en ont une vraie indication (hypercholestérolémie persistante après les recommandations de régime), que l'information attenante à ces produits soit rigoureuse et que l'utilisation respecte les contre-indications des faibles doses de statines (femmes enceintes).

Le produit est utilisé en pratique chez des patients intolérants aux doses usuelles de statines.

Les questions non résolues imposent la prudence et donc plutôt l'utilisation de la statine médicament éventuellement à très faible dose chez les patients intolérants.



→ E. BRUCKERT

Service d'Endocrinologie-
Métabolisme
Hôpital Pitié-Salpêtrière, PARIS

La levure de riz rouge est un complément alimentaire utilisé dans de nombreux pays dont la France. C'est un produit traditionnel utilisé dans la cuisine chinoise [1, 2] et historiquement il était utilisé pour ses propriétés colorantes et de conservateur alimentaire. En effet, il donne une couleur rouge (c'est donc la levure qui a cette couleur et pas le riz sur lequel elle pousse).

Ce produit est caractérisé par son contenu en monacolines (groupe de substances ayant une composition chimique proche) dont la plus abondante (monacoline K) est identique à la lovastatine. La lovastatine est une des statines commercialisées aux Etats-Unis et qui ont fait l'objet d'un large plan de développement, y compris une étude d'intervention sur 5 ans permettant de confirmer les bénéfices cardiovasculaires et la bonne tolérance clinique et biologique [3].

Les propriétés de la levure de riz rouge sont donc similaires à celles des statines en partageant leur efficacité et donc leurs effets secondaires. La particularité de ce complément alimentaire est d'être faiblement dosé (équivalent environ à 2-5 mg de lovastatine), mais il pose d'autres problèmes de pureté dans la composition et de fluctuations importantes du contenu actif selon les produits.

Les produits

Les produits testés peuvent se diviser en 3 catégories :

- le Cholestin vendu aux États-Unis ou un produit très proche appelé Cholestin puis HypoCol ;
- le Xuezhikang (largement testé en Chine mais caractérisé par une concentration environ 3,5 fois supérieure en monacolines) ;

– et les autres produits du marché très nombreux vendus parfois associés à d'autres substances comme le coenzyme Q10 ou le policosanol.

Ils se distinguent par leur composition en produits actifs (monacolines mesurées par HPLC) et le contenu en citrinin. Il faut noter que le même produit est utilisé sous de multiples noms dans les différents pays. En France, le produit est disponible sous forme de gélules de 600 mg. La dose recommandée est de 2,4 g/j. Le coût est assez élevé, très variable selon les produits, et est à la charge du patient. Deux produits ont été particulièrement étudiés : le Xuezhikang et le colesen dont le contenu en monacolines est de 0,4 %. La dose la plus testée avec ce produit est celle qui correspond à 2,4 g, soit 4 gélules de 600 mg, correspondant schématiquement à 5 mg de lovastatine (pour la lovastatine médicament, les doses utilisées en clinique vont de 10 à 40 mg).

Une des problématiques majeures de ce complément alimentaire est la variabilité du contenu en produit actif, avec en conséquence des variations d'efficacité et de tolérance. La comparaison de 12 produits sur le marché a été faite en fonction de leur contenu en monacolines et en citrinine (produit toxique issu de la fermentation). Dans les produits testés, la concentration de monacolines K variait considérablement (de 0,10 à 10 mg par gélule), avec des concentrations de citrinine allant du non détectable à des doses bien supérieures à celles recommandées [3].

Le produit est sensible aux pH bas et au chauffage. Par ailleurs, de nombreux tests ont été effectués pour vérifier la stabilité du contenu en monacolines et le degré satisfaisant de standardisation du produit fini. Cet aspect reste un problème même si des techniques récentes devraient améliorer cette évaluation [4, 5].

Les études

Une première étude datant de 1999 [6] retrouvait une baisse du LDL-c de 22 % chez des sujets hypercholestérolémiques (3,31-7,16 mmol/L (128-277 mg/dL)). L'étude avait duré 12 semaines et concernait une population de 83 sujets sous régime anticholestérolémiant classique (*step One*). Une étude avec le Xuezhikang (1,2 gramme contient environ 13,5 mg de monacolines) a été conduite chez 324 sujets [7]. Il a été observé un effet inattendu sur le HDL (+19,6 %) et les triglycérides. Des résultats similaires ont été obtenus chez 101 sujets, mais, dans ces deux études, le groupe contrôle n'était pas sous placebo, mais sous une autre préparation chinoise. La discordance avec les résultats précédents suggère fortement l'existence d'un biais majeur.

Une autre étude a été conduite chez des patients intolérants aux statines (n = 62) avec 1 800 mg de levure de riz rouge versus placebo [8]. Elle a montré une baisse significative du LDL-c (-11 mg) et surtout l'absence de différence en termes d'effets secondaires dans les deux groupes. Cette étude est essentielle, mais elle a un effectif relativement limité et il n'est pas certain que n'ont été inclus que des patients intolérants aux statines. A l'inverse, même avec cette dose réduite, la diminution du LDL-c est proche de 20 % à la semaine 12 et de 15 % à la semaine 24 : dans le groupe actif -27,3 % (déviations standard : 16,4 %) semaine 12 et -21,3 % (déviations standard, 22,7 %) semaine 24 versus dans le groupe placebo une baisse de -5,7 % (déviations standard : 13,3 %) semaine 12 et -8,7 % (déviations standard : 14,1 %) semaine 24. D'autres études ont montré des résultats similaires [9, 10].

Enfin, une étude importante avec le Xuezhikang a révélé un bon rapport bénéfice/risque, avec une diminution des événements cardiovasculaires (-45 % pour le critère de jugement principal comportant infarctus du myocarde

et décès coronaire) et même de la mortalité dans une étude sur 4,5 ans avec 5 000 sujets chinois. Cette étude peut être considérée comme clé car elle a porté sur une grande population pendant une période prolongée et a une bonne rigueur méthodologique [11]. Il n'y a toutefois pas eu d'audit externe, ni de confirmation par une équipe indépendante.

Une comparaison entre 40 mg de simvastatine et la combinaison de levure de riz rouge et diététique avec des huiles de poisson a montré une équivalence en termes de baisse du LDL-c (environ -40 % dans les deux groupes). L'étude n'était pas en double aveugle, mais les groupes étaient randomisés. Bien qu'il y ait eu association avec des huiles de poisson, l'effet sur le LDL-c ne peut être expliqué que par la diététique et la levure de riz rouge [12].

Une méta-analyse a été publiée en 2006 par une équipe chinoise [13]. Elle a inclus les essais comparant l'effet de différentes préparations de levure de riz rouge avec un placebo (ont été exclues les études comparant levure de riz rouge et une autre préparation médicamenteuse). Les études devaient inclure des sujets avec hypercholestérolémie primaire. Dans cette méta-analyse, 93 essais ont permis la randomisation de 9 625 sujets dans un groupe levure de riz rouge ou dans un groupe sans traitement (2 essais), avec placebo (8 essais), avec statines (37 essais), autres hypolipidémifiants (42 essais), ou une préparation différente de levure de riz rouge (7 essais). Les 93 essais étaient des groupes parallèles et 91 ont été publiés dans des journaux chinois (les deux autres dans des journaux de langue anglaise). Les préparations étaient soit le Cholestin (correspondant à 5 mg de lovastatine, soit 2,4 grammes de produits), soit une concentration double pour le Xuezhikang (10 mg de lovastatine correspondant à 1,2 gramme) ou le Zhibituo (9 mg de lovastatine cor-

REVUES GÉNÉRALES

Lipides

POINTS FORTS

- ➔ La levure de riz rouge est un complément alimentaire ayant un impact majeur sur le LDL-c (-20 à -30 %).
- ➔ Son mode d'action est lié à la faible dose de statines qu'elle contient.
- ➔ En pratique, ce complément alimentaire pose le problème de la constance et de la pureté de sa composition.

respondant à 3,15 g). Par rapport au placebo, une baisse significative du cholestérol est retrouvée pour le Cholestin (différence moyenne -1,04 mmol/L; IC 95 % : -1,41 à -0,67; 1 essai, n = 83), le Xuezhikang (différence moyenne -1,04 mmol/L; IC 95 % : -1,46 à -0,62; 4 essais, n = 323) et le Zhibituo (différence moyenne -0,80 mmol/L; IC 95 % : -1,03 à -0,7; 3 essais, n = 283). Une réduction de 22 % du LDL-c sous Cholestin et de 32 % sous Xuezhikang, avec de façon surprenante une baisse de 5 % sous Zhibituo, ce qui n'était pas significativement différent des groupes sans traitement ou sous placebo. Enfin, aucun effet sur le HDL-c n'a été noté pour le Cholestin avec des résultats divergents pour le Xuezhikang. L'effet était similaire à 4, 6, 8 et 12 semaines. Cette méta-analyse souligne la faible qualité méthodologique des essais avec par exemple l'absence de donnée en intention de traiter et une dominance d'étude chinoise ayant tendance à rapporter des résultats très positifs.

Des données de pharmacovigilance révèlent des effets secondaires musculaires avec des doses faibles de levure de riz rouge [14, 15]. La relation de cause à effet est probable mais non certaine (arrêt des symptômes chez certains patients après arrêt du traitement). Enfin, des cas de rhabdomyolyse sont aussi rapportés, de même que la persistance de dommages musculaires chez des sujets traités par statine puis levure de riz rouge [16].

Conclusion et utilisation en pratique

L'effet hypocholestérolémiant est bien documenté et cliniquement significatif (-20 à -30 %). Il est intéressant de noter qu'il s'agit donc globalement du produit alimentaire le plus efficace en termes de baisse du LDL-c, principal paramètre athérogène. Parallèlement à cet effet sur le LDL-c, une étude a confirmé l'impact sur le risque cardiovasculaire même si les résultats restent à confirmer par une équipe indépendante. L'impact sur le LDL-c peut être considéré comme certain, compte tenu de la confirmation par des équipes différentes.

La toxicité est celle de la lovastatine à dose équivalente avec en plus la toxicité potentielle d'éventuels contaminants (citrinin) Pour un produit alimentaire, des précautions restent indispensables (contre-indication chez les femmes enceintes, expérience réduite chez les enfants). Une des précautions supplémentaires est d'éviter le cumul avec une prescription médicamenteuse utilisant des statines (bien que le risque soit à nouveau très faible). Il existe des effets secondaires possibles qui pourraient faire poser la question de l'information et d'une éventuelle surveillance (non demandée avec les actuels compléments alimentaires). La difficulté des effets secondaire hépatique est la détection biologique (sans signe clinique patent). Par ailleurs, la levure de riz rouge est un mélange complexe de substance dont toutes ne sont pas bien con-

nues, certaines pourraient être toxiques [17]. La qualité du produit fini est donc essentielle, en particulier sur le contenu en citrinine.

Finalement, une des questions cliniques concerne les sujets qui ont une nécessité d'une baisse de leur cholestérolémie et qui risquent d'être moins observants avec un produit alimentaire qu'avec un traitement. Il n'existe pas d'étude comparant les deux approches.

Au total, la levure de riz rouge est un produit potentiellement intéressant en clinique sous réserve que les questions fondamentales de la constance et la pureté du contenu soient garanties (ce qui n'est pas le cas actuellement), que l'utilisation soit réservée aux patients qui en ont une vraie indication (hypercholestérolémie persistante après les recommandations de régime), que l'information attenante à ces produits soit rigoureuse, que l'utilisation respecte les contre-indications (femmes enceintes). In fine, la prudence aujourd'hui reste d'utiliser la statine médicament éventuellement à très faible dose chez les patients intolérants [18].

Bibliographie

1. JOURNOUD M, JONES PJ. Red yeast rice: a new hypolipidemic drug. *Life Sci*, 2004; 74:2675-2683.
2. HASANI-RANJBAR S, NAYEBI N, MORADI L *et al*. The efficacy and safety of herbal medicines used in the treatment of hyperlipidemia; a systematic review. *Curr Pharm Des*, 2010;16:2935-2947.
3. FRISINGHELLI A, MAFRICI A. Regression or reduction in progression of atherosclerosis, and avoidance of coronary events, with lovastatin in patients with or at high risk of cardiovascular disease: a review. *Clin Drug Investig*, 2007;27:591-604.
4. GORDON RY, COOPERMAN T, OBERMEYER W *et al*. Marked variability of monacolin levels in commercial red yeast rice products: buyer beware! *Arch Intern Med*, 2010; 170:1722-1727.
5. LACHENMEIER DW, MONAKHOVA YB, KUBALLA T *et al*. NMR evaluation of total statin content and HMG-CoA reductase inhibition in red yeast rice (*Monascus spp.*) food supplements. *Chin Med*, 2012;7:8.

6. HEBER D, YIP I, ASHLEY JM *et al.* Cholesterol-lowering effects of a proprietary Chinese red-yeast-rice dietary supplement. *Am J Clin Nutr*, 1999;69:231-236.
7. WANG WH, ZHANG H, YU YL *et al.* Intervention of Xuezhikang on patients of acute coronary syndrome with different levels of blood lipids. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*, 2004;24:1073-1076.
8. BECKER DJ, GORDON RY, HALBERT SC *et al.* Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2009;150:830-839.
9. VENERO CV, VENERO JV, WORTHAM DC *et al.* Lipid-lowering efficacy of red yeast rice in a population intolerant to statins. *Am J Cardiol*, 2010;105:664-666.
10. BOGSRUD MP, OSE L, LANGSLET G *et al.* HypoCol (red yeast rice) lowers plasma cholesterol – a randomized placebo controlled study. *Scand Cardiovasc J*, 2010;44:197-200.
11. LU Z, KOU W, DU B *et al.* Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2008;101:1689-1693.
12. BECKER DJ, GORDON RY, MORRIS PB *et al.* Simvastatin vs therapeutic lifestyle changes and supplements: randomized primary prevention trial. *Mayo Clin Proc*, 2008;83:758-764.
13. LIU J, ZHANG J, SHI Y *et al.* Chinese red yeast rice (*Monascus purpureus*) for primary hyperlipidemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med*, 2006;1:4.
14. OLSANI VR, JONES PH, BALLANTYNE CM *et al.* A case report of myopathy from consumption of red yeast rice. *J Clin Lipidol*, 2008;2:60-62.
15. LAPI F, GALLO E, BERNASCONI S *et al.* Myopathies associated with red yeast rice and liquorice: spontaneous reports from the Italian Surveillance System of Natural Health Products. *Br J Clin Pharmacol*, 2008;66:572-574.
16. VERCELLI L, MONGINI T, OLIVERO N *et al.* Chinese red rice depletes muscle coenzyme Q10 and maintains muscle damage after discontinuation of statin treatment. *J Am Geriatr Soc*, 2006;54:718-720.
17. HUANG Z, XU Y, LI L *et al.* Two new *Monascus* metabolites with strong blue fluorescence isolated from red yeast rice. *J Agric Food Chem*, 2008;56:112-118.
18. GADARLA M, KEARNS AK, THOMPSON PD. Efficacy of rosuvastatin (5 mg and 10 mg) twice a week in patients intolerant to daily statins. *Am J Cardiol*, 2008;101:1747-1748.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants: investigateur principal d'essais médicamenteux, intervenant dans des symposiums post-universitaires, participation à des travaux de recherche, activités de conseil pour différents laboratoires.

réalités CARDIOLOGIQUES

Les méthodes sont les habitudes de l'esprit et les économies de la mémoire. A de Rivarol

Accueil Dossiers Articles Revue de presse Formation Congrès Passerelles Patrimoine HistPhit

Editorial : Les nouveaux anticoagulants oraux dans la FA en pratique

À l'instar du traitement antiplaquettaire dans le syndrome coronarien aigu (SCA), le traitement anticoagulant oral a révolutionné dans la prévention des complications emboliques de la FA non valvulaire mais aussi dans la maladie thromboembolique...

Rechercher... Rechercher

SUIVEZ-NOUS SUR FACEBOOK ET TWITTER

Suivez l'actualité en temps réel

S'abonner

Suivre @rscardio

Billet du mois : à propos de la dénervation rénale. N'oublions pas...

Lorsqu'on parle de relation thérapeutique entre un médecin et son patient, n'oublions pas que cette expression comporte deux aspects : la thérapeutique et la relation. Et la relation peut avoir des effets, aussi bien thérapeutiques que noifs. Les médecins, mais aussi les instances de régulation, l'oublient parfois...

Lire la suite

Archives Billets du mois

À PARAITRE LES PLUS POPULAIRES

LES DERNIERS

Comment effectuer un relais avec les NACOs ? Quelle attitude en cas de geste chirurgical ?

par X. Waintraub le 21 février 2014 dans Dossier : Les NACOs dans la FA, Rythmologie

Les NACOs sont l'alternative aux AVK ; ils viennent en deuxième intention. Selon une cohorte canadienne.

À qui prescrire les NACOs plutôt que les AVK ?

par M. Djebbar le 19 février 2014 dans Dossier : Les NACOs dans la FA, Rythmologie

L'arrivée des nouveaux anticoagulants oraux (NACOs) a modifié la prise en charge des patients dans la fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire.

+ riche + interactif + proche de vous

REPÈRES PRATIQUES

Imagerie

Scanner cardiaque avant cure de rétrécissement aortique



→ **J.N. DACHER¹,
J. CAUDRON¹,
H. ELTCHANINOFF²**
¹ Service de Radiologie –
Imagerie Cardiaque
² Service de Cardiologie
CHU, ROUEN.

Aujourd'hui, réaliser un scanner coronaire dans le cadre du bilan préopératoire d'un rétrécissement aortique n'est pas recommandé [1]. Le coroscaner est en effet peu contributif dans le cadre de cette valvulopathie affectant majoritairement des patients âgés à risque élevé de maladie coronaire calcifiante. En revanche, le scanner du cœur, de la valve et du culot aortiques s'avère souvent utile voire indispensable à la prise en charge du patient.

Scanner et TAVI

Les patients récusés pour un remplacement valvulaire aortique chirurgical et orientés vers l'implantation transcathéterielle d'une valve prothétique (TAVI) constituent l'indication la plus indiscutable du scanner. Initialement, le scanner était surtout pratiqué pour l'analyse de l'abord vasculaire (axes aorto-iliaques). En ce domaine, l'angioscanner est supérieur à l'angiographie conventionnelle car il permet de dérouler l'artère et de l'examiner entièrement dans son petit axe à la recherche d'une zone de calibre critique (**fig. 1**). Le scanner permet d'analyser la voie d'abord, de mesurer pas à pas les diamètres minimal et moyen, de les confronter à la calcification pariétale afin d'estimer la plasticité artérielle et d'anticiper le passage du matériel prothétique qui dépend lui même de la taille de l'anneau aortique. Les reconstructions volumétriques (**fig. 2**) sont indispensables, permettant d'apprécier la charge calcique, les tortuosités et angulations. Toute comorbidité est rapportée.

En complément de l'angioscanner vasculaire, un examen du cœur synchronisé à l'ECG est entré en pratique dans tous les centres spécialisés même si les stratégies techniques d'acquisition divergent encore.

Au CHU de Rouen, nous avons opté pour un examen en deux temps successifs. Nous commençons l'examen par un scanner synchronisé en mode rétrospectif du cœur et de l'aorte thoracique et poursuivons par une angiographie aorto-iliaque non synchronisée en double énergie (suivie d'une reconstruction monochromatique à bas kilovoltage (GSI, GE HealthCare) avec une réinjection d'une faible quantité de produit de contraste (au total, pour l'ensemble de l'examen 80 cc de produit de contraste). Pour le patient, il s'agit de tenir deux apnées de 10 secondes séparées par un intervalle de même durée.

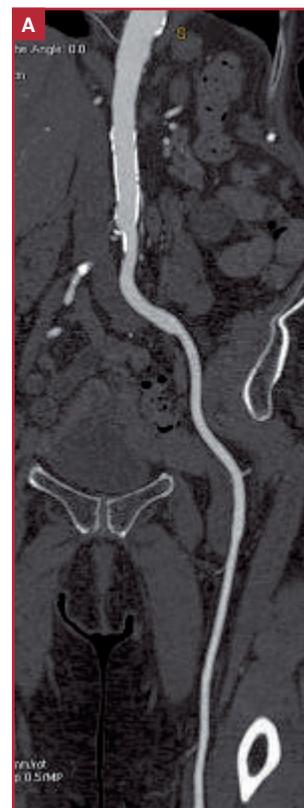


FIG. 1: Angioscanner de l'axe aorto-iliaque avant TAVI. Vues curvilinéaire (A) et petit axe (B) destinées à analyser l'abord vasculaire rétrograde.

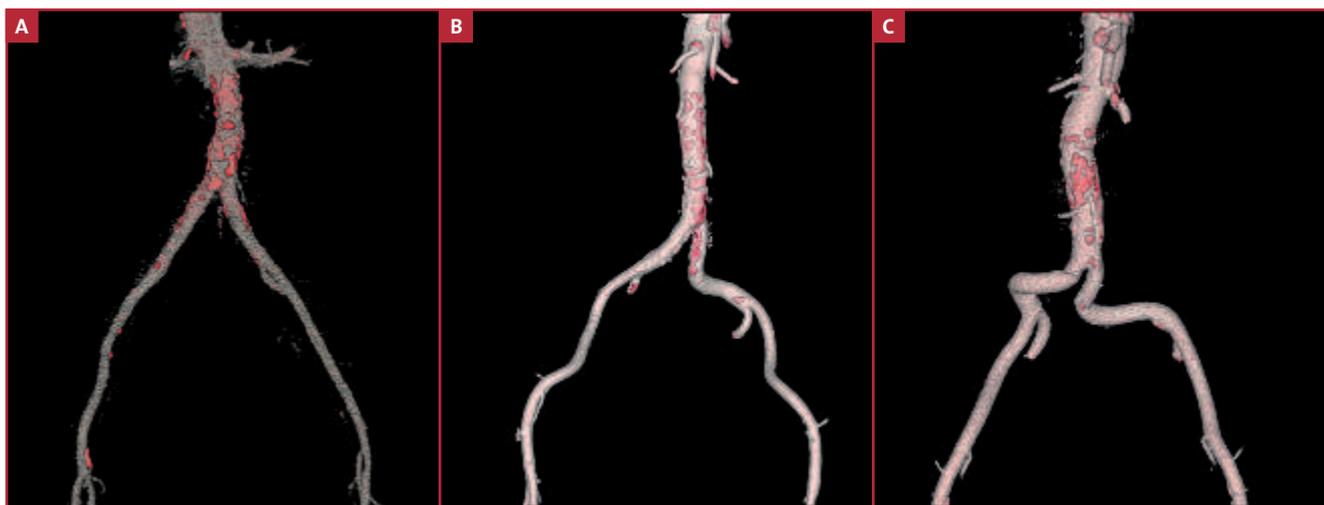


FIG. 2 : Trois examens angioscanographiques montrant un axe aorto-iliaque calcifié de tortuosité croissante de gauche (A, axes rectilignes) à droite (C, axes tortueux).

Le mode double énergie consiste en une double exposition mixant des photons X à faible (80 kV) et forte énergies (140 kV) [2]. Deux techniques sont disponibles sur le marché; nous utilisons le mode double énergie avec *switch* rapide des kilovolts sur un seul tube, l'autre technique étant le double tube. Cette technique permet de multiples reconstructions monochromatiques: les images à basse énergie (50-60 keV) sont utilisées pour rehausser l'iode intraveineux, les images à plus haute énergie (140 keV) sont utilisées pour diminuer les artéfacts induits par le calcium ou d'éventuelles structures métalliques.

L'enjeu chez ces patients âgés n'est pas tant à la radioprotection (même si on doit travailler selon les bonnes pratiques) qu'à la néphroprotection. En ce sens, la quantité d'iode injectée doit être réduite au maximum. L'acquisition double énergie a amélioré ce point critique en autorisant l'utilisation de très faibles quantités d'iode.

Les éléments clés du scanner cardiaque et aortique sont les suivants:

- mesures des distances séparant l'anneau des ostia coronaires droit et gauche (**fig. 3**);
- mesures des diamètres des différents segments aortiques;
- appréciation de la charge calcique valvulaire (éventuellement quantifiée) et de sa répartition sur les *cuspes*;
- extension calcique à la racine de la grande valve mitrale et/ou au septum;
- nature bi- ou tricuspide de la valve, description d'une fusion commissurale;
- planimétrie systolique de l'orifice valvulaire [3] (**fig. 4**);
- épaisseur diastolique du bourrelet septal sous-aortique;



FIG. 3 : Mesure de la distance anneau coronaire droite sur une vue 3 cavités.

- volumes et fraction d'éjection du VG;
- analyse d'éventuels pontages aorto-coronaires;
- diamètres (**fig. 5**) et planimétrie de la chambre de chasse et de l'anneau aortique [4];
- analyse en rendu de volume du culot aortique permettant de préorienter le tube en salle d'intervention.

Si les deux derniers items restent en cours d'évaluation, tous les autres sont pris en compte par l'équipe interventionnelle dans la décision de traiter ou non le patient et la technique retenue. La nature de ces mesures oblige à

REPÈRES PRATIQUES

Imagerie

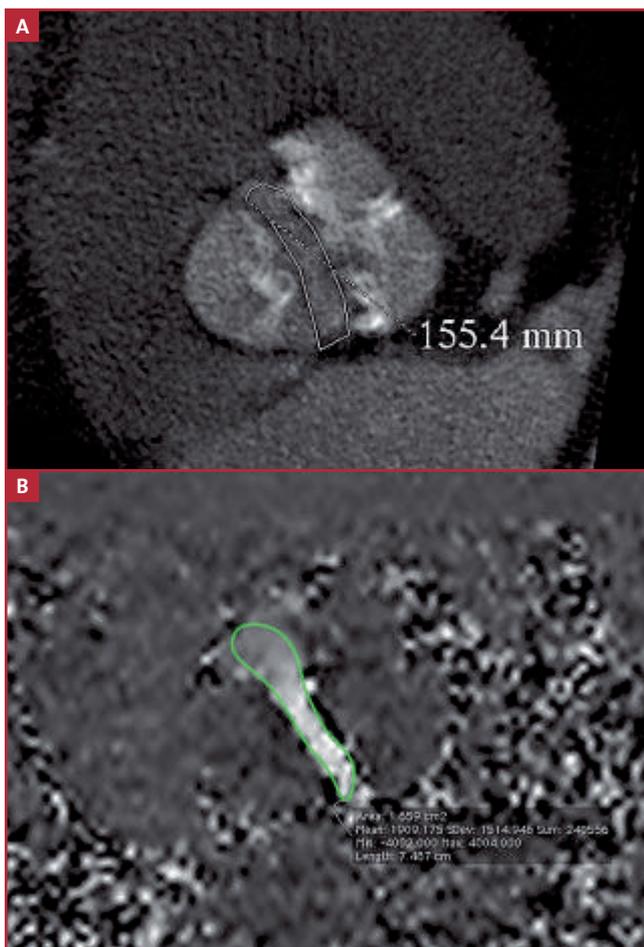


FIG. 4 : Patient âgé porteur d'une ectasie de la portion tubulaire ascendante de l'aorte thoracique et d'un rétrécissement aortique diagnostiqué comme serré (0,6 cm²) en échographie. Le scanner (A) et l'IRM (B) réalisés à titre préopératoire montrent de façon concordante une ouverture systolique plus large (1,5 – 1,6 cm²) de morphologie bicuspide.

une acquisition synchronisée en mode rétrospectif. Un examen qui n'est pas fait avec une technique optimale, souvent dans le but de diminuer la dosimétrie et la quantité d'iode délivrées au patient, devra souvent être refait, ce qui conduira au final à augmenter l'exposition aux radiations ionisantes et l'iode injecté.

Scanner avant remplacement valvulaire aortique

Quand le patient est opérable, la réalisation du scanner est de pratique moins systématique. L'évaluation du réseau coronaire usuellement calcifié est difficile chez ces patients et ne constitue pas l'objectif principal de l'examen. Ces

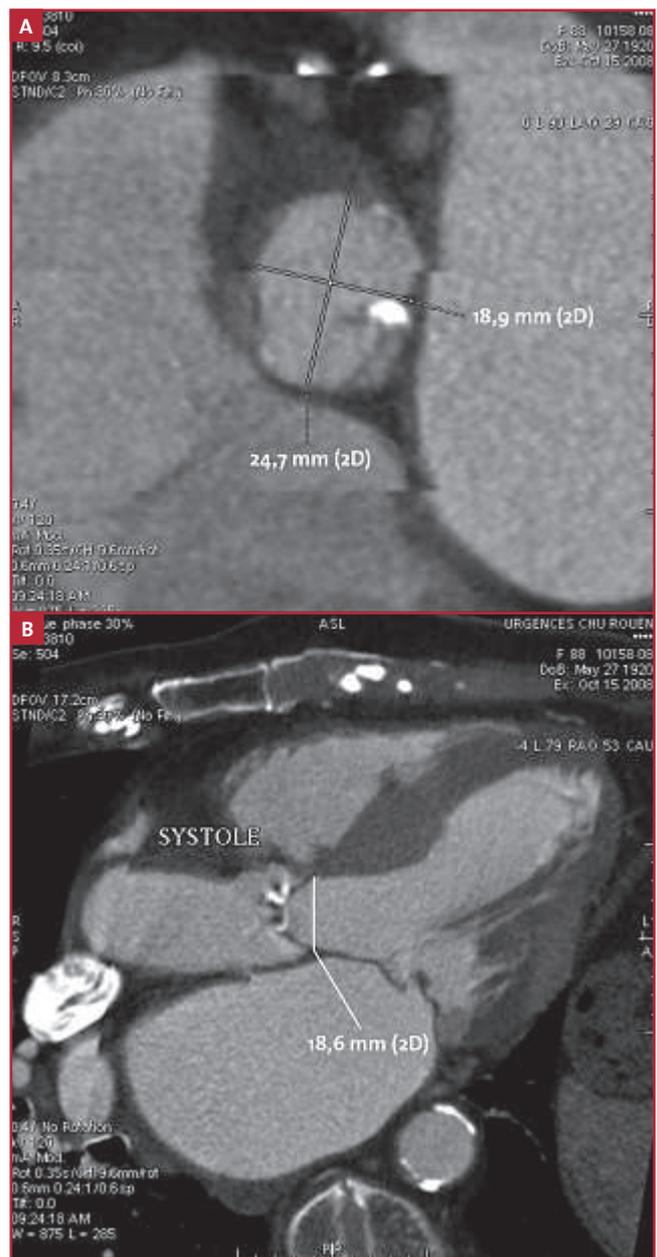


FIG. 5 : Mesures de l'anneau aortique en petit axe et en systole (A), en vue 3 cavités (B).

patients nous sont référés le plus souvent en cas de discordance écho-clinique pour mesurer précisément la planimétrie systolique de l'orifice aortique. Cette mesure requiert également une acquisition cardiaque synchronisée en mode rétrospectif. La planimétrie maximale est mesurée dans le petit axe de l'aorte (repéré sur deux plans orthogonaux) très précisément au point le plus apical de la valve. Elle est fournie en valeurs absolue et indexée à la surface corporelle.

POINTS FORTS

- ➔ Le scanner multidétecteur du cœur, de l'aorte et des axes ilio-fémoraux est une technique indispensable avant une procédure de TAVI.
- ➔ La technique d'acquisition doit permettre de répondre à l'ensemble des questions posées tant au plan de l'anatomie du culot aortique que de l'analyse du point de ponction et de la voie artérielle.
- ➔ Avant un remplacement chirurgical, l'examen scanographique peut être utile pour analyser l'aorte thoracique, la morphologie de la valve et effectuer une planimétrie systolique.

Une alternative efficace et non irradiante est l'IRM, en utilisant une séquence en contraste de phase dans le même plan petit axe et en codage "à travers le plan" (*through plane*). Cette technique élégante ne nécessite aucune injection de produit de contraste. La résolution temporelle est double ou triple de celle du scanner. Seuls les spins

mobiles (sang circulant) sont encodés dans l'image axiale de la valve et la planimétrie obtenue est précise. L'IRM présente l'inconvénient de ne pas montrer le calcium. De ce fait, nous associons parfois les deux méthodes (**fig. 4**).

Bibliographie

1. TAYLOR AJ, GERQUEIRA M, HODGSON JM *et al.* ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 appropriate use criteria for cardiac computed tomography. *JACC*, 2010;56:1864-1894.
2. SILVA AC, MORSE BG, HARA AK *et al.* Dual Energy (Spectral CT): applications in abdominal Imaging. *RadioGraphics*, 2011;31:1031-1046.
3. HALPERN EJ, MALLYA R, SEWELL M *et al.* Differences in aortic valve area measured with CT planimetry and echocardiography (continuity equation) are related to divergent estimates of left ventricular out-flow tract area. *AJR*, 2009;192:1668-1673.
4. DE HEER LM, BUDDÉ RP, VAN PREHN J *et al.* Pulsatile Distention of the Nondiseased and Stenotic Aortic Valve Annulus: Analysis With Electrocardiogram-Gated Computed Tomography. *Ann Thorac Surg*. 2011. Epub Dec 6, 2011.

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

réalités

Bulletin d'abonnement

Je m'abonne à
réalités Cardiologiques

- | | |
|---------------------------|--|
| Médecin | <input type="checkbox"/> 1 an : 60 € |
| | <input type="checkbox"/> 2 ans : 95 € |
| Étudiant/Interne | <input type="checkbox"/> 1 an : 50 € |
| (joindre un justificatif) | <input type="checkbox"/> 2 ans : 70 € |
| Étranger | <input type="checkbox"/> 1 an : 80 € |
| (DOM-TOM compris) | <input type="checkbox"/> 2 ans : 120 € |

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

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 _____

Lettre ouverte à **Madame la ministre** de la Santé

Je me permets de vous interpeller aujourd'hui car l'évolution culturelle importante que représente la stratégie nationale de santé nécessite, pour espérer réussir, qu'un climat de confiance s'instaure sur le terrain entre les différents partenaires. Je ne peux imaginer qu'en régions vos représentants n'appliquent votre politique.

Malheureusement, le décloisonnement et la coordination entre secteurs public et libéral, que vous appelez de vos vœux à Paris, ont bien du mal à se décliner harmonieusement en régions.

La rémunération de la permanence des soins en USIC, pourtant réglementaire, n'est toujours pas en place dans de nombreuses provinces. Le traitement équitable par les SAMU des urgences cardiologiques, dans le respect de la loi HPST, est bien loin d'être la règle : dernier exemple en date de ce décalage entre le discours et les faits est la réorganisation de la prise en charge cardiologique à Montluçon aux dépens d'un établissement privé et au profit d'un hôpital moribond sous tutelle de l'IGAS – ou comment casser une structure qui fonctionne pour imposer un projet mal construit et voué à l'échec au détriment de l'intérêt de la population.

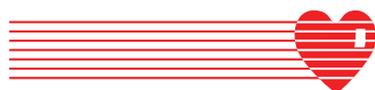
S'il vous plaît, Madame, étudiez ce dossier emblématique de ce qu'il ne faut pas faire. Le fait du prince n'est pas une méthode de gouvernance acceptable dans une vraie démocratie. Madame la ministre, cohérence et confiance marchent de pair.

Je vous prie de croire, Madame la ministre, à l'expression de ma plus haute considération.

Paris, le 13 février 2014

Contacts :

Docteur Éric Perchicot : 06 11 50 78 78
SNSMCV – 13, rue Niépce, 75014 Paris – Tél. 01 45 43 70 76



*SYNDICAT NATIONAL DES SPÉCIALISTES
DES MALADIES DU CŒUR ET DES VAISSEAUX*