

### LE DOSSIER :

## Apnées du sommeil

**Le billet du mois de François Diévert**

**Antidotes des traitements anticoagulants**

**Valvulopathies au benfluorex**

**Quelle imagerie pour l'analyse du tronc commun ?**

**Syndrome de tachycardie orthostatique posturale**



# Eliquis® Apixaban 5 mg

Redéfinissez vos attentes

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



Bristol-Myers Squibb



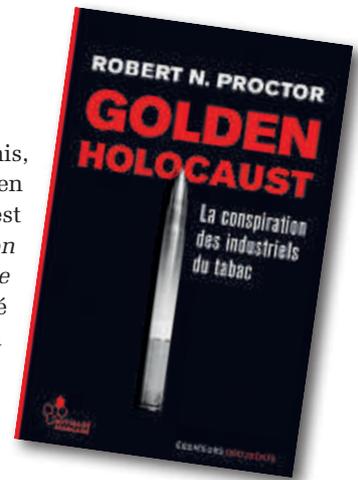
▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

**ELIQUIS® apixaban. FORMES ET PRÉSENTATIONS\*** : Comprimé pelliculé (comprimé) à 2,5 mg. Boîtes de 10, 20 et 60 et 60 x 1. Comprimé pelliculé (comprimé) à 5 mg. Boîte de 60 et 100 x 1. **COMPOSITION\*** : Chaque comprimé contient 2,5 mg ou 5 mg d'apixaban. Excipients qsp 1 cp. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** : **Comprimé à 2,5 mg** : Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. **Comprimés à 2,5 mg et à 5 mg** : Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge  $\geq 75$  ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA  $\geq$  II). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION\*** : **Prévention des ETEV (pTEV) : chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou** : deux prises orales quotidiennes de 2,5 mg. La première dose doit être prise 12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale. **Prothèse totale de hanche** : durée recommandée 32 à 38 jours. **Prothèse totale de genou** : durée de traitement recommandée 10 à 14 jours. CTJ : 2,41 à 2,68 € (cp 2,5 mg). **Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV)** : deux prises orales quotidiennes de 5 mg. CTJ : 2,41 € (cp 5 mg). **Diminution de dose\*** : dose recommandée : 2,5 mg deux fois par jour chez les patients atteints de FANV et présentant au moins deux des caractéristiques suivantes : âge  $\geq 80$  ans, poids corporel  $\leq 60$  kg, ou créatinine sérique  $\geq 1,5$  mg/dl (133 micromoles/l). CTJ : 2,41 à 2,68 € (cp 2,5 mg). **Oubli d'une dose\***. **Relais de traitement\***. **Relais d'un antivitamine K (AVK) par Eliquis\***. **Relais d'Eliquis par un AVK\***. **Insuffisance rénale\*** : Non recommandé chez les patients ayant une clairance de la créatinine  $< 15$  ml/min ou chez les patients bénéficiant d'une dialyse. **Insuffisance hépatique\*** : Contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. **Poids corporel\***. **Sexe\***. **Sujet âgé\***. **Population pédiatrique\***. **Mode d'administration\*** : Voie orale. **CONTRE-INDICATIONS** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition. Saignement évolutif cliniquement significatif. Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. Lésion ou affection, si considérée comme un facteur de risque significatif d'hémorragie majeure. Ceci peut inclure : ulcère gastro-intestinal actif ou récent, présence d'une affection maligne à risque hémorragique élevé, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmologique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrisme vasculaire ou anomalies vasculaires intrarachidiennes ou intracérébrales majeures. Traitement concomitant avec d'autres anticoagulants, par exemple héparine non fractionnée (HNF), héparine de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivé de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, rivaroxaban, dabigatran, etc.), sauf dans le cas d'un relais de traitement pour ou à partir de l'apixaban ou lorsque l'HNF est administrée à des doses nécessaires pour maintenir la perméabilité d'un cathéter veineux ou artériel central. **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI\***. **Risque hémorragique** : Surveillance étroite à la recherche de signes hémorragiques. Bien que le traitement par l'apixaban ne nécessite pas de surveillance de routine de l'exposition, le test Rotachrom® anti-Fxa peut être utile dans certaines situations exceptionnelles au cours desquelles la connaissance de l'exposition en apixaban peut contribuer à la prise de décisions cliniques, par exemple en cas de surdosage ou d'intervention chirurgicale d'urgence. **Interactions avec d'autres médicaments affectant l'hémostase\*** : Un traitement concomitant par d'autres anticoagulants est contre-indiqué (cf Contre-indications). **Utilisation de thrombolytiques pour le traitement de l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu\***. **Patients porteurs de valves cardiaques artificielles\***. **Interventions chirurgicales et procédures invasives\***. **Interruption temporaire\***. **Anesthésie péridurale/rachidienne ou ponction\***. **Insuffisance rénale\***. **Patient âgé\***. **Insuffisance hépatique\*** : Eliquis est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. Interactions avec les inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et de la glycoprotéine P (P-gp)\*. **Interactions avec les inducteurs du CYP3A4 et de la P-gp\***. **Intervention chirurgicale pour fracture de hanche\***. **Paramètres biologiques\***. **Informations concernant les excipients** : lactose. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS\***. **FÉCONDITÉ, GROSSESSE ET ALLAITEMENT\***. **EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES\*** **EFFETS INDÉSIRABLES\*** : **Dans la pTEV** : **Fréquents** : Anémie (y compris anémie postopératoire et hémorragique et paramètres biologiques respectifs), hémorragie (y compris hémorragie et hémorragie vaginale et urétrale), nausées, contusion. **Peu fréquents** : Thrombocytopenie (y compris diminution de la numération plaquettaire), hypotension (y compris hypotension procédurale), épistaxis, hémorragie gastro-intestinale (y compris hématomé et méléna), hématochésie, élévation des transaminases (y compris élévation de l'alanine aminotransférase et anomalies de l'alanine aminotransférase), élévation de l'aspartate aminotransférase, élévation de la gamma-glutamyltransférase, anomalies des tests de la fonction hépatique, élévation des phosphatases alcalines sanguines, élévation de la bilirubine sanguine. **Rares** : Hypersensibilité, hémorragie oculaire (y compris hémorragie conjonctivale), hémoptysie, hémorragie rectale, saignement gingival, hémorragie musculaire. **Dans la FANV** : **Fréquents** : Hémorragie de l'œil (y compris hémorragie conjonctivale), autre hémorragie, hémorragie, épistaxis, hémorragie gastro-intestinale (y compris hématomé et méléna), hématochésie. **Peu fréquents** : Hypersensibilité (y compris éruption cutanée, réaction anaphylactique et œdème allergique), hémorragie cérébrale, autre hémorragie intracrânienne ou intrarachidienne (y compris hémorragie sous-arachnoïdienne et hémorragie rachidienne), hémorragie intra-abdominale, hémoptysie, hémorragie hémorroïdaire, hématochésie, hémorragie buccale, hémorragie vaginale anormale, hémorragie urogénitale, hémorragie au site d'administration, sang occulte positif, hémorragie traumatique, hémorragie postprocédurale, hémorragie au site d'incision. **Rares** : Hémorragie du tractus respiratoire (y compris hémorragie alvéolaire pulmonaire, hémorragie laryngée et hémorragie pharyngée), hémorragie rétro-péritonéale. **Déclaration des effets indésirables suspects** : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr). **SURDOSAGE\***. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES\***. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES\***. **MODALITÉS DE CONSERVATION\***. **Durée de conservation** : 3 ans. **PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE** : LISTE I. AMM EU/11/11/691/001 ; CIP 3400941945441 (10 cp 2,5 mg). EU/11/11/691/002 ; CIP 3400941945502 (20 cp 2,5 mg). EU/11/11/691/003 ; CIP 3400941945670 (60 cp 2,5 mg). EU/11/11/691/004 ; CIP 3400941945731 (60 x 1 cp 2,5 mg). EU/11/11/691/009 ; CIP 3400926784102 (60 cp 5 mg). EU/11/11/691/010 ; CIP 3400958380730 (100 x 1 cp 5 mg). RCP révisés en novembre 2012. **Prix** : 13,42 € (10 comprimés à 2,5 mg) ; 26,30 € (20 comprimés à 2,5 mg). 72,21 € (60 comprimés à 2,5 mg). 72,21 € (60 comprimés à 5 mg). **Dosage à 2,5 mg** : Remb Séc soc à 65%. Modèle hospitalier : Collect. **Dosage à 5 mg** : Remb Séc soc à 65%. Collect. Modèle hospitalier : Collect. **Titulaire de l'AMM** : Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex UB8 1DH, Royaume-Uni. **Exploitant** : **BRISTOL-MYERS SQUIBB** - 3, rue Joseph-Monier, BP 325 - 92506 Rueil-Malmaison cdx - Tél. 01 58 83 60 00. Fax : 01 58 83 60 01. Info medic et pharmacovigilance : Tél France métropolitaine (n° Azur, prix d'un appel local) : 08 10 41 05 00. Tél France outre-mer et étranger : (+33) 01 58 83 84 96. Fax : 01 58 83 66 98. E-mail : [infomed@bms.com](mailto:infomed@bms.com) **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : Septembre 2013/V2.

(\* Pour une information complémentaire, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur le site de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> ou auprès du laboratoire le cas échéant. [2013\_09\_V2\_ELIQUIS\_MLAC]

# Tabac : comment entretenir un massacre en prétendant qu'il n'y en a pas ?

**G**olden Holocaust, un livre paru en 2012 aux États-Unis, est maintenant disponible aux éditions Équateurs en traduction française. Dans cette édition, le titre est resté en anglais et le sous-titre est devenu "La conspiration des industriels du tabac", le titre original étant *Origins of the cigarette catastrophe and the case for Abolition*. Ce livre a été écrit par Robert N. Proctor, professeur d'histoire des sciences à l'université de Stanford aux États-Unis. R.N. Proctor a consacré une partie de ses travaux à la création d'une science qu'il a dénommée *agnotology*, ou étude des diverses formes d'ignorance et, en particulier, étude de la manière dont la société produit, entretient ou propage l'ignorance. **Le tabac lui offre une matière de choix pour exposer des données de ce domaine de recherche.**



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

## >>> Pourquoi ce titre *Golden Holocaust* ?

*Golden* pour indiquer qu'il s'agit du tabac, car la feuille de tabac séchée, préalable à son utilisation dans les cigarettes, prend une couleur dorée la faisant appeler la feuille d'or. *Holocaust* car, si le tabac n'a tué qu'une "centaine de millions" d'individus dans le monde au XX<sup>e</sup> siècle, il en tuera potentiellement 1 milliard au XXI<sup>e</sup> siècle. Et là, d'emblée, certains diront : "comment peut-on fournir de tels chiffres alors que le lien entre tabac et maladies est encore discuté?". Que ces incrédules lisent ce livre et ils comprendront par quelles méthodes simples il est possible de faire le calcul entre consommation de tabac à l'échelle d'un pays et nombre de décès prématurés liés à la consommation de tabac.

## >>> Sur quels éléments repose ce livre ?

Comme celui de Gérard Dubois intitulé *Le Rideau de fumée* paru en 2003, cet ouvrage repose sur l'analyse des archives que l'industrie du tabac a été obligée de fournir à la justice nord-américaine, à partir des années 1980, lors des procès la mettant en cause. Parce qu'elle voulait probablement noyer la justice sous un déluge de données et parce qu'elle voulait probablement ne pas être accusée de rétention de données, c'est plus de 80 millions de pages d'archives qui ont été fournies à la justice. L'outil informatique permet maintenant de naviguer plus facilement dans ce déluge de données numérisées par l'université de San Francisco et accessibles au public. L'informatique permet notamment d'y faire des recherches par thème avec des mots-clés comme par exemple : sponsoring du sport, contrat avec

## BILLET DU MOIS

les agences de communication, sponsoring d'unités de recherche, contrats avec des experts, effet des filtres, études de la psychologie du fumeur, contrats financiers avec des compagnies de cinéma, avec des acteurs... Il est ainsi possible de reconstituer l'histoire des méthodes et des connaissances réelles de l'industrie.

### >>> Comment est construit ce livre ?

Ce livre repose sur la recherche, à travers les archives disponibles de l'industrie du tabac, de la réponse à certaines questions telles que : depuis quand l'industrie sait-elle que le tabac est nocif ? Comment a-t-elle fait pour masquer cette connaissance et continuer à développer ses ventes de tabac ?... Il est constitué de quatre parties.

- Une première partie revient sur les éléments ayant permis la large diffusion du tabagisme depuis la fin du XIX<sup>e</sup> siècle comme entre autres : le développement des allumettes, la mécanisation de la fabrication des cigarettes, le développement des cendriers y compris dans les voitures et les sièges d'avion. Surtout, l'auteur rend compte des recherches fondamentales pour rendre la nicotine mieux absorbée dans le but de favoriser l'addiction et évoque les recherches en sociologie et psychologie afin de créer des messages publicitaires adaptés aux publics visés. On apprend ainsi qu'une technique de séchage du tabac a permis d'accroître la teneur en sucre de la plante afin de rendre l'inhalation plus douce. De même, des moyens permettant à la nicotine de pénétrer et d'atteindre rapidement les poumons et le cerveau ont été développés pour augmenter l'effet de dépendance.

- Une deuxième partie du livre est consacrée à l'exposé des premières connaissances de nature scientifique sur le lien entre tabac et certaines maladies et à l'étude de ce qu'en savait l'industrie du tabac et depuis quand.

- Une troisième partie expose les moyens mis en œuvre par l'industrie du tabac pour faire croire que le lien entre tabac et maladies n'est pas une vérité scientifiquement établie. C'est principalement dans cette partie que sont exposées quelques méthodes destinées à diffuser l'ignorance ou à entretenir le doute sur la réalité d'un effet nocif du tabac (à cet égard la lecture des chapitres XIII et XIV est passionnante).

- Enfin, dans la dernière partie, après avoir exposé en détail le contenu d'une cigarette, l'auteur fait des propositions pour tenter de limiter la poursuite de "l'holocauste" induit par le tabac au XXI<sup>e</sup> siècle.

### >>> Qu'apprend-t-on dans ce livre ?

Ce livre se lit facilement, presque comme un bon roman d'été, et fourmille de données. Sur le plan scientifique, on peut regretter que les méthodes, notamment les méthodes épidémiologiques utilisées par R. Doll et A.B. Hill, montrant la relation entre tabac et cancer du poumon ne soient pas détaillées et explicites, de même que celles de l'étude de Framingham établissant la relation entre tabac et infarctus du myocarde par exemple. Sur le plan pratique, malgré ses 551 pages (hors notes), ce livre va à l'essentiel de chaque domaine exploré. Il est riche de nombreux détails instructifs qui en font un des intérêts et en facilitent la lecture.

Le très grand nombre de sujets abordés rend impossible d'en proposer un résumé. Nous n'en aborderons que quelques aperçus dans les lignes qui suivent afin de vous inciter à sa lecture : une lecture nécessaire à tout médecin.

### [ Histoire iconoclaste

#### >>> Qui a prononcé le discours suivant sur le tabac ? Et quand a-t-il été prononcé ?

*"Il ne peut plus y avoir de doute : le carcinome du larynx, le cancer de l'œsophage et les cancers des voies aériennes ont tous été liés aux effets irritants de la fumée. Des découvertes statistiques l'ont clairement confirmé d'une manière impossible à remettre en cause. Les maladies du cœur ont aussi été reliées au tabac. Ce sont des certitudes, voilà l'état actuel des choses."*

Alors, est-ce le *Surgeon General* (équivalent du directeur de la Santé ou du ministre de la Santé aux États-Unis) qui, en 1964, présenta le premier rapport officiel sur les dangers du tabac ? Rapport qui, pour beaucoup, constitue le point de départ de la reconnaissance officielle des méfaits du tabac. Sont-ce plutôt R. Doll et A.B. Hill, deux Anglais, qui publièrent dans le *British Medical Journal*, en 1954, une étude qui a formellement établi le lien entre tabac et cancer du poumon ? Étude encore considérée comme une des grandes études fondatrices de l'épidémiologie.

Non, c'est un dénommé Leonardo Conti qui a prononcé ce discours en 1941. Conti était-il un obscur scientifique italien comme pourrait le laisser suggérer son nom, et le fait qu'il soit quasi inconnu ? Et bien non, il n'était pas Italien mais Allemand, et surtout en 1941 il était le médecin le plus puissant du III<sup>e</sup> Reich puisqu'il était le chef des services de Santé (le *Reichsgesundheitsführer*).

#### La dépendance à la nicotine : un effet recherché

La dépendance à la nicotine n'est pas un effet du hasard : "C'est au contraire le résultat d'une chimie pointue et compliquée. Plusieurs centaines de composés – accélérateurs de combustion, ammoniacque, adjuvants divers, sucres, etc. – sont ajoutés au tabac. Ils rendent la fumée moins irritante, plus inhalable."

### >>> À quelle occasion ce discours a-t-il été prononcé ?

Ce discours a été prononcé lors de l'allocution inaugurale d'un institut de l'université d'Iéna: *Wissenschaftliches Institut zur Erforschung der Tabakgefahren*, ou plus simplement Institut de recherche sur les dangers du tabac.

Ainsi, dès 1941, pour quelques médecins, les dangers du tabac étaient connus mais de plus, ils étaient certains. Et pourtant, combien de Français ou d'habitants des pays européens libérés seront initiés au tabac de Virginie en 1944 et 1945 ? Et après d'ailleurs, car, dans l'après-guerre, le plan Marshall – grand programme d'aide à la reconstruction de l'Europe dévastée – a été *“mis à profit par les cigarettiers américains pour rendre les populations européennes accros au tabac blond flue-cured, facilement inhalable”*. Le *flue-curing* est une technique de séchage des feuilles de tabac, développée aux États-Unis à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, qui permet de rendre la fumée moins irritante et plus profondément inhalable. En Europe, jusque dans la première moitié du XX<sup>e</sup> siècle, on fumait encore du tabac brun, âcre et moins addictif. Et ainsi: *“Au cours de la réunion de Paris (le 12 juillet 1947) qui a mis en mouvement le plan Marshall, il n'y avait aucune demande des Européens spécifique au tabac. Cela a été proposé et mis en avant par un sénateur de Virginie. Au total, pour 2 dollars de nourriture, 1 dollar de tabac a été acheminé en Europe.”*

Ces éléments ne sont pas rapportés ici dans un souci d'augmenter la culture générale ou particulière, celle qui permet d'alimenter la conversation du dimanche en famille. Non, ils ont une implication réelle. Ainsi, alors qu'un Allemand, certes dans la période dramatique de 1941, affirmait déjà le lien entre le tabac et plusieurs maladies, on ne peut qu'être étonné que l'histoire semble avoir ensuite été réécrite en mettant en avant des travaux anglais et amé-

ricains comme étant fondateurs des certitudes actuelles. Et entre 1941 et 1964 (date de la prise de conscience officielle des dangers du tabac), des milliards de cigarettes ont pu continuer à être fumées sans que les pouvoirs publics n'émettent de mise en garde contre leur danger, des millions de bronches et d'artères ont pu continuer à s'obstruer sans que les fumeurs n'en soient conscients ou avertis, des milliards de dollars ont pu continuer à *“entrer dans les poches de Big Tobacco”* et enrichir au passage des *Mad Men* (désignation des publicitaires des agences de communication de Madison Avenue à New York) et des cabinets d'avocats. Ces derniers étaient chargés de vérifier, avant leur émission, que les propos tenus par l'industrie du tabac pouvaient ne pas leur porter de préjudice légal, c'est-à-dire pouvaient ne pas être interprétés comme montrant que cette industrie savait pertinemment que le tabac est dangereux...

Alors, combien de morts dues à ce retard aux seuls États-Unis ? Une réponse est fournie dans le livre: *“Si on décale les courbes de la consommation du tabac, c'est-à-dire si on place en 1954 le début du fléchissement constaté à partir de 1964, on voit que 8 000 milliards de cigarettes “en trop” ont été consommées aux États-Unis. Elles n'auraient pas été fumées si le public avait su la vérité dix ans plus tôt. Cela représente environ 8 millions de morts dans les décennies suivantes.”*

### >>> Science ou dessein politique ?

Mais pourquoi les Allemands qui, en 1941, avaient *a priori* d'autres préoccupations, s'intéressaient-ils au tabac ? Pourquoi ont-ils créé à cette époque un institut de recherche sur les dangers du tabac dans une de leurs plus prestigieuses universités ?

La réponse est encore dans le livre (page 194): *“L'élément crucial ici, c'est que le nazisme était une idéologie de la*

*pureté raciale : le corps était confronté à une multitude de menaces, réelles ou imaginaires, du pain blanc aux colorants alimentaires et aux rayons X ou à la mixité raciale. Les dirigeants du parti nazi redoutaient que le tabac ne sape lui aussi la force du peuple allemand, n'affaiblisse sa résolution, ne le soumette à une allégeance extérieure alors que le corps de chaque Allemand était censé appartenir au Führer. La santé était une obligation morale, la maladie une forme de trahison. Ainsi, le nazisme encourageait-il l'identification et l'élimination des “menaces” pesant sur les corps völkisch (populaire) germanique.”*

Bien évidemment, si les données de la science allemande n'ont pas été prises en compte c'est qu'elles furent rejetées non en tant que science mais en ce qu'elles étaient intégrées dans une idéologie destructrice. Remarquons néanmoins que cette vision des choses n'a pas empêché l'exfiltration de savants allemands, utiles à certaines industries, vers l'URSS ou les États-Unis...

## [ Arme de persuasion perfide

>>> Comment montrer que l'on a une attitude citoyenne faisant croire que l'on veut détourner les adolescents de l'usage du tabac, tout en les incitant en fait à fumer ?

Pour contrer les attaques dont elle faisait l'objet à partir de 1964, l'industrie du tabac a voulu montrer qu'elle était citoyenne et responsable. Pour cela, sous le prétexte que la nocivité du tabac n'était – à son sens – pas prouvée, elle a souhaité faire croire qu'elle ne négligeait pas le fait qu'il était possible que le tabac soit nocif et a donc financé des recherches, fait de la publicité sur des grands thèmes de recherches en consacrant des sommes et des bourses importantes. En effet, comme le disait publiquement le vice-président d'une des plus grandes entreprises du tabac

## BILLET DU MOIS

(page 268 du livre), son entreprise “*cesserait son activité dès demain (si) nous avons la moindre notion, la moindre conscience de vendre un produit nuisible aux consommateurs*”. Formulée autrement, le langage affiché est le suivant : “Pour nous, industriels du tabac, rien n’a encore permis de prouver scientifiquement que le tabac est dangereux. Mais, comme l’hypothèse a été évoquée, même si elle semble produite par des experts sectaires voulant nuire aux intérêts de l’industrie et au plaisir des fumeurs, et comme nous sommes des adultes responsables et probes, nous allons investir dans la recherche pour évaluer l’éventuelle dangerosité du tabac.”

Cependant, l’analyse des archives de l’industrie du tabac a démontré qu’au moment où elle a commencé à tenir ce langage, les dangers du tabac lui étaient connus et, plus encore, que la recherche qu’elle finançait avait d’autres objectifs que ceux annoncés à grands frais. Les objectifs de cette stratégie étaient multiples et notamment : faire en sorte que la recherche soit bien consacrée aux maladies en rapport avec le tabac, mais surtout qu’elle n’étudie pas le lien entre le tabac et ces maladies ; étudier toutes les autres causes potentielles (pureté de l’air, facteurs génétiques...) pouvant expliquer ces maladies afin de minimiser le rôle du tabac qui ne devait pas être évoqué ; étudier plutôt les mécanismes que les causes des maladies ; faire une forte publicité aux fonds alloués à cette recherche afin de montrer le caractère probe et responsable de l’industrie et, par ailleurs, en finançant la recherche de plusieurs laboratoires académiques, s’attacher la neutralité et/ou la bonne volonté de scientifiques de renom (page 428) : “*L’industrie soutient la recherche pour qu’elle facilite la vente de cigarettes ou qu’elle rehausse son image aux yeux des élites culturelles et politiques. Et les chercheurs qui touchent cet argent facilitent de telles opérations.*” Ainsi, officiellement,

l’industrie du tabac finançait bien une recherche sur le cancer du poumon et pouvait le proclamer, mais ne finançait pas une recherche sur le lien entre cancer du poumon et tabagisme.

Mais revenons à notre question sur les adolescents. Comment paraître officiellement citoyen et être de fait, officieusement..., perfide concernant le tabagisme de l’adolescent, principale cible de l’industrie ? En étudiant la psychologie et la sociologie spécifiques des adolescents pour leur délivrer un message ayant un unique objectif : les attirer vers le tabac. La manière de faire est simple. Officiellement, l’industrie a bien financé aux États-Unis des campagnes dans les établissements scolaires pour adolescents avec pour objectif affiché et promu de leur enseigner qu’ils ne doivent pas fumer. Officieusement, le message était perverti : ce qui était enseigné est que, si les enfants et les adolescents ne doivent pas fumer, c’est parce que fumer est un “*choix d’adulte*” comme l’alcool, le sexe ou la moto. Or, l’industrie savait pertinemment qu’en présentant le tabac comme un choix d’adulte, fumer serait vécu comme un “*plaisir interdit, un ticket d’entrée dans la société des adultes*”. Il fallait donc toucher ceux qui n’avaient jamais fumé en présentant la cigarette comme “*l’un des*

*rites d’initiation au monde adulte*”. Ainsi, sous couvert de dissuader les adolescents du tabac, la communication portait de fait sur “*l’attrait de la maturité, le vernis de la rébellion, l’illusion que les nouveaux fumeurs savent ce qu’ils font...*”

Et les forces à l’œuvre dans cette stratégie deviennent claires : l’agence de communication fournit la trame et probablement la forme des communications en milieu scolaire, le cabinet d’avocat vérifie qu’il n’y a rien de répréhensible, et l’industrie fournit les moyens. Comment cela pourrait être considéré comme non répréhensible ? Simplement parce qu’une des stratégies de l’industrie du tabac, et donc son langage affiché, était de nier que le tabac puisse être addictif : pour elle, le tabac est une habitude, un choix libre et consenti comme le permet la Constitution américaine, donc un choix que l’on peut faire en étant adulte. Dès lors, il n’y a rien de répréhensible à présenter le tabac comme “interdit aux adolescents” puisqu’il s’agira d’un choix d’adulte. La perfidie est de tenir ce langage en sachant pertinemment qu’une partie des adolescents n’aspire déjà qu’à faire des choix d’adultes...

Cette stratégie a pu être dénoncée et surtout condamnée, des années plus tard,

### “... les grandes avancées de la publicité ont été inventées puis lancées par les fabricants de tabac”

Pourquoi les gens se mettent à fumer ? Pourquoi leur est-il difficile de s’arrêter ?

À la deuxième question, il est facile de répondre : parce que tout est fait pour que la cigarette soit addictive. La perfidie est de faire croire que les fumeurs le font par plaisir, du fait de leur unique libre arbitre, mais “*c’est une pure fabrication de l’industrie*”. R.N. Proctor ajoute aussi : “*C’est une différence fondamentale avec d’autres drogues comme l’alcool et le cannabis. La cigarette n’est pas une drogue récréative : elle ne procure aucune ébriété, aucune ivresse... C’est écrit en toutes lettres dans les documents : fumer n’est pas comme “boire de l’alcool”, c’est comme “être alcoolique”. Parmi ceux qui aiment la bière ou le vin, seuls 3 % environ sont accros à l’alcool. Alors qu’entre 80 % et 90 % des fumeurs sont dépendants. C’est une forme d’esclavage.*”

Pour répondre à la première question, il faut comprendre que l’industrie du tabac a mis en place la plus vaste entreprise d’ingénierie du consentement. Elle repose sur des études psychologiques et sociologiques et a de plus été capable d’infiltrer les milieux culturels et scientifiques, de subvertir la médecine, plusieurs milieux scientifiques et politiques et de les corrompre en masse.

lorsque les archives en question révélèrent que cette industrie avait pleinement conscience du caractère addictif du tabac.

### >>> Que vend un marchand de cigarettes ?

En 1985, un livre prétendait enseigner tout ce que l'on n'apprend pas à Harvard, sous-entendu à la *Harvard Business School*. Un chapitre avait trait à la connaissance exacte de ce que l'on vend quand on est commerçant. Ce chapitre commençait par une anecdote : quelqu'un demande au PDG d'une société réputée pour la vente de montres de prix élevé : "les montres, ça marche ?", et le PDG de cette société de lui répondre : "je n'en ai aucune idée" et d'ajouter en aparté "chez R..., nous ne vendons pas de montres. Nous sommes un commerce de luxe."

Et les industriels de la cigarette savent pertinemment ce qu'ils vendent puisque, si on leur posait la question "alors les cigarettes, ça marche ?", ils répondraient "on ne vend pas des cigarettes, on est un commerce de nicotine." Et ils le savent pertinemment pour plusieurs raisons (pages 350 et 358). Il est en effet parfaitement possible de diminuer le taux de nicotine des cigarettes à un taux si faible qu'il n'induit pas d'addiction. Le fumeur pourrait ainsi être libre de son choix et prétendre ne fumer que par plaisir, puisque le facteur addictif serait supprimé. Les recherches ont toujours eu pour objectif de faire en sorte que les taux de nicotine des cigarettes soient calculés pour assurer la délivrance d'une dose entretenant l'addiction. Ils vendent bien de la nicotine et non pas des cigarettes.

Enfin, les agences de communications chargées de promouvoir les intérêts de cette industrie savent elles aussi parfaitement ce qu'elles vendent puisqu'elles ont déclaré à ce sujet : "Notre produit, c'est le doute." Ce qui permet une belle leçon d'*agnostology*.

## Scientificité réelle et apparente

### >>> Comment promouvoir le doute ?

La méthode scientifique a ses principes et ses méthodes parfois complexes, mal connus ou mal compris permettant d'utiliser une scientificité apparente pour faire croire qu'une donnée n'est pas scientifiquement démontrée. Voici un exemple de scientificité apparente mise à profit par l'industrie du tabac et cité dans *Golden Holocaust* (page 286). La scène se passe en 1985 dans le procès *Galbraith vs Reynolds*, ce dernier étant un industriel du tabac. Sheldon C. Sommers est docteur en médecine, chargé par l'industrie du tabac de défendre sa cause. Il est appelé à témoigner et voici le dialogue entre un juriste et ce médecin :

– Docteur, avez-vous actuellement un avis sur la question de savoir si la cigarette provoque le cancer du poumon ?

– Oui.

– Quel est votre avis ?

– Je ne crois pas qu'elle soit en cause, pas au sens scientifique.

– Dans votre réponse, quand vous formulez cette restriction, "pas au sens scientifique", qu'entendez-vous par une telle nuance ?

– La preuve scientifique d'un agent causal suppose que cet agent soit une condition à la fois nécessaire et suffisante pour produire une affection.

– Qu'entendez-vous par "nécessaire" pour produire une affection ?

– Qu'en son absence cette affection n'existe pas.

Là encore, c'est bien joué car cela suppose que le juriste et/ou les jurés aient compris la différence entre déterminisme et probabilité. Certes, le tabac n'est pas un facteur nécessaire – comme le serait un microbe donné pour une maladie infectieuse donnée – ou indispensable pour développer un cancer du poumon ou une maladie coronaire, il en augmente seulement la probabilité

mais il n'est ni nécessaire ni suffisant. Ce qui, en rien, ne le disculpe d'être un agent initiateur et/ou promoteur d'une maladie multifactorielle. Sans connaître ces subtilités, il est aussi possible d'expliquer simplement la vacuité d'un tel raisonnement qui conduirait à établir que les armes à feu ne peuvent être tenues responsables de morts violentes, car les morts violentes peuvent aussi survenir sans utiliser d'armes à feu. Si cet exemple peut faire éventuellement sourire, il en est un autre qui a de quoi laisser perplexe les cardiologues et les médecins.

### >>> Quelle est l'experte médicale qui a tenu à un juriste le langage suivant lors d'un procès où elle défendait l'industrie du tabac (voir page 303) ?

Le juriste (J) : *Vous savez pourtant, avec un degré de certitude médicale raisonnable, que la cigarette tue des centaines de milliers d'individus chaque année n'est-ce pas ?*

L'experte (E) : *Cette affirmation repose sur des études épidémiologiques et se fonde sur une multiplication des estimations de croissance des risques relatifs... que l'on attribue à la consommation de cigarettes.*

J : *Et vous trouvez ces études épidémiologiques très convaincantes, n'est-ce pas ?*

E : *Je... tout d'abord... je... il est difficile de répondre à cette question. Parce que les études spécifiques sur lesquelles on s'appuie pour formuler de telles affirmations et établir ces risques statistiques sont des travaux que je ne connais pas directement. Ce sont des données anciennes. Leur degré d'exactitude n'est franchement pas clair à mes yeux. Dans quelle mesure les méthodes étaient-elles valides pour établir les degrés de risque, je n'en sais rien. Je ne suis pas épidémiologiste."*

Les archives de l'industrie du tabac révèlent que cette experte a reçu 500 000 dollars entre 1989 et 1995 (soit l'équivalent de 940 000 dollars de 2013). Il n'est pas besoin de la citer puisque

## BILLET DU MOIS

son nom figure dans le livre et sur de nombreuses publications de cardiologie, notamment d'études épidémiologiques! En 1994 et 1995, elle a été la présidente de l'*American Heart Association* (AHA) qui fonde ses recommandations de prévention sur l'étude de Framingham, cette étude "ancienne" dont "le degré d'exactitude ne semble pas franchement clair". Dans les recommandations de prévention de 1998, les experts de l'AHA écrivaient: "Les fumeurs de plus d'un paquet de cigarettes par jour sont à extrêmement haut risque de maladie coronaire prématurée, plus encore que ce qui est calculé par la grille de risque. Plus encore, les dangers de la cigarette sur la santé vont au-delà de ses effets sur le risque de maladie coronaire. Le tabac est la cause principale des artérites, est un facteur de risque majeur d'AVC, est sous-jacent à de multiples formes de cancer et est la cause de maladies

*pulmonaires chroniques. Pour ces raisons, la cigarette est la principale cause de décès évitables aux États-Unis. Les efforts pour encourager l'arrêt du tabac sont un objectif prioritaire des stratégies de prévention.*"

Enfin, est-ce parce qu'elle n'était pas épidémiologiste et qu'elle ne connaissait pas bien le lien entre tabac et maladies cardiaques qu'en 2006 elle a été élue présidente de l'*American Society of Hypertension* et qu'en 2013 elle a été cosignataire des recommandations nord-américaines sur l'hypertension artérielle (JNC 8) bien qu'elle n'en fut pas un membre votant?

### En guise de conclusion

David Goertlitz était mannequin, notamment pour la marque de cigarettes

Winston. À l'issue d'une séance photo du début des années 1990, il demanda s'il pouvait emporter quelques cigarettes (page 152). "Bien sûr, prenez-les toutes", lui répondit le responsable de la campagne de Reynolds. Goertlitz lui demanda alors s'il y avait des dirigeants de la compagnie qui fumaient et s'attira cette réponse: "Vous plaisantez? Nous réservons ce droit aux pauvres, aux jeunes, aux Noirs et aux imbéciles."

Tout est dit.

---

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

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

### COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J. Amar, Pr P. Amarenco, Pr M.C. Aumont, Pr J.P. Bassand, Pr J.P. Becquemin, Pr A. Benetos, Pr A. Berdeaux, Pr J. Blacher, Pr J.J. Blanc, Pr O. Blétry, Pr M.G. Bousser, Pr E. Bruckert, Pr B. Chamontin, Pr B. Charbonnel, Pr A. Cohen, Pr S. Consoli, Pr Y. Cottin, Pr J.C. Daubert, Pr J. de Leiris, Pr M. de Lorgèril, 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. Juillièrre, Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche, Pr A. Leenhardt, Pr J.Y. Le Heuzey, Pr D. Loisançe, Pr J. Machecourt, Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer, Dr J.P. Monassier, Pr J.J. Mourad, Pr G. Montalescot, Pr A. Pavie, Pr R. Roudaut, Pr D. Sidi, Pr M. Slama, Pr G. Slama, Pr J.L. Schlienger, Pr G. Steg, Pr D. Thomas, Pr C. Tribouilloy, Pr P. Valensi, Pr E. Van Belle

### COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr B. Brembilla-Perrot, Dr J. Chapman, Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dacher, Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Dr F. Diévert, Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana, Dr L. Fermont, Dr J.M. Foulst, Dr D. Himbert, Pr Ph. Hoang The Dan, 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. Scheublè, 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

### PUBLICITÉ

D. Chargy

### RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

### MAQUETTE, PAO

J. Delorme

### CHEF PROJET WEB

J. Nakache

### IMPRIMERIE

Impression : bialec – Nancy  
95, boulevard d'Austrasie  
CS 10423 – 54001 Nancy cedex  
Commission Paritaire : 0117 T 81117  
ISSN : 1145-1955  
Dépôt légal : 3<sup>e</sup> trimestre 2014



# #302

Septembre 2014

## ➔ BILLET DU MOIS

- 3** **Tabac : comment entretenir un massage en prétendant qu'il n'y en a pas ?**  
F. Diévert

## ➔ LE DOSSIER

### Apnées du sommeil

- 10** **En pratique, on retiendra**
- 11** **Éditorial**  
**Apnées du sommeil et maladies cardiovasculaires**  
O. Dubourg, F. de Roquefeuil
- 13** **Pathologies cardiovasculaires et syndrome d'apnées du sommeil : outils de dépistage**  
F. de Roquefeuil
- 19** **Fibrillation atriale et syndrome d'apnée du sommeil : données épidémiologiques et physiopathologiques**  
J.-Y. Le Heuzey
- 23** **Syndromes d'apnées du sommeil chez l'insuffisant cardiaque**  
M.-P. d'Ortho
- 27** **Traitement chirurgical du SAOS**  
F. Chabolle
- 29** **Le traitement médical du SAOS**  
P. Escourrou

## ➔ MISE AU POINT

- 32** **Antidotes des traitements anticoagulants**  
F. Diévert, J.S. Hulot, J. Schmidt, D.M. Smadja

## ➔ REVUES GÉNÉRALES

- 40** **Les valvulopathies au benfluorex : histoire d'un glissement étiologique et sémiologique**  
P.V. Ennezat, Y. Jobic, S. Maréchaux, C. Tribouilloy
- 49** **Quelle modalité d'imagerie pour l'analyse du tronc coronaire gauche ?**  
N. Amabile

## ➔ REPÈRES PRATIQUES

- 55** **Syndrome de tachycardie orthostatique posturale**  
F. Delahaye

## ➔ ACTUALITÉS

- 59** **Améliorer le dépistage de la fibrillation auriculaire, c'est possible : la preuve par PROFIL-FA**  
R. Peluchon

## LE DOSSIER

# Apnées du sommeil

### EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

#### Pathologies cardiovasculaires et syndrome d'apnées du sommeil : outils de dépistage

- ☞ Forte prévalence du SAS dans la patientèle cardiologique.
- ☞ Existence d'un lien bidirectionnel faisant du SAS un facteur causal et aggravant.
- ☞ Enquête diagnostique : accumuler des arguments en faveur de la présence d'un SAS.
- ☞ Enregistrement du sommeil : seul diagnostic de certitude.
- ☞ Au-delà de l'IAH, les critères de désaturation émergent comme des critères de sélection.

#### Fibrillation atriale et syndrome d'apnée du sommeil

- ☞ Il existe des liens indiscutables entre SAOS et FA sans qu'il soit établi une relation de cause à effet entre eux.
- ☞ Il existe chez ces patients un remodelage électrophysiologique contractile et structurel qui contribue à la survenue et à la pérennisation de l'arythmie.
- ☞ Le traitement de ces patients implique une double prise en charge, de l'arythmie et des apnées obstructives.

#### Syndromes d'apnées du sommeil chez l'insuffisant cardiaque

- ☞ Les SAOS sont très fréquents chez les insuffisants cardiaques, tant à FEVG préservée qu'à FEVG altérée.
- ☞ La présence d'un SAS est un facteur pronostique négatif de l'ICC.
- ☞ La clinique est peu contributive pour le diagnostic car les ICC ne sont pas somnolents.
- ☞ Le traitement du SAS avec la correction de l'index d'apnées-hypopnées améliore le pronostic.

#### Traitement chirurgical du SAOS

- ☞ L'analyse des résultats démontre clairement que la chirurgie est moins efficace que la PPC ou l'orthèse dentaire, même si elle constitue le seul traitement radical du SAOS.
- ☞ Pour le SAOS sévère, la chirurgie ne peut être réalisée qu'après échec d'un traitement par PPC et/ou par orthèse dentaire.
- ☞ Seuls les SAOS modérés, sans facteur de risque cardiovasculaire ou neurologique, peuvent être candidats à une chirurgie de première intention.

#### Le traitement médical du SAOS

- ☞ Des règles hygiéno-diététiques doivent être systématiquement recommandées.
- ☞ Le traitement de référence du SAOS est la PPC.
- ☞ L'efficacité clinique de la PPC augmente avec les heures d'utilisation.
- ☞ L'orthèse d'avancée mandibulaire est indiquée en cas de refus ou d'intolérance à la PPC.
- ☞ Le patient doit être éduqué à la maladie et à son traitement.

## LE DOSSIER

# Apnées du sommeil

## Éditorial

# Apnées du sommeil et maladies cardiovasculaires

**L**e syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est une pathologie fréquente des voies respiratoires, secondaire à un collapsus anormal de la région oropharyngée au cours du sommeil qui se complique de désaturations répétitives en oxygène du sang artériel et de réveils itératifs. En plus du retentissement évident sur la qualité du sommeil qui est franchement altérée et de la fatigue ressentie par les patients, il existe aussi un retentissement cardiovasculaire important dont les cardiologues sont de plus en plus avertis. Les complications les plus fréquentes sont : une hypertension artérielle difficile à équilibrer, des arythmies auriculaires récidivantes, une maladie coronarienne évolutive et des insuffisances cardiaques aggravées.



→ **O. DUBOURG,**

**F. DE ROQUEFEUIL**

Pôle Thorax vasculaire digestif,  
Métabolisme, Néphrologie,  
Hôpital Ambroise-Paré,  
BOULOGNE BILLANCOURT.

Le SAS est une pathologie chronique, sous-diagnostiquée et sous-traitée, à forte incidence en termes de coût économique (aux États-Unis, les SAS obstructifs modérés et sévères représentent 23 millions de personnes, avec un coût évalué entre 65 et 165 milliards de dollars) dû à une population amenée à augmenter avec l'âge et l'index de masse corporelle.

Le SAS mobilise de plus en plus la communauté scientifique en raison du lien bidirectionnel qui semble relier ce syndrome à de multiples pathologies chroniques largement dominées par les pathologies cardiovasculaires déjà citées et la dysfonction endothéliale sous-jacente. Le SAS a également un rôle aggravant au cours d'autres pathologies : les accidents vasculaires cérébraux, l'obésité, le diabète, la dysfonction érectile, la dépression.

S'appuyant sur les études épidémiologiques puis sur des études observationnelles, le lien s'impose comme une évidence. Partant des modifications physiopathologiques, de nombreuses équipes de recherche tentent d'expliquer le rôle exact du syndrome d'apnées du sommeil dans la genèse de ces différentes pathologies. La compréhension du SAS éclaire celle du profil évolutif de certains patients et va probablement, dans le futur, modifier la prise en charge de multiples pathologies en mettant en évidence de nouveaux facteurs de risque délétères méconnus car de survenue nocturne comme la désaturation, les micro-éveils, la mauvaise qualité du sommeil. Ces nouveaux facteurs sont sources de réactions en cascade inflammatoires, auto-immunes, stéatosiques, métaboliques, à fort retentissement diurne.

La transversalité du syndrome amène les sociétés savantes à coopérer pour sa prise en charge. Après les neurophysiologistes, les pneumologues et les ORL,

## LE DOSSIER

# Apnées du sommeil

viennent les endocrinologues, les ophtalmologues, les cardiologues, les neurologues, les psychiatres, les gériatres et, plus récemment, les pédiatres qui allongent la liste des spécialistes concernés, au quotidien, par la prise en charge de cette maladie.

Dans le domaine cardiologique, les publications qui restent observationnelles sont de plus en plus nombreuses et convaincantes. C'est pourquoi il nous semble intéressant de proposer ce dossier de *Réalités Cardiologiques* qui rassemble différents articles traités par des spécialistes reconnus de la prise en charge de cette maladie. Le **Dr Florence de Roquefeuil**, cardiologue, nous propose des clés pour le dépistage des pathologies cardiovasculaires, puisque le SAS est à présent reconnu comme un facteur de risque de survenue d'une HTA, et par voie de conséquence, d'un AVC, d'un infarctus du myocarde, d'une altération de la FEVG mais aussi de mort subite. De plus, les études de cohorte prospectives ont mis en évidence le rôle pronostique délétère de la présence d'un SAS.

Le **Pr Jean-Yves Le Heuzey** a été un des premiers rythmologues français à mettre en évidence le lien entre SAS et AC/FA. Nous lui avons demandé de nous communiquer son expérience puisque que le lien causal et/ou aggravant joué par le SAS au niveau des patients présentant une AC/FA a fait l'objet aujourd'hui de publications suffisantes pour en tirer les leçons, tandis que les constructeurs de stimulateurs cardiaques s'intéressent de près à cette maladie et créent des algorithmes de probabilité de présence d'un SAS incitant au dépistage.

Le **Pr Marie-Pia d'Ortho**, physiologiste, exposera sa vision du rôle du SAS dans ces deux mécanismes, obstructif mais aussi central, dans l'insuffisance cardiaque car, dans ce domaine, la présence d'un SAS est fréquente, paucisymptomatique et souvent aggravante. Des études convaincantes existent, mais la preuve formelle apportée par des études randomisées manque encore pour emporter la conviction de nos sociétés savantes et aboutir à des recommandations de prise en charge indispensables en regard de l'enjeu socioéconomique du syndrome.

Enfin, deux spécialistes de la prise en charge thérapeutique du syndrome obstructif des voies aériennes nous donneront les clés du traitement : le **Pr Frédéric Chabolle**, chirurgien ORL, pour la prise en charge chirurgicale du SAS et le **Pr Pierre Escourrou**, physiologiste, pour sa prise en charge médicale. Les défis thérapeutiques du SAS reposent sur le dépistage et la prise en charge des populations non diagnostiquées, mais aussi sur la prise en charge des SAS non observants, sans oublier le traitement des comorbidités et

la modification de l'hygiène de vie par la perte de poids et l'augmentation de l'activité physique.

Pour conclure, on peut s'attendre à une implication très active des cardiologues dans le dépistage et la prise en charge du SAS, l'objectif commun étant la réduction du risque cardiovasculaire. Ce d'autant que le risque cardiovasculaire est aggravé par un SAS qui, lui-même, est considéré par certains spécialistes comme un facteur de risque à part entière et non seulement un facteur aggravant des autres facteurs de risques. Le cardiologue devra tenir compte des SAS plus ou moins sévères en priorisant le dépistage des patients les plus à risque en raison de leur âge, de leur niveau de désaturation et de leurs autres facteurs de risque cardiovasculaires.

Des progrès restent à faire même si les années à venir devraient nous permettre, d'une part, de définir les critères de gravité d'un SAS fonction de l'index d'apnée-hypopnée (IAH) mais aussi du niveau de désaturation (saturation moyenne nocturne, nadir de désaturation, % de saturation nocturne passé en dessous de 90 %) et, d'autre part, d'intégrer le SAS dans différents scores : score de risque opératoire, mais aussi score d'évaluation du risque cardiovasculaire, score de risque embolique.

Le plus urgent, à nos yeux, reste l'amélioration de l'observance par une éducation thérapeutique adaptée, en modifiant les techniques de ventilation, en élargissant les solutions alternatives à la ventilation (orthèses d'avancée mandibulaire, stimulation des voies aériennes supérieures, etc.) car, en pratique quotidienne, nous savons tous qu'un SAS dépisté ne veut pas dire qu'il soit traité ou qu'il le reste longtemps.

### Pour en savoir plus

- BRADLEY TD, FLORAS JS. Obstructive sleep apnea and its cardiovascular consequences. *Lancet*, 2009;373:82-936.
- MARIN JM, CARRIZO SJ, VICENTE E *et al.* Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*, 2005;365:1046-1053.
- GAMI A *et al.* Obstructive Sleep Apnea, Obesity and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2007;49:565-571.
- DIMITRI H *et al.* Atrial remodeling in obstructive sleep apnea: implication for atrial fibrillation. *Hearth Rhythm*, 2012;9:321-327.
- DAMY T *et al.* Prognostic impact of sleep disordered breathing and its treatment with nocturnal ventilation for chronic heart failure. *Eur J Heart Failure*, 2012;14:1009-1019.
- BITTER T *et al.* Treatment of Cheyne-Stokes Respiration Reduces Arrhythmic Events in Chronic Heart Failure. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2013:1-9.
- HORMANN K *et al.* Surgery for Sleep Disordered Breathing Springer Link. 2010:1-3.
- DAL-FABRO C *et al.* Mandibular Advancement device and CPAP upon cardiovascular parameters in OSA. *Sleep Breath*, 2014 Jan 26.

## LE DOSSIER

## Apnées du sommeil

# Pathologies cardiovasculaires et syndrome d'apnées du sommeil : outils de dépistage

**RÉSUMÉ :** En tenant compte de la forte prévalence de SAS dans sa clientèle, le cardiologue, acteur important du dépistage, doit déterminer le profil des patients qui vont bénéficier d'un enregistrement du sommeil, seul examen permettant un diagnostic de certitude. Cette étape va lui permettre de cibler les profils de patients à haut risque de SAS sévère, donc à haut risque d'évolutivité cardiovasculaire, en utilisant des outils précis :

- reconnaître les profils "à risque" de certains patients (homme obèse à fort tour de cou avec une pathologie propre des VAS) ;
- identifier les principaux critères cliniques de la présence d'un SAS de type obstructif (ronflements, pauses, somnolence diurne, asthénie diurne, sommeil non réparateur, épisodes de suffocation nocturne, nycturie) mais aussi chez l'insuffisant cardiaque (sexe, niveau de BMI, taux de Nt-proBNP, HTAP) ;
- utiliser les critères évolutifs propres du patient, ou les associations pathologiques à forte prévalence connue de SAS ;
- sans oublier les outils complémentaires représentés par l'oxymétrie, la MAPA, le Holter ECG, ou la mémoire de certains PM.

Cette enquête va aboutir à l'enregistrement du sommeil des patients les plus graves pour une meilleure maîtrise des dépenses de santé dans l'attente des études randomisées confirmant les données des études observationnelles sur le bénéfice cardiovasculaire de la prise en charge des patients cardiaques apnéiques.



→ F. DE ROQUEFEUIL

Pôle Thorax vasculaire digestif,  
Métabolisme, Néphrologie,  
Hôpital Ambroise-Paré,  
BOULOGNE BILLANCOURT.

**L**e syndrome d'apnées du sommeil (SAS) a une **relation bidirectionnelle** avec la plupart des pathologies cardiovasculaires. Il est en effet reconnu comme **un facteur augmentant le risque de survenue** non seulement d'une HTA mais aussi d'un accident vasculaire cérébral, d'un infarctus du myocarde, d'une fibrillation atriale, d'une hyperexcitabilité ventriculaire, d'une cardiomyopathie, sans oublier le risque de mort subite. Par ailleurs, de nombreuses études de cohorte prospectives ont mis en évidence le **rôle pronostique délétère de sa présence** en cas d'HTA connue, comme en cas de coronaropathie, d'insuffisance cardiaque, ou de pathologie rythmique préexistante.

**Le SAS agirait donc comme un facteur causal possible mais aussi comme un facteur aggravant.**

Le cardiologue est un acteur clé de son dépistage au sein de sa propre cohorte de patients, cette pathologie du sommeil pouvant être méconnue car souvent paucisymptomatique chez ces patients. Il dispose d'outils de dépistage pour cibler les profils **les plus à risque** mais aussi les profils **les plus rentables** avec bénéfices attendus d'une prise en charge.

La recherche d'arguments en faveur de la présence d'un SAS est à la base de la démarche diagnostique qui va répondre à cinq questions avant de décider d'un

# LE DOSSIER

## Apnées du sommeil

enregistrement du sommeil, seul examen de certitude :

- Existe-t-il des facteurs de risque de survenue d'un SAS ?
- Les critères cliniques du SAS sont-ils présents ?
- Le profil évolutif de la pathologie est-il évocateur de la présence d'un SAS, reconnu comme un facteur de déstabilisation ?
- Existe-t-il des pathologies associées à haute prévalence ?
- En cas de doute, quels sont les examens complémentaires utiles ? (oxymétrie, Holter ECG, mémoire de certains *pacemakers*, Holters tensionnels, paramètres biologiques).

### Le SAS : un facteur de risque démontré

Les grandes études épidémiologiques [1] ont permis l'étude de la prévalence du SAS dans différentes populations de patients, partant d'un index horaire d'apnées-hypopnées IAH  $\geq 15$  à comparer à celle du SAS en population générale (âge moyen 30 à 60 ans) pour le même IAH qui est de 9 % chez l'homme et de 4 % chez la femme (en population européenne respectivement 14 % et 7 %) :

- chez l'hypertendu, elle oscille entre 30 et 83 % selon les profils hypertensifs avec une prévalence élevée de SAS méconnus en cas d'HTA résistante (fig. 1) ;
- chez le coronarien, la prévalence selon les études varie entre 30 et 58 % ;
- chez l'insuffisant cardiaque, la prévalence est de l'ordre de 40 à 60 % selon les études ;
- en cas de fibrillation atriale, selon le type de FA, elle est de l'ordre de 50 à 60 %.

La communauté scientifique, consciente de ces prévalences élevées, a tenté par des études transversales de mettre en évidence le lien causal entre le SAS et les pathologies cardiovasculaires, lien difficile à établir en raison de facteurs confondants

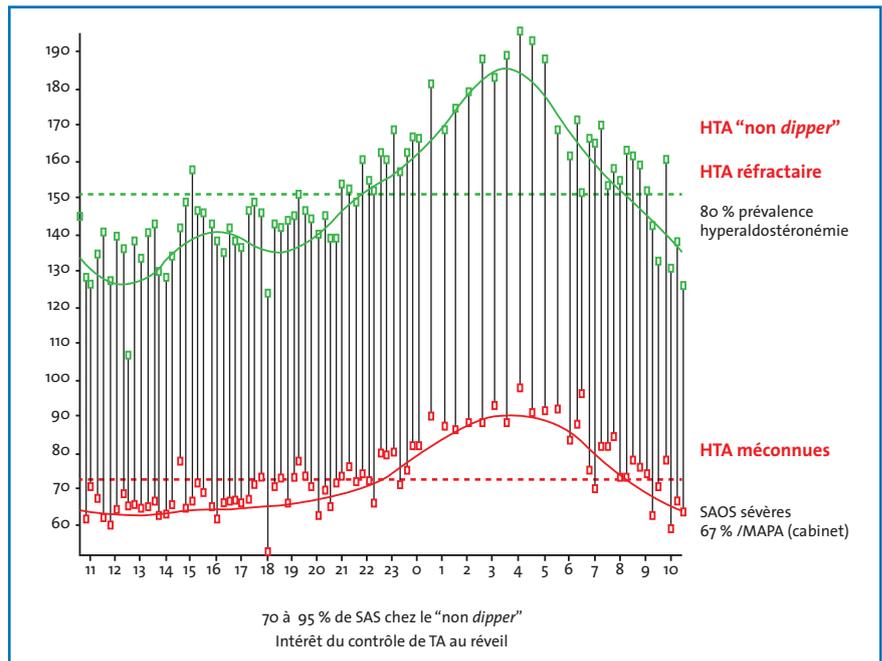


FIG. 1: Intérêt de la MAPA dans le SAS.

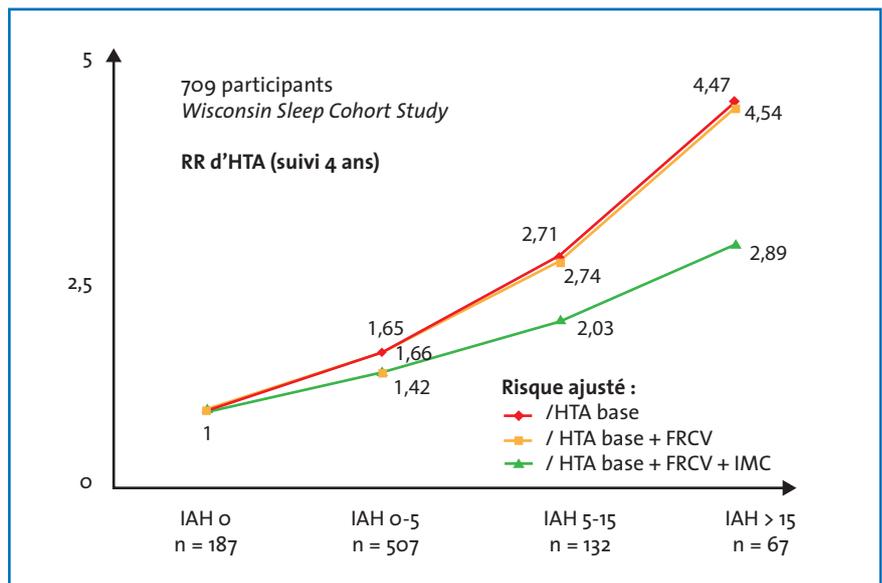


FIG. 2 : HTA et SAS. Relation de type "effet-dose". D'après Peppard et al. *N Engl J Med*, 2000;342:1378-1384.

comme l'obésité, l'âge, ou la présence fréquente d'un syndrome métabolique.

>>> Ce lien causal a pu être établi pour l'HTA, indépendamment des autres facteurs confondants, par Young en 1997

avec un odds ratio de risque de développer une HTA sur un suivi de 4 à 8 ans de 2,89 [2, 3] (fig. 2).

>>> En ce qui concerne l'athérosclérose, le SAS semble présent à tous les stades du

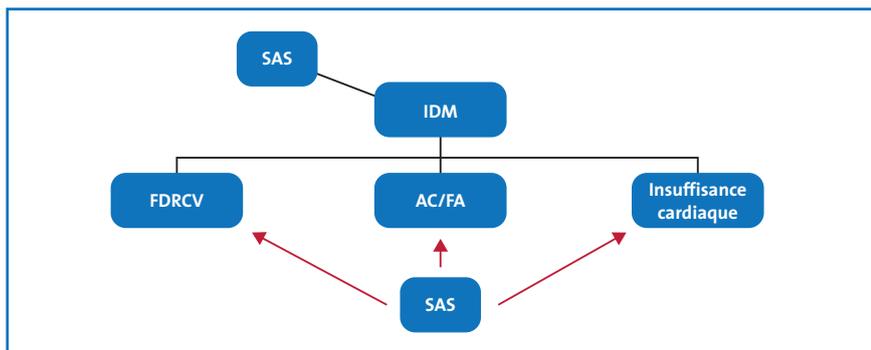


FIG. 3 : Le SAS à tous les niveaux du continuum.

continuum (fig. 3) : expérimentalement, chez les souris, l'exposition simultanée à une hypoxie intermittente (modèle expérimental de SAS) et à une diète enrichie en cholestérol induit l'apparition précoce d'une athérosclérose aortique.

De nombreuses publications d'études observationnelles dans les années 2000 semblent confirmer le lien entre SAS et athérosclérose :

- en 2000, Peker *et al.* [4] montrent chez des coronariens avec SAS obstructif une **surmorbi-mortalité** significative : 38 % de décès/9 %, 24 % d'événements cardiaques majeurs/5 % ;

- en 2004, Milleron *et al.* [5] publient une étude observationnelle chez des coronariens avec SAS obstructif "modéré" (IAH > 15), répartis en deux groupes traités ou non pour leur pathologie du sommeil. Ils montrent une **baisse significative**, sur 5 ans de suivi dans le groupe des SAS traités, **des décès, des syndromes coronaires aigus et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque ou revascularisations coronaires** (*hazard ratio* = 0,24) ;

- en 2005, Marin *et al.* [6] publient une large étude observationnelle prospective avec un suivi moyen de 10 ans (apparié sur l'âge, le sexe et le poids) comparant un groupe de SAS sévères non traités (IAH > 30; n = 235) et à un groupe de SAS sévères traités par PPC (n = 372). Ils montrent, dans le groupe des SAS non traités, une **augmentation tout à fait significative des événements cardiovasculaires mortels** (1,06 *versus* 0,3/100 patients/

années) et non mortels (2,13 *versus* 0,45/100 patients/années [décès, IDM, SCA, hospitalisations]) avec un profil évolutif des SAS sévères traités quasi comparables en termes d'événements au profil évolutif des simples ronfleurs (fig. 4 et 5) ;

- en 2006, Nakashima *et al.* [7] mettent en évidence, après un infarctus du myocarde, l'existence d'un **surrisque de 2,38** de développer à 21 jours une **insuffisance cardiaque systolique en présence d'un SAS** obstructif indépendamment des autres facteurs.

Il semble exister aussi un lien causal entre SAS et **mort subite** (MS) :

- il existe un risque relatif de mort subite entre minuit et 6 heures du matin chez les patients apnéiques estimé à **2,57** comparé à la population générale dont le pic de mortalité se situe entre 6 heures du matin et midi [8] ;

- l'analyse des data de 10 701 adultes d'âge moyen 53 ans, venus pour un enregistrement du sommeil entre 1987 et 2003 à la *Mayo Clinic*, suivi en

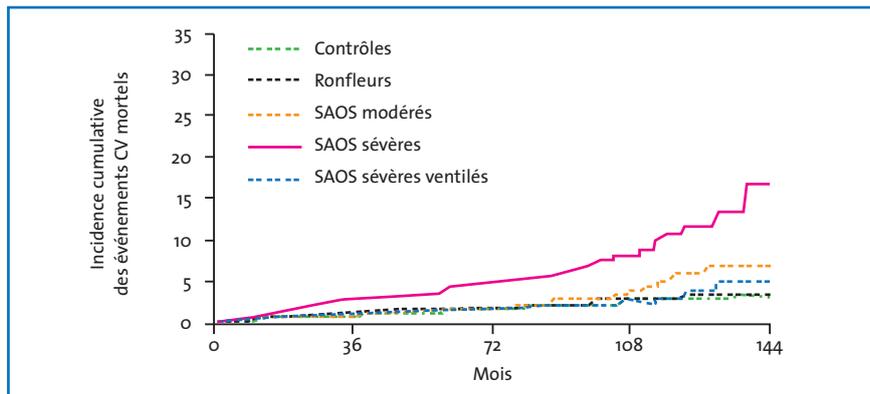


FIG. 4 : Événements cardiovasculaires mortels. Surmortalité des SAOS sévères. Efficacité du traitement par PPC des SAOS sévères. (D'après l'étude observationnelle de Marin, 2005).

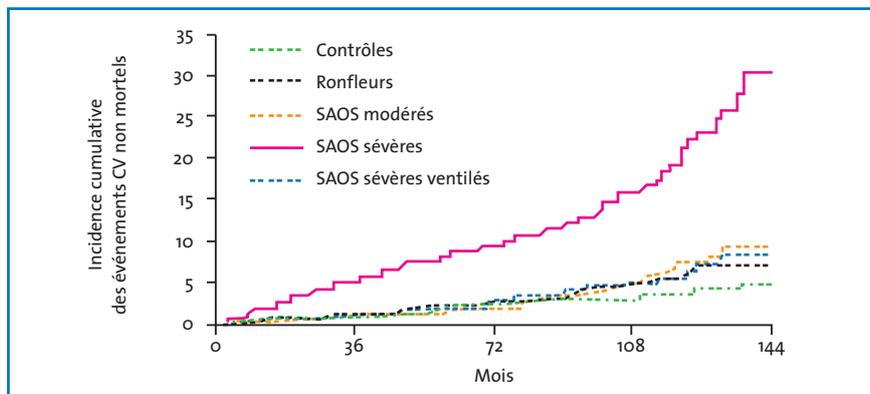


FIG. 5 : Événements cardiovasculaires non mortels. Surmorbidity des SAOS sévères. Efficacité du traitement par PPC des SAOS sévères. (D'après l'étude observationnelle de Marin, 2005).

## LE DOSSIER

# Apnées du sommeil

moyenne 5,3 ans montre dans la population des SAS sévère (IAH moyen à 31) un surrisque annuel de MS ou d'arrêt cardiaque ressuscité (ACR) estimé à 0,27 % à comparer au 0,1 à 0,2 % de la population générale.

**Les trois prédicteurs** de MS ou ACR étaient un IAH > 20, une saturation moyenne nocturne < à 93 % et un nadir de saturation en oxygène < à 78 % ; chaque chute de 10 % du nadir était associée à un surrisque de MS avec un HR à 1,14. **Somers souligne l'intérêt de dépister et de traiter les populations les plus à risque** [9].

### Principales hypothèses physiopathologiques

>>> Les arrêts respiratoires itératifs caractéristiques du SAS sont à l'origine d'**hypoxémies répétitives** (associées à une hypercapnie avec augmentation du chémoréflexe, de l'activité sympathique et du relargage de catécholamines). La fin de l'apnée est marquée par une tachycardie avec élévation tensionnelle qui entraîne une augmentation de la demande en oxygène au moment où la saturation est la plus basse, situation qui crée une ischémie myocardique avec son risque arythmogène propre mais aussi hyperaldostéronisme secondaire à l'élévation tensionnelle, source de stress oxydatif, d'inflammation, d'hypertrophie myocardique et de fibrose ventriculaire.

>>> Les arrêts respiratoires itératifs via l'hypoxémie et l'hypercapnie provoquent des **micro-éveils** qui restaurent le flux respiratoire pharyngé et qui vont, à la longue, déstructurer profondément le sommeil avec un risque cardiovasculaire propre à cette déstructuration

>>> Enfin, le stress cardiovasculaire provoqué par le SAS n'est pas le seul facteur pathogénique contribuant aux pathologies cardiovasculaires. Il semble exister un lien entre le SAS et la **redistribution**

**de la graisse viscérale** avec apparition *via* la sécrétion de cytokines d'inflammation, d'une intolérance au glucose puis d'une insulino-résistance mais aussi de troubles nocturnes de la coagulation, d'une dysfonction autonome... [11].

Les inconnues demeurent nombreuses et mobilisent la communauté scientifique, le SAS représentant un modèle expérimental transversal qui permettrait de relier les différentes pathologies entre elles. Démontrer ce lien en l'ajustant sur les facteurs de risque dits confondants est l'objectif.

### Les outils de dépistage pour cibler les patients les plus à risque

L'incidence en termes de santé publique de la prise en charge d'un syndrome considéré comme un facteur initiant ou aggravant les pathologies cardiovasculaires est, bien sûr, considérable. Les outils utilisés doivent permettre de prédire avec une forte probabilité la présence d'un SAS sévère, ou à risque en termes d'évolutivité cardiovasculaire car particulièrement désaturant. Le cardiologue possède différents niveaux d'approche possible.

#### 1. Mon patient a-t-il un profil à risque de SAS ?

Les principaux facteurs de risque de survenue d'un SAS étant :

- **le sexe** : 2 à 3 fois plus de SAS chez l'homme ;
- **l'âge** : l'incidence est multiplié par 2 à 3 chez les plus de 65 ans ;
- **l'obésité** : 10 % de prise de poids multiplie par 6 le risque de survenue d'un SAS ;
- **l'augmentation du tour de cou** (p > 45 cm chez l'homme ; p > 42 cm chez la femme) ;
- **les facteurs anatomiques** sont importants à connaître : facteurs de collapsus pharyngé (macroglossie, hypertrophie des amygdales, grosse luette, hyper-

trophie vélaire), facteurs congénitaux (rétrognathie, petite cavité buccale), facteurs acquis (obstruction nasale chronique sur terrain atopique, déviation de cloisons nasales) ;

- **les facteurs héréditaires** : l'existence de SAS familiaux.

#### 2. Existe-t-il des marqueurs de la présence d'un SAS chez ce patient ?

En cas de SAS obstructif, l'*American Academy of Sleep Medicine* a donné les principaux critères cliniques qui, associés à l'IAH, permettront de définir le SAS obstructif :

- présence de **ronflements** intenses, quotidiens, invalidants pour l'entourage ;
- présence d'**arrêts respiratoires nocturnes** constatés ou suspectés sur la présence de reprises respiratoires bruyantes après quelques secondes d'accalmie ;
- présence d'**une somnolence diurne en situation passive**. Cette somnolence diurne est un des symptômes clés du SAS obstructif ; elle est évaluée à partir d'auto-questionnaires.

>>> L'indice d'Epworth reprenant huit situations de la vie courante, notées de 0 à 3 selon le risque relatif de survenue d'une somnolence, est considéré comme pathologique lorsqu'il dépasse 10.

>>> Le questionnaire de Berlin, plus précis, s'intéresse à la somnolence mais aussi à l'intensité du ronflement et aux pathologies associées HTA, BMI. Ce critère de somnolence diurne est souvent absent chez la femme et chez certains patients (masqué par une suractivité ou une consommation abusive d'excitants : café, thé, Coca-Cola, Red Bull...).

La somnolence diurne est évocatrice en l'absence de dette de sommeil, ou de prise d'opiacés ; chez le dépressif, elle peut être l'expression clinique du syndrome dépressif, mais n'élimine pas le SAS souvent associé, parfois cause du syndrome dépressif en raison d'un sommeil déstructuré.

>>> Les autres critères cliniques à rechercher, en l'absence de somnolence, sont : une asthénie au réveil avec sensation de sommeil non récupérateur, une asthénie diurne, des difficultés de concentration, une nycturie ( $\geq 2$ ), des épisodes de suffocation nocturne.

>>> Autres signes d'orientation à connaître : la présence au réveil de céphalées (témoin d'une élévation tensionnelle), d'une bouche sèche (conséquence du ronflement) ou d'une toux quinteuse (via le reflux gastro-œsophagien nocturne réactivé par les variations incessantes de pression intra-œsophagienne responsable d'une irritation de l'oropharynx); un délai d'endormissement très rapide (de quelques minutes), la présence d'une dysfonction érectile.

**Pour le SAS chez l'insuffisant cardiaque,** les signes cliniques ne sont pas assez

spécifiques. **Un algorithme décisionnel** s'appuyant sur des critères cliniques mais aussi gazométriques, biologiques et échocardiographiques, permet de *screener* les insuffisants cardiaques à forte probabilité de SAS associé.

### 3. Le profil évolutif de la pathologie propre du patient est-il évocateur ?

En précisant le profil évolutif de la pathologie cardiovasculaire prise en charge, il est possible de dégager les patients les plus à risque de SAS associé : les HTA résistantes, les HTA déstabilisées sans cause retrouvée, les coronariens très évolutifs malgré une prise en charge optimale de facteurs de risque, ou les coronariens avec précordialgies résiduelles atypiques non ischémiques, les fibrillations atriales récidivantes, les insuffisants cardiaques avec fréquents épisodes de décompensation.

### 4. Existe-t-il chez ce patient des pathologies associées à forte prévalence de SAS ?

Comme la présence d'un syndrome métabolique, d'une obésité, d'un diabète, certaines pathologies ophtalmologiques (élévation de la tension intraoculaire, thrombose de veine centrale de la rétine, DMLA rapidement évolutive), présence d'un reflux gastro-œsophagien invalidant, certaines pathologies psychiatriques (PMD)...

### 5. Quels sont les examens complémentaires utiles pour confirmer l'indication d'un enregistrement du sommeil, seul examen de certitude? (fig. 6)

● **L'oxymétrie nocturne** visualise les variations de la saturation, donne la saturation moyenne à comparer à la

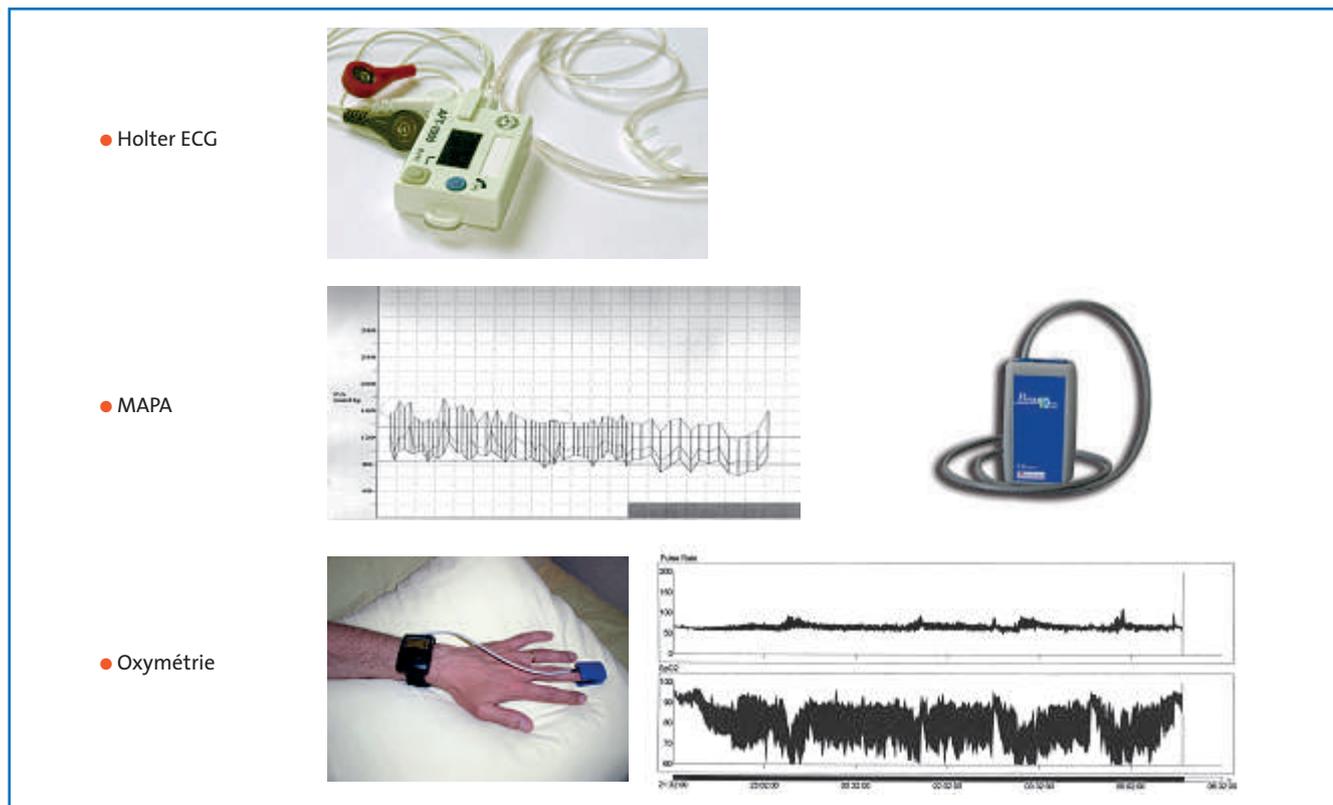


FIG. 6.

## LE DOSSIER

# Apnées du sommeil

saturation d'éveil, le nadir (le niveau le plus bas de saturation) et le pourcentage de temps passé en dessous d'une saturation de 90 %. Elle permet de *screener* rapidement et simplement les patients les plus désaturants, qui sont prioritaires pour les enregistrements du sommeil.

- **L'enregistrement tensionnel sur 24 heures** est utile pour le dépistage des SAS méconnus avec l'aspect non *dipper* nocturne évocateur, mais également pour dépister les HTA méconnues de certains SAS volontiers diastoliques ou à prédominance nocturne.

- **Le Holter ECG** par l'étude de la variabilité de la fréquence cardiaque et de la présence de très basses fréquences peut être utilisé. Certains Holters ECG, couplés avec un flux nasal, donnent un index d'apnées (*Holter supplies*) à confirmer secondairement par polygraphie.

- Actuellement, certains **pacemakers** sont pourvus d'algorithme permettant le dépistage des troubles respiratoires du sommeil méconnus.

**Les seuls outils diagnostiques de certitude restent, bien sûr, les enregistrements du sommeil:** polygraphie ventilatoire (avec utilisation de capteurs de son, de pression médiastinale de saturation, de flux nasal, d'oxymétrie, de position, de sangles thoraco-abdominales) ou polysomnographie avec EEG en plus et capteurs jambiers, permettant une analyse exacte des stades de sommeil indispensable chez les insomniaques où le risque d'une sous-évaluation

du SAS est réel, et chez les patients ayant un résultat de polygraphie discordant avec une forte probabilité clinique de présence d'un SAS et un IAH modéré.

### Conclusion

L'implication croissante des cardiologues dans le dépistage du SAS s'explique par les liens bidirectionnels qui le lient aux principales pathologies cardiovasculaires. En tenant compte des impératifs économiques, le dépistage cardiologique doit tenter de *screener* en priorité les patients à haut risque cardiovasculaire en s'appuyant sur les outils à sa disposition pour affiner le profil du patient. Indépendamment de la pathologie cardiologique propre, le praticien dispose de la présence ou non des facteurs de risque du SAS, des signes cliniques propres et de certains critères complémentaires apportés par la MAPA, le Holter ECG, la mémoire de certains PM, avant d'établir par l'enregistrement du sommeil un diagnostic de certitude. L'objectif actuel étant d'affiner les **algorithmes décisionnels pour favoriser le dépistage prioritaire des populations cardiologiques les plus à risque.**

### Bibliographie

1. YOUNG M, SHAHAR E, NIETO FJ *et al.* Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*, 2002;162:893-900.
2. YOUNG T, SKATRUD T, PEPPARD PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA*, 2004;291:2013-2016.

3. YOUNG T, PEPPARD PALTA M *et al.* Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med*, 1997;157:1746-1752.
4. PEKER Y, HEDNER J, KRAICZI H *et al.* Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000;162:81-86.
5. MILLERON O, PILLIERE R, FOUCHER A *et al.* Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long term follow-up study. *Eur Heart J*, 2004;25:728-734.
6. MARIN JM, CARRIZO SJ, VICENTE E *et al.* Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*, 2005;365:1046-1053.
7. NAKASHIMA H, KATAYAMA T, TAKAGI C *et al.* Obstructive sleep apnoea inhibits the recovery of left ventricular function in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2006;27:2317-2322.
8. GAMI AS, HOWARD DE, OLSON EJ *et al.* Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*, 2005;352:1206-1214.
9. GAMI AS, OLSON EJ, SHEN WK *et al.* Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: A longitudinal study of 10701 adults. *J Am Coll Cardiol*, 2013;62:610-616.
10. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force Sleep*, 1999;22:667-689.
11. BRADLEY TD, FLORAS JS. Obstructive sleep apnea and its cardiovascular consequences. *Lancet*, 2009;373:82-93.

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

## LE DOSSIER

## Apnées du sommeil

# Fibrillation atriale et syndrome d'apnée du sommeil: données épidémiologiques et physiopathologiques

**RÉSUMÉ :** Il existe de nombreux liens entre syndrome d'apnée du sommeil et fibrillation atriale. C'est pour les syndromes d'apnée obstructive que ces liens sont les plus évidents. Il reste toujours difficile de savoir s'il s'agit de relation de cause à effet ou de facteurs de risque mutuels. Il s'agit principalement de la pression intrathoracique négative, de l'hypoxémie et de l'hypercapnie, de l'activation du système nerveux autonome, de l'inflammation, de l'hypertension artérielle, de l'hypertrophie ventriculaire gauche, de la dysfonction diastolique, de la dilatation atriale et enfin du remodelage atrial électromécanique.

La prise en charge clinique de ces patients implique la nécessité d'un double traitement, à la fois de la fibrillation atriale et des apnées obstructives.



→ J.-Y. LE HEUZEY

Hôpital européen Georges-Pompidou,  
Université René-Descartes,  
PARIS.

**D**epuis les années 1980 on sait qu'il peut y avoir un lien entre fibrillation atriale et syndrome d'apnée du sommeil. Dans une publication princeps de 1983, Guilleminault *et al.* [1] ont étudié les troubles du rythme et de la conduction durant le sommeil de 400 patients avec syndrome d'apnée du sommeil. Ils ont montré qu'il pouvait exister de la fibrillation atriale mais dans un nombre de cas restreint puisque, parmi ces 400 patients, ils en ont enregistré 10 avec de la fibrillation, soit moins de 3 %.

## Données épidémiologiques

>>> Par la suite, plusieurs publications se sont intéressées à ce sujet. Dans le travail de Mehra *et al.* [2], les auteurs décrivent l'association d'arythmies nocturnes avec un syndrome d'apnée du sommeil, et ils retrouvent de la fibrilla-

tion atriale chez 4,8 % des patients, par comparaison à 0,9 % dans une série contrôlée.

>>> Dans le travail important de Gami *et al.* [3], la prévalence des syndromes d'apnée obstructive est plus importante chez des patients avec fibrillation atriale que chez des patients sans fibrillation atriale en pratique de cardiologie générale (49 contre 32 %). Dans ce même travail, les auteurs montrent qu'après ajustement sur l'index de poids corporel, la circonférence du cou, l'hypertension artérielle et le diabète, la fibrillation atriale est significativement associée aux apnées obstructives. Le même auteur, quelques années plus tard [4], a montré que sur un long suivi de 15 ans – chez des patients ayant apnée obstructive et obésité – le risque de fibrillation atriale est plus important que chez les obèses qui n'ont pas d'apnée obstructive.

## LE DOSSIER

# Apnées du sommeil

>>> Dans une publication de 2009, Monahan *et al.* [5] arrivent à la conclusion que le taux d'arythmie est relativement faible chez ces patients mais que le risque de fibrillation atriale paroxystique (ainsi que de tachycardie ventriculaire non soutenue) est plus marqué après un trouble respiratoire. Ces résultats apportent un argument pour considérer qu'il y a un lien temporel entre troubles respiratoires et développement des arythmies.

>>> Dans une publication de 2009 également, Mehra *et al.* [6] montrent que la sévérité des troubles respiratoires est liée à une augmentation progressive des taux de survenue de fibrillation atriale et d'extrasystoles ventriculaires complexes. Cependant, ils considèrent que la fibrillation atriale est plus liée aux apnées centrales que ne le sont les extrasystoles ventriculaires qui sont liées aux apnées obstructives et à l'hypoxie.

Ce problème de différenciation entre apnée centrale et obstructive est important. Dans les apnées obstructives, il y a plutôt une hypoxie et une hypercapnie intermittentes, des variations importantes des pressions intrathoraciques et transmurales cardiaques et une augmentation de l'activité sympathique. En revanche, dans les apnées centrales, les phénomènes pressifs sont beaucoup plus limités ainsi que les phénomènes hypoxiques. Il s'agit essentiellement de variations liées à l'activité du système nerveux autonome. Pour le syndrome d'apnée du sommeil central, il y a peu de données spécifiques en faveur d'un facteur causal pour la fibrillation atriale. L'insuffisance cardiaque est le plus important pourvoyeur de syndromes d'apnée du sommeil central [7].

### Données physiopathologiques

Elles sont bien mieux établies pour ce qui concerne le syndrome d'apnée obstructive. Il existe des facteurs de risque

mutuels pour la fibrillation atriale et l'apnée obstructive tels qu'obésité ou hypertension artérielle. Le problème est donc de savoir si ces multiples facteurs de risque communs sont responsables des deux affections, ou s'il existe une notion de facteur de risque indépendant et causal par nature. Le mécanisme des arythmies atriales est relativement bien défini actuellement.

>>> La fibrillation atriale est due à de multiples micro-réentrées, mais il est fréquent que le facteur déclenchant soit l'existence de foyers dans les veines pulmonaires à l'origine de désynchronisation. De nombreux autres facteurs rentrent en ligne de compte comme le développement de rotors ou le rôle de l'innervation de l'oreillette.

>>> De nombreux facteurs qu'ils soient externes ou internes peuvent être en cause dans la fibrillation atriale : alcool, stress, exercice, régime, caféine, situation sociale, conditions de sommeil... Les facteurs internes sont génétiques, liés à la pression artérielle, l'existence d'une inflammation, l'anatomie des veines pulmonaires, les fonctions ventriculaires gauches systolique et diastolique, la pression intra-auriculaire, l'activité du système nerveux autonome et enfin un certain nombre d'hormones à commencer par les hormones thyroïdiennes.

>>> Les mécanismes de développement de la fibrillation atriale dans les apnées obstructives sont multiples [8] : pression intrathoracique négative, hypoxémie, hypercapnie, activation du système nerveux autonome, inflammation, épaissement artériel, hypertension artérielle, hypertrophie ventriculaire gauche, dysfonction diastolique, épaissement du septum interventriculaire, dilatation de l'oreillette gauche et, *in fine*, remodelage atrial.

>>> Les mécanismes structurels et fonctionnels sont importants. Des aug-

mentations brutales de pression intrathoracique négative conduisent à un étirement atrial progressif, provoquant la dilatation auriculaire [9]. Il existe en conséquence un remodelage de l'ostium des veines pulmonaires et des troubles de conduction intra-atriaux. L'ostium des veines pulmonaires est une zone de transition entre trabécules musculaires et zones conjonctives, dans lesquelles des foyers en rapport avec des micro-réentrées sont fréquemment observés. Par ailleurs, les désaturations nocturnes en oxygène sont également responsables de dysfonctions ventriculaires diastoliques, comme on en observe dans la fibrillation atriale [10].

>>> Il existe des modifications structurales du substrat en cas de syndrome d'apnée obstructive [9] : le syndrome d'apnée obstructive induit des modifications indépendantes du poids corporel comme l'augmentation de la taille indexée de l'oreillette gauche et du remplissage ventriculaire gauche. Par ailleurs, Dimitri *et al.* [11] ont montré, en explorant des patients pour fibrillation atriale, que la dilatation de l'oreillette gauche était plus importante en cas de syndrome d'apnée obstructive du sommeil avec des potentiels fractionnés plus nombreux et des voltages atriaux plus faibles.

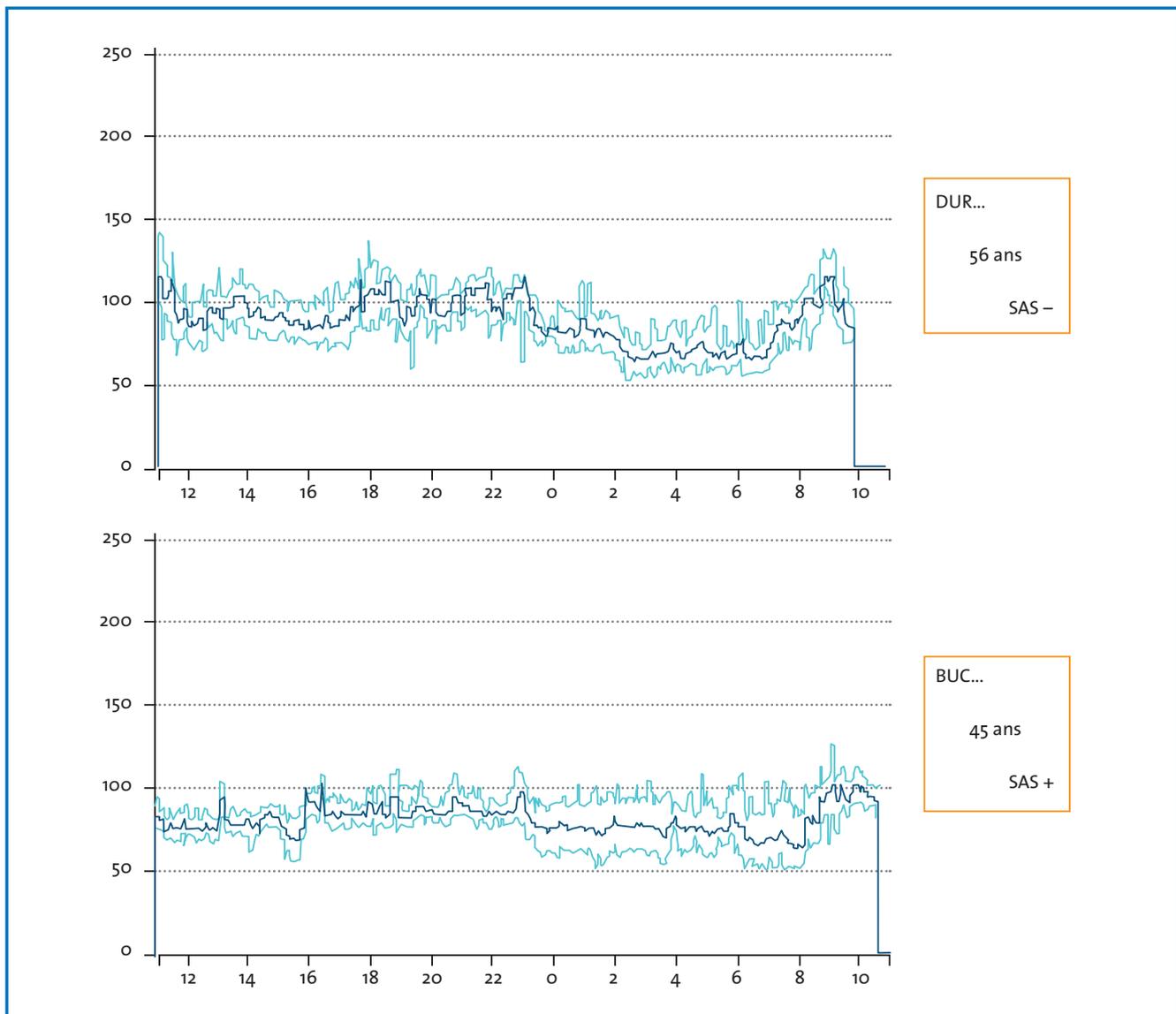
>>> Il existe une relation entre pression atriale et durée du potentiel d'action. Plus la pression atriale est élevée, plus la durée du potentiel d'action va être courte avec comme corollaire la possibilité de diminution de la longueur d'onde et de déclenchement de circuits de réentrée [12].

>>> L'hypoxémie et l'hypercapnie jouent également un rôle du fait de leur effet sur la vasoconstriction [13]. Enfin, de fréquents épisodes de désaturation contribuent à l'augmentation cyclique de la pression artérielle. Les chémorécepteurs jouent également un rôle. La tachycardie est en rela-

tion avec la fin de la période de tonus vagal augmenté et la stimulation sympathique. Les récepteurs pulmonaires à l'étirement sont également en cause. On trouve donc une alternance entre apnée et hypoxie qui augmente le tonus vagal induisant une bradycardie avec augmentation de la  $p\text{CO}_2$  et élévation des catécholamines, d'où tachycardie avec hyperventilation.

On peut parfaitement enregistrer, lors des syndromes d'apnée obstructive du sommeil, des variations importantes de la fréquence cardiaque avec un ralentissement lors des apnées et une tachycardie lors de la reprise ventilatoire. Cela peut se traduire sur un enregistrement Holter par un écart notable entre fréquence maximale et minimale lors du sommeil (**fig. 1**).

>>> Il faut enfin citer le rôle de l'inflammation, rôle qui est bien connu dans la responsabilité de la survenue d'un certain nombre de fibrillations atriales. La CRP et des médiateurs de l'inflammation comme les cytokines et les molécules d'adhésion ont été décrits comme étant augmentés dans le syndrome d'apnée obstructive [15].



**Fig. 1: A.** Enregistrement Holter d'un patient ronfleur mais sans syndrome d'apnée du sommeil. On voit que l'écart entre fréquence maximale et fréquence minimale en période nocturne reste modeste. **B.** Patient ronfleur mais avec syndrome d'apnée du sommeil authentifié en polysomnographie. On voit que, dès l'heure du coucher, aux alentours de 22 h 30, l'écart entre fréquence maximale et fréquence minimale est largement plus important que chez le patient précédent.

## LE DOSSIER

# Apnées du sommeil

### Conclusion

Les syndromes d'apnée du sommeil et la fibrillation atriale sont intimement liés. Le syndrome d'apnée obstructive du sommeil a des conséquences qui favorisent le déclenchement de la fibrillation. Les mots clés de ces liens sont le remodelage électrique, contractile et structurel, l'hypoxie, le système nerveux autonome et l'inflammation. Le syndrome d'apnée centrale du sommeil peut être induit par la fibrillation mais son rôle est plus discuté.

L'interprétation de ces liens (causes ou conséquences) reste difficile, et il existe de nombreux facteurs confondants. Toujours est-il qu'il est capital chez les patients qui ont une fibrillation atriale et des signes pouvant évoquer un syndrome d'apnée du sommeil, de le confirmer par une polysomnographie et de le prendre en charge sur le plan thérapeutique. Cet aspect est encore plus crucial chez le patient qui est en échec thérapeutique, que cela soit pour un traitement antiarythmique pharmacologique ou après une ablation.

### Bibliographie

1. GUILLEMINAULT C, CONNOLLY SJ, WINKLE RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol*, 1983;52:490-494.
2. MEHRA R, BENJAMIN EJ, SHAHAR E *et al*. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing. The sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006;173:910-916.
3. GAMI A, PRESSMAN G, CAPLES SM *et al*. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation*, 2004;110:364-367.
4. GAMI A, HODGE DO, HERGES RM *et al*. Obstructive sleep apnea, obesity and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2007;49:565-571.
5. MONAHAN K, STORFER-ISSER A, MEHRA R *et al*. Triggering of nocturnal arrhythmias by sleep disordered breathing events. *J Am Coll Cardiol*, 2009;54:1797-1804.
6. MEHRA R, STONE KK, VAROSY PD *et al*. Nocturnal arrhythmias across a spectrum of obstructive and central sleep-disordered breathing in older men: outcomes of sleep-disorders in older men (NrOS sleep) study. *Arch Intern Med*, 2009;169:1147-1155.
7. RUPPRECHT S, HUTSCHENREUTHER J, BREHM B. Causality in the relationship between central sleep apnea and paroxysmal atrial fibrillation. *Sleep Med*, 2008;9:462-464.
8. LATINA JM, MARK ESTES III NA, GARLITSKI AC. The relationship between obstructive sleep apnea and atrial fibrillation: the complex interplay. *Pulm Med*, 2013;621736.
9. OTTO ME, BELOHLAVEK M, ROMERO-CORRAL A *et al*. Comparison of cardiac structural and functional changes in obese otherwise healthy adults with versus without obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol*, 2007;99:1298-1302.
10. FUNG JWH, LI TST, CHOY DKL. Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Chest*, 2002;121:122-129.
11. DIMITRI H, NG M, BROOKS AG *et al*. Atrial remodeling in obstructive sleep apnea: implication for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 2012;9:321-327.
12. RAVELLI F, ALLESSIE M. Effects of atrial dilatation on refractory period and vulnerability to atrial fibrillation in the isolated Langendorff perfused rabbit heart. *Circulation*, 1997;96:1686-1695.
13. SOMERS VK, MARK AL, ZAVALA DC *et al*. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol*, 1989;67:2101-2106.
14. LE HEUZÉY JY, ROMEJKO P, FLEURY B. Enregistrement Holter et syndrome d'apnée du sommeil. *Cœur*, 1989;4:195-198.
15. SHAMSUZZAMAN ASM, WINNICKI M, LANFRANCHI P *et al*. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*, 2002;105:2462-2464.

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

## LE DOSSIER

## Apnées du sommeil

# Syndromes d'apnées du sommeil chez l'insuffisant cardiaque

**RÉSUMÉ :** Les syndromes d'apnées du sommeil se caractérisent par la survenue répétitive d'apnées et d'hypopnées au cours du sommeil. Leurs prévalences chez les patients insuffisants cardiaques chroniques (ICC) sont élevées, de l'ordre de 60 à 70 %. Leur dépistage systématique est donc justifié. Le SAS des patients ICC peut prendre plusieurs formes : obstructif, central, ou mixte, à l'inverse de ce qui se voit dans la population générale où le SAS est très majoritairement de type obstructif.

Ces événements respiratoires nocturnes, outre qu'ils induisent une importante désorganisation de l'architecture du sommeil expliquant le retentissement sur la vigilance diurne et les fonctions cognitives, impactent fortement le pronostic de l'insuffisance cardiaque. Ces conséquences justifient un diagnostic et un traitement adaptés.

Ce dernier est représenté en première intention par la ventilation nocturne, en pression positive avec différentes modalités selon que le SAS est à prédominance obstructive ou centrale. L'observance à cette ventilation passe par une éducation thérapeutique renforcée et une étroite collaboration entre cardiologues et spécialistes du sommeil. Malgré la contrainte que peut représenter cette ventilation, sa prescription se légitime en raison des bénéfices qu'elle apporte sur l'amélioration de la qualité de vie et de la morbi-mortalité.



→ M.-P. D'ORTHO

Service de Physiologie – Explorations fonctionnelles, Hôpital Bichat, PARIS.

## Définitions

Le syndrome d'apnées du sommeil est défini par des symptômes liés à la survenue au cours du sommeil d'apnées et/ou d'hypopnées. Ces dernières correspondent à l'interruption (apnée) ou la diminution de plus de 30 % (hypopnée) du flux inspiratoire, durant plus de 10 secondes, survenant en nombre supérieur à 5/h de sommeil. Ces événements obstructifs sont distingués des événements centraux selon qu'ils sont liés à une obstruction des voies aériennes supérieures, ou à un dysfonctionnement de la commande respiratoire.

### 1. Syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS)

L'obstruction des voies aériennes supérieures (VAS) apparaît ou est majorée

au cours du sommeil. Elle concerne les différents niveaux de la filière aérienne supérieure, des fosses nasales à l'hypopharynx [1] en raison d'obstacles anatomiques (hypertrophie turbinale, vélaire...). À ces obstacles fixes s'ajoute un obstacle "dynamique" au cours du sommeil, lié à l'hypotonie musculaire qui fait s'affaisser les parois pharyngées. Ces obstacles sont bien sûr aggravés par la surcharge pondérale, l'inflammation des VAS (tabac), la consommation de produits majorant le relâchement musculaire au cours du sommeil (alcool, hypnotiques...). Enfin, la redistribution du liquide extravasculaire (œdèmes) lors du décubitus, de la partie inférieure du corps vers le tronc et le cou, concourt à l'obstruction des voies aériennes supérieures. Les hypopnées et les apnées sont plus ou moins désaturantes, en fonction de leur durée, des modifications des

## LE DOSSIER

# Apnées du sommeil

rapports ventilation/perfusion induites par le décubitus, et de la saturation d'éveil du sujet.

### 2. Syndrome d'apnées centrales du sommeil (SACS) et respiration de Cheyne-Stokes (CS)

Les syndromes d'apnées centrales constituent un groupe hétérogène de troubles respiratoires du sommeil (TRS), secondaires à l'altération de la commande ventilatoire. Ils représentent de 30 à 50 % des TRS rencontrés de l'insuffisance cardiaque chronique (ICC), avec la forme particulière constituée par la respiration périodique de Cheyne-Stokes, définie par la succession périodique decrescendo ventilatoire jusqu'à une période d'hyperpnée puis decrescendo jusqu'à l'apnée. La proportion élevée de SASC est décrite aussi bien dans les insuffisances cardiaques systoliques qu'à la fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée [2]. La présence d'un CS est un facteur pronostique aggravant très net de l'insuffisance cardiaque [3]. Chez un même patient, les deux types de troubles respiratoires (obstructifs et centraux) coexistent fréquemment, dans des proportions variables, et tant la proportion de l'un et l'autre que la sévérité du SAS (valeur d'IAH) peuvent varier considérablement d'une nuit sur l'autre, compliquant diagnostic et prise en charge [4].

### Comment diagnostiquer un syndrome d'apnées du sommeil ?

Les signes cliniques évocateurs de SAS obstructifs sont peu spécifiques, même si les notions d'obésité, de pauses respiratoires nocturnes constatées par les proches, de ronflements nocturnes, de somnolence diurne, de sensation de sommeil non réparateur avec fatigue sont évocatrices. Il faut souligner que les patients ICC sont moins somnolents que les autres, à gravité de SAS équivalente [5]. La symptomatologie est plus pauvre

en ce qui concerne les SAS centraux, car outre que les patients ne sont pas somnolents, ils ne ronflent pas. Ils décrivent parfois leur ventilation périodique qui gêne l'endormissement, et est parfois remarquée aussi à l'éveil ou lors d'un test d'effort.

La clinique étant non spécifique, le diagnostic repose sur les examens complémentaires. L'examen de dépistage le plus simple est la mesure transcutanée de la saturation de l'hémoglobine en oxygène (SpO<sub>2</sub>) ou oxymétrie nocturne qui permet de détecter les épisodes de désaturation. De par sa facilité de mise en œuvre et sa sensibilité, cet examen est un outil précieux pour le dépistage, mais il reste insuffisant pour identifier précisément le mécanisme du SAS et pour en apprécier la sévérité.

La polysomnographie est l'examen diagnostique de référence, au cours de laquelle sont enregistrés simultanément les variables permettant de définir le sommeil (électroencéphalogramme, électro-oculogramme, électromyogramme mentonnier) et la respiration (flux naso-buccal, mouvements thoraciques et abdominaux, oxymétrie) ainsi que l'électrocardiogramme, la position corporelle et les mouvements des jambes (électromyogramme jambiers). Un examen plus simple est la polygraphie qui n'enregistre que les paramètres cardio-respiratoires. Polysomnographie et polygraphie permettent de déterminer le type d'apnées (obstructives ou centrales) et la sévérité du SAS, en calculant l'index d'apnées-hypopnées, IAH. Pour un IAH au-dessous de 5/h de sommeil, on considérera qu'il n'y a pas de troubles respiratoires du sommeil (TRS). Supérieur à 5/h, l'IAH définit la gravité du SAS: entre 5 et 15/h, il est modeste; entre 15 et 30/h, il est modéré; au-delà de 30/h, il est sévère.

La réalisation de l'examen diagnostique est fait, au mieux, au moins à 1 mois de distance de tout épisode aigu.

### Les syndromes d'apnées obstructives du sommeil (SAOS)

#### 1. Morbidité et mortalité du syndrome d'apnées du sommeil

La présence d'une somnolence diurne excessive est un maître symptôme du syndrome d'apnées obstructives du sommeil. Sa prévalence augmente avec la valeur de l'index, avec toutefois une corrélation lâche, soulignant que la somnolence n'est pas uniquement secondaire à la fragmentation du sommeil induite par les apnées. Elle est importante à reconnaître car ses conséquences sont majeures en termes d'accidentologie. Actuellement, la législation sur la sécurité routière stipule que la somnolence représente un cas d'inaptitude à la conduite automobile (arrêté du Journal officiel d'août 2010). En plus du risque accidentel qu'elle fait courir, la somnolence diurne excessive retentit fortement sur la qualité de vie des patients, en altérant leur vie sociale et professionnelle. Cependant, comme déjà mentionné plus haut, la somnolence est moins marquée chez les patients ICC que chez les autres [5, 6], probablement en raison de l'hyperactivité sympathique [7]. L'absence de somnolence ne doit donc pas faire récuser le diagnostic.

Les liens de causalité entre apnées du sommeil et morbi-mortalité cardiovasculaire ont été rapportés par des études épidémiologiques de grande envergure et des études interventionnelles dont les résultats sont synthétisés dans une excellente revue [8]. Ainsi, le SAOS constitue un facteur de risque d'athérome [9], d'HTA, d'accidents coronariens, de troubles du rythme et d'accidents vasculaires cérébraux [10]. Les suivis prospectifs de cohorte ont aussi montré que l'existence d'un SAOS sévère constitue un risque significatif d'évolution vers une insuffisance cardiaque.

L'existence d'un SAOS a un effet pronostique délétère claire sur l'insuffisance

cardiaque et, à l'inverse, traiter le syndrome d'apnées du sommeil permet une amélioration significative [3].

## 2. Traitement

Le traitement des SAS obstructifs repose sur la ventilation nocturne en pression positive continue. En "pressurisant" les voies aériennes supérieures, elle offre une "attelle pneumatique" aux parois des voies aériennes supérieures et empêche leur collapsus inspiratoire. Ce traitement doit s'associer à des mesures hygiéno-diététiques qui visent à réduire les facteurs favorisants (contrôle de la surcharge pondérale, arrêt du tabac, suppression des hypnotiques, suppression de la prise d'alcool dans les heures qui précèdent le coucher, etc.). Des alternatives thérapeutiques à la ventilation existent, sous forme de chirurgie maxillo-faciale ou d'orthèse d'avancée mandibulaire à port nocturne. Ces alternatives sont vécues comme moins contraignantes que la ventilation. Toutefois, la chirurgie maxillo-faciale n'est pas envisageable chez ces patients fragiles, et aucune donnée n'existe sur l'utilisation de l'orthèse d'avancée mandibulaire chez l'ICC. De plus, ces patients présentent le plus souvent des profils respiratoires où se mélangent apnées obstructives et centrales, sur lesquelles l'orthèse est inefficace. La ventilation nocturne demeure, par conséquent, largement le traitement de référence.

La ventilation est appliquée par voie nasale au moyen d'un masque ajusté sur la tête par un harnais. L'inspiration et l'expiration se font dans le même circuit, la réinhalation de CO<sub>2</sub> expiré est évitée grâce à une fuite obligatoire présente sur les masques. La question essentielle posée par cette modalité thérapeutique est son observance. Les patients la trouvent volontiers contraignante et inconfortable, ce qui conduit, selon les séries, à environ 15 à 20 % d'arrêt de traitement. L'équipe

soignante, en conjonction avec le prestataire de ventilation à domicile a donc, là, un rôle essentiel d'éducation et de suivi thérapeutique. L'étroite collaboration entre les différents spécialistes, cardiologues et spécialistes du sommeil s'avère indispensable pour accompagner le patient.

Chez les patients ICC, la mise en œuvre de la PPC doit être faite avec surveillance de la tolérance hémodynamique. Des baisses de pression artérielle (PA) sont rares mais parfois sévères, justifiant une mise en route hospitalière [11]. Il est recommandé de mesurer la PA avant le démarrage de la PPC puis quelques minutes après, et de procéder ainsi à plusieurs niveaux successifs de pression appliquée. Il faut souligner que le mode en PPC pilotée (auto-PPC) n'est pas recommandé, à la fois en raison des risques hémodynamiques et également de l'induction d'apnées centrales secondaires aux montées en pression.

## Les syndromes d'apnées centrales du sommeil (SACS)

### 1. Physiopathologie des apnées centrales du sommeil avec respiration périodique de Cheyne-Stokes

L'hyperventilation joue un rôle central dans la genèse des apnées [12]. Elle serait la conséquence de la stimulation des récepteurs intrapulmonaires sensibles à l'étirement, activés par la congestion pulmonaire, et des chémorécepteurs périphériques sensibles à l'hypoxie. L'hyperventilation au stimulus hypoxique est d'autant plus forte qu'il existe dans l'ICC une sensibilité accrue des chémorécepteurs centraux et périphériques. L'hyperventilation entraîne une baisse de PaCO<sub>2</sub> sous le seuil apnéique d'où la survenue d'une apnée; celle-ci entraîne une élévation secondaire de la PaCO<sub>2</sub> au-dessus du seuil ventilatoire d'où la reprise de la respiration. L'oscillation du système

est favorisée, d'une part, par l'allongement du temps de circulation qui transmet avec retard les modifications de la PaCO<sub>2</sub> aux chémorécepteurs carotidiens et, d'autre part, par une augmentation du gain de ces récepteurs. Le rôle clé de l'hyperventilation est mis à profit dans les algorithmes des appareils de ventilation dédiés aux apnées centrales avec Cheyne-Stokes qui ciblent une réduction de la ventilation du patient.

### 1. Traitement des syndromes d'apnées centrales du sommeil

La prise en charge du SAS avec respiration de Cheyne-Stokes suppose, en premier lieu, la prise en charge optimale de l'insuffisance cardiaque par les traitements cardiologiques habituels, médicaux et par dispositifs. Ainsi, la stimulation atriale forcée a été proposée chez des patients à fonction ventriculaire modérément altérée, ayant une bradycardie sinusale symptomatique associée au SAS, de même que la resynchronisation [13]. Cependant, l'optimisation des traitements à visée cardiaque ne suffit pas toujours à corriger le SAS, et un traitement spécifique doit alors être envisagé, en règle sous forme de ventilation nocturne. Sa mise en route requiert les précautions particulières décrites plus haut (surveillance de PA) compte tenu de ses effets délétères potentiels sur la précharge de toute ventilation en pression positive. Le mode servo-adapté est volontiers préféré à la PPC [14]. Il s'agit d'une ventilation à deux niveaux de pression dont le différentiel entre pression expiratoire et inspiratoire est régulé par un algorithme spécifique, qui cible 90 % de la ventilation du patient.

La ventilation nocturne permet clairement d'améliorer la qualité de vie des patients, et plusieurs études randomisées – même si les effectifs n'en étaient pas très élevés – ont également démontré une amélioration de la FEVG [14] et d'autres indicateurs de la fonction cardiaque comme le BNP [15]. Le traitement

## LE DOSSIER

# Apnées du sommeil

du SAS permet aussi de diminuer significativement la survenue d'arythmies malignes [16].

Les études randomisées de morbi-mortalité sont en cours, comme l'étude SERVE-HF [17]. Les données disponibles, issues d'études randomisées utilisant la PPC, ou d'études observationnelles utilisant la ventilation servo-adaptée suggèrent que l'amélioration pronostique apportée par le traitement du SAS est conditionnée par la normalisation de l'index d'apnées-hypopnées sous ventilation [14, 18, 19]. Enfin et de façon attendue, le bénéfice de la ventilation dépend étroitement de son degré d'utilisation, le seuil de 4 heures/nuit semblant le *minimum minimorum* permettant d'apporter un gain pronostique significatif [16].

D'autres modalités thérapeutiques permettent d'améliorer l'IAH, comme l'acétazolamide ou la réinhalation de CO<sub>2</sub>, mais leur utilisation relève de la compréhension physiopathologique et non de la pratique courante. Enfin, la stimulation phrénique transdiaphragmatique a fait l'objet d'études pilotes, mais l'efficacité et l'innocuité de la procédure devront faire leur preuve [20].

### Conclusion

Le SAS est fréquent dans l'ICC, justifiant un dépistage large. Il a une signification pronostique négative, et impacte également la qualité de vie de ces patients. Le traitement de référence dans les SAS modérés à sévères est représenté par la ventilation nocturne en pression positive, selon différentes modes en fonction du type de SAS. Ce traitement améliore la qualité de vie des patients, et apporte un bénéfice sur la morbi-mortalité : clair en cas de SAS obstructif, probable en cas de SAS central, mais restant à confirmer par des études de grande envergure.

### Bibliographie

1. PEPIN J, LEVY P, VEALE D *et al.* Evaluation of the upper airway in sleep apnea syndrome. *Sleep*, 1992;15:S50-S55.
2. BITTER T, LANGER C, VOGT J *et al.* Sleep-disordered breathing in patients with atrial fibrillation and normal systolic left ventricular function. *Dtsch Arztebl Int*, 2009;106:164-170.
3. DAMY T, MARGARIT L, NOROC A *et al.* Prognostic impact of sleep-disordered breathing and its treatment with nocturnal ventilation for chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2012;14:1009-19. doi: 10.1093/eurjhf/hfs085. Epub 2012 Jun 22.
4. VAZIR A, HASTINGS PC, PAPAIOANNOU I *et al.* Variation in severity and type of sleep-disordered breathing throughout 4 nights in patients with heart failure. *Respir Med*, 2008;102:831-839.
5. ARZT M, YOUNG T, FINN L *et al.* Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med*, 2006;166:1716-1722.
6. BITTER T, WESTERHEIDE N, HOSSAIN SM *et al.* Symptoms of sleep apnoea in chronic heart failure--results from a prospective cohort study in 1,500 patients. *Sleep & Breathing = Schlaf & Atmung*, 2012;16:781-791.
7. MONTEMURRO LT, FLORAS JS, MILLAR PJ *et al.* Inverse Relationship of Subjective Daytime Sleepiness to Sympathetic Activity in Heart Failure Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Chest*, 2012;142:1222-8. doi: 10.1378/chest.11-2963.
8. BRADLEY TD, FLORAS JS. Obstructive sleep apnea and its cardiovascular consequences. *Lancet*, 2009;373:82-103.
9. MINOGUCHI K, YOKOE T, TAZAKI T *et al.* Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005;172:625-630.
10. YAGGI HK, CONCATO J, KERNAN WN *et al.* Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*, 2005;353:2034-2041.
11. COMBES N, JAFFUEL D, CAYLA G *et al.* Pressure-dependent hemodynamic effect of continuous positive airway pressure in severe chronic heart failure: a case series. *Int J Cardiol*, 2014;171:e104-e105.
12. BRADLEY TD, FLORAS JS. Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea. *Circulation*, 2003;107:1822-1826.
13. LAMBA J, SIMPSON CS, REDFEARN DP *et al.* Cardiac resynchronization therapy for the treatment of sleep apnoea: a meta-analysis. *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 2011;13:1174-1179.
14. PHILIPPE C, STOICA-HERMAN M, DROUOT X *et al.* Compliance with and effectiveness of adaptive servoventilation versus continuous positive airway pressure in the treatment of Cheyne-Stokes respiration in heart failure over a six month period. *Heart*, 2006;92:337-342.
15. PEPPERELL JC, MASKELL NA, JONES DR *et al.* A randomized controlled trial of adaptive ventilation for Cheyne-Stokes breathing in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003;168:1109-1114.
16. BITTER T, RGEN GUTLEBEN K, LKER G *et al.* Treatment of Cheyne-Stokes Respiration Reduces Arrhythmic Events in Chronic Heart Failure. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2013;1-9.
17. COWIE MR, WOEHLE H, WEGSCHEIDER K *et al.* Rationale and design of the SERVE-HF study: treatment of sleep-disordered breathing with predominant central sleep apnoea with adaptive servo-ventilation in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2013;15:937-943.
18. ARZT M, FLORAS JS, LOGAN AG *et al.* Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure: a post hoc analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP). *Circulation*, 2007;115:3173-3180.
19. BRADLEY TD, LOGAN AG, KIMOFF RJ *et al.* Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med*, 2005;353:2025-2033.
20. ZHANG XL, DING N, WANG H *et al.* Transvenous phrenic nerve stimulation in patients with Cheyne-Stokes respiration and congestive heart failure: a safety and proof-of-concept study. *Chest*, 2012;142:927-934.

Conflits d'intérêts : l'auteur a bénéficié au cours des trois dernières années de bourses de voyage pour des congrès (Philips Respironics, Orkyn), de rémunérations comme orateur dans des symposia (ResMed, Philips Respironics), de financement d'études de recherche clinique (Philips Respironics, ResMed, Fisher & Paykel), d'honoraires comme consultant (IP Santé, ResMed).

# Traitement chirurgical du SAOS

**RÉSUMÉ :** Le principe du traitement chirurgical du SAOS repose sur l'idée de lever l'obstacle des VADS en corrigeant l'anatomie de la voie aérienne supérieure. De nombreux types de chirurgie ont été décrits, qui ciblent essentiellement le segment collapsable de la voie aérienne supérieure.

Seuls les SAS modérés, sans facteur de risques cardiovasculaires ou neurologiques peuvent être candidats à une chirurgie de première intention.

→ F. CHABOLLE

Service ORL – Chirurgie Face et Cou,  
Hôpital Foch, SURESNES.

**L**a détermination du site obstructif est un enjeu majeur de la chirurgie du SAOS. L'obstruction est parfois évidente d'emblée, devant une hypertrophie majeure des amygdales de grade IV ou une rétromandibulie importante, mais elle est souvent difficile à préciser durant l'éveil et explique que les résultats de la chirurgie ne soient pas toujours prévisibles.

De nombreux types de chirurgie ont été décrits, qui ciblent essentiellement le segment collapsable de la voie aérienne supérieure représenté par l'oropharynx supérieur véloamygdalien et l'oropharynx inférieur rétrobasilingual.

Plusieurs grandes options sont possibles pour la chirurgie du SAOS [1, 2]:

- soit obtenir une diminution de volume des structures anatomiques telle qu'une amygdalectomie, une résection vélaire avec remise en tension latérale (UPP), ou une résection de la masse linguale;
- soit assurer une remise en tension des parois du pharynx avec antériorisation du voile du palais et de la base de langue en utilisant des techniques de suspension linguale ou hyoïdienne ou de transposition antérieure des apophyses génies;
- soit réaliser un agrandissement global de la voie aérienne oropharyngée par une chirurgie de type d'ostéotomie d'avancée bimaxillaire;

– soit effectuer une technique de court-circuit par trachéotomie.

La chirurgie de désobstruction nasale peut être indiquée pour améliorer l'observance d'une PPC ou d'une orthèse dentaire, mais ne guérit pas le SAOS.

Le choix du type de chirurgie repose sur un examen complet ORL comportant une fibroscopie nasale et pharyngolaryngée avec manœuvres facilitatrices associée fréquemment à une analyse céphalométrique. Les imageries par scanner et IRM n'ont pas fait la preuve de leur efficacité.

## Résultats

L'analyse des résultats démontre clairement que la chirurgie est moins efficace que la PPC ou l'orthèse dentaire, même s'il constitue le seul traitement radical du SAOS [3]. Une obésité importante (IMC > 30) ou un index d'apnée-hypopnée très élevé sont des contre-indications formelles à la chirurgie.

Les résultats des différentes techniques sont très variables:

- le taux de succès pour les ostéotomies d'avancée bimaxillaire est supérieur à 90 % et durable dans le temps, mais il s'agit d'une chirurgie lourde;

## LE DOSSIER

# Apnées du sommeil

– l'amygdalectomie chez l'enfant est la technique chirurgicale de choix en cas de SAOS, et son taux de succès est supérieur à 90 % ;

– l'uvulopalatopharyngoplastie est indiquée pour des SAS non obèses et peu sévères (IMC < 30), mais son taux de succès dépasse rarement 50 %.

La balance bénéfiques/risques de la chirurgie doit toujours être bien évaluée, partagée entre la morbidité de ces chirurgies et le risque d'une maladie apnéique non traitée. Pour le SAOS sévère, la chirurgie ne peut être réalisée qu'après échec d'un traitement par PPC et/ou par orthèse dentaire. Seuls les SAOS modérés, sans facteur de risques cardiovasculaires ou neurologiques, peuvent être candidats à une chirurgie de première intention. Certains patients jeunes, porteurs de SAOS sévères, peu ou pas symptomatiques, avec une doléance sociale de ronflement prédominante peuvent être candidats à une chirurgie d'emblée, après refus des autres traitements.

### Évolution future de la chirurgie du SAOS

Les résultats variables de la chirurgie sont liés à la difficulté de déterminer le ou les sites obstructifs nocturnes pendant une période d'éveil.

Le développement récent de l'endoscopie sous sommeil induit [4] permet une approche plus physiopathologique de l'obstruction. Cette technique permet

de visualiser le ou les sites obstructifs grâce à un fibroscope introduit dans la fosse nasale pendant que le sommeil est induit sous anesthésie par propofol ou midazolam et sous contrôle d'un moniteur EEG bispectral [5].

De nombreuses études démontrent clairement l'association fréquente de plusieurs sites obstructifs expliquant les échecs d'une chirurgie qui se contente de ne traiter qu'un seul site anatomique [6]. Les études récentes démontrent une reproductibilité fiable de cet examen et des performances de la chirurgie nettement améliorées.

Enfin, de nouveaux types de chirurgie plus fonctionnelle sont en développement, telle que la stimulation du nerf grand hypoglosse [7]. Son principe est de propulser la langue uniquement au cours de l'inspiration par un stimulateur du nerf moteur de la langue totalement implantable dont les paramètres de détection et de stimulation peuvent être adaptés pour chaque malade en post-opératoire. Cependant, cette technique ne pourra s'adresser qu'à des patients sélectionnés sur la sévérité du SAOS, le poids et les données de l'endoscopie de sommeil.

### Conclusion

Le traitement chirurgical du SAOS est rarement indiqué de première intention. Si ces résultats sont moindres que ceux de la PPC ou de l'orthèse, cette technique

constitue le seul traitement radical non prothétique du SAOS.

Une sélection plus physiopathologique des patients grâce à une endoscopie sous sommeil induit devrait améliorer dans le futur les performances de la chirurgie.

### Bibliographie

1. Rapport SFORL 2006, ORL et troubles du sommeil.
2. HÖRMANN K, VERSE T *et al.* Surgery for Sleep Disordered Breathing. 2010, pp 1-3 Springer Link.
3. *Rev Mal Resp*, 2010;27(supp. 3).
4. CROFT CB, PRINGLE M *et al.* Sleep nasendoscopy: a technique of assessment in snoring and obstructive sleep apnoea. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 1991;16:504-509.
5. BERRY S, ROBLIN G, WILLIAMS A *et al.* Validity of sleep nasendoscopy in the investigation of sleep related breathing disorders. *Laryngoscope*, 2005;115:538-540.
6. VROEGOP AV, VANDERVEKEN OM, BOUDEWYNS AN *et al.* Drug-induced sleep endoscopy in sleep disordered breathing: report on 1249 cases. *Laryngoscope*, 2014;124:797-802.
7. STROLLO PJ, SOOSE RJ *et al.* Upper-Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*, 2014;370:139-149.

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

## LE DOSSIER

# Apnées du sommeil

# Le traitement médical du SAOS

**RÉSUMÉ:** Le traitement médical du SAOS repose dans la majorité des cas sur l'utilisation de la pression positive continue (PPC) ou en cas d'échec sur l'orthèse d'avancée mandibulaire (OMA), toujours associées à des mesures hygiéno-diététiques et à la prise en charge des comorbidités.



→ P. ESCOURROU  
Centre de Médecine du Sommeil,  
Hôpital Bécclère, CLAMART.

### Les mesures générales et hygiéno-diététiques

Elles comportent :

>>> La promotion de l'activité physique, d'un régime diététique en cas de surpoids et d'une bonne hygiène de sommeil avec coucher et lever à heures régulières. Une perte de poids de 10 % est associée à une diminution de 26 % de l'index apnée-hypopnée [1] et sera suffisante pour guérir cette maladie chez certains patients.

>>> L'amélioration de la qualité et la quantité de sommeil, car le manque de sommeil est un facteur de risque d'obésité, de diabète et d'hypertension artérielle.

>>> L'obstruction nasale et la rhino-sinusite doivent être évaluées et traitées ; en effet, la respiration buccale persistante a un impact négatif sur la tolérance de la pression positive.

>>> Une position de sommeil en décubitus latéral, pour les patients ayant une majoration des apnées en décubitus à l'aide d'une ceinture positionnelle.

>>> La réduction de la consommation d'alcool et de la prise de benzodiazépines et de dépresseurs du système respiratoire.

>>> L'éducation thérapeutique est un volet fondamental de la prise en charge

pour convaincre le patient d'accepter un traitement complexe et chronique.

### Le traitement par pression positive continue (PPC)

C'est un traitement dont l'efficacité sur les symptômes de la maladie a été démontrée [2] et qui constitue le premier choix pour le SAHOS sévère. Le principe est de maintenir l'ouverture des voies aériennes supérieures par une surpression de quelques centimètres d'eau obtenue par l'insufflation continue par un masque nasal d'un débit d'air produit par une turbine (*fig. 1*).

La prescription d'un traitement par PPC nécessite de déterminer la pression efficace requise. Plus qu'un ajustement manuel effectué au cours d'une polysomnographie, ce niveau est habituellement obtenu par le rapport des machines de PPC autopilotées qui utilisent un algorithme permettant de délivrer la pression nécessaire à lever l'obstruction



FIG. 1 : Appareil de pression positive continue.

## LE DOSSIER

# Apnées du sommeil

dont l'intensité varie avec la position et le stade du sommeil [3].

Les effets secondaires de la pression positive continue sont fréquents au début du traitement et doivent être prévenus par le prestataire en charge du traitement. Ils sont habituellement transitoires et mineurs : liés au confort du masque (fuites, blessures, rougeurs, douleurs, insomnie), à la pression positive (aérophagie), ou à la sécheresse nasale voire buccale en cas de fuite par la bouche. Les contre-indications sont rares : antécédent de pneumothorax fistule nasale de liquide céphalo-rachidien. L'auto-PPC ne doit pas être utilisée en présence d'apnées centrales du sommeil ou de comorbidité respiratoire importante (BPCO, hypoventilation sévère, maladie neuromusculaire associée) en raison d'une inadaptation des algorithmes de réponse de ces machines à ces pathologies.

Il faut savoir que les résultats peuvent varier d'un appareil à l'autre, ce qui peut contribuer à une réponse clinique sous-optimale. Les données téléchargées de l'appareil de PPC doivent être revues, mais elles ne sont pas suffisantes pour conclure à l'efficacité du traitement, car elles ne sont pas toujours fiables et ne remplacent pas la surveillance clinique qui doit guider le médecin vers une évaluation plus approfondie en cas de persistance de symptômes inexplicables.

La pression positive continue est indiquée pour le SAHOS sévère suivant la LPP [4] : somnolence et symptômes cliniques associés à un index d'apnées-hypopnées IAH > 30/h ou à plus de 10 micro-éveils d'origine respiratoire mesurés en polysomnographie (PSG).

### Mise en place et suivi du traitement

La PPC est un traitement qui est soumis à une demande d'entente préalable

	Surveillance technique	Surveillance clinique
1 <sup>re</sup> semaine	Problème d'utilisation, masque.	Prévention et traitement des effets secondaires.
1 <sup>er</sup> mois	Observance. Relevé des pressions, fuites.	PR, oxymétrie, consultation.
4 <sup>e</sup> mois	Observance. Relevé des pressions, fuites.	Consultation.
12 mois	Observance, masque.	Questionnaire, consultation, renouvellement.
Puis tous les ans	Contrôle machine 2 fois. Changement de masque 2 fois.	Questionnaire, consultation.

TABLEAU I : Suivi du traitement par la PPC (recommandations de la SFRMS [www.sfrms.org]).

(DEP) et qui nécessite une ordonnance médicale (type de machine et niveau de pression en général réglé dans le mode par défaut de la machine, soit 4 cm d'eau pour la pression minimale et 20 cm d'eau pour la pression maximale) et le suivi d'un médecin formé à la pathologie.

Le patient doit être éduqué à la maladie et à son traitement par le médecin et le prestataire, surtout dans les 3 premiers mois du traitement pour éviter le risque d'abandon du traitement – majeur dans cette période qui conditionne l'utilisation à long terme.

Le rôle du prestataire de santé à domicile est codifié par la LPP [4] pour lequel il reçoit une prestation actuellement d'environ 20 euros par semaine dans le cadre du forfait 9 remboursé par la sécurité sociale et les mutuelles. L'essai du masque a lieu le plus souvent à domicile, et le calendrier de suivi coordonné par le prestataire et le médecin a été formalisé par la SFRMS (tableau I). Le prestataire est chargé de relever les paramètres de fonctionnement des PPC et de les transmettre au médecin prescripteur : durée d'observance, fuites, index d'apnée-hypopnée résiduel et pression efficace. Au premier mois, le réglage de la PPC peut être fixé par le médecin à la valeur de pression efficace (P90 ou P95 représentant la pression au-dessous de laquelle est passé 90 ou 95 % du temps de traitement), ou bien laissé dans un intervalle autopiloté ouvert. La pres-

cription doit être renouvelée au 5<sup>e</sup> mois et ensuite tous les ans. Le prestataire doit assurer une disponibilité et une réponse rapide en cas de difficultés signalées par le patient. Ces interventions doivent être assurées en collaboration avec le médecin.

L'efficacité clinique de cette thérapie augmente avec les heures d'utilisation, et des gains progressifs sont alors notés dans les diverses sphères (vigilance, énergie, fatigue, qualité de vie, humeur et fonctions neurocognitives). Un effet favorable est obtenu sur l'hypertension quand l'utilisation dépasse 4 h/nuit mais il est souvent modeste [5]. L'observance thérapeutique à long terme est d'environ 65 % à 80 %. Elle est fonction de l'IAH, de la somnolence et de l'utilisation durant le premier mois [6].

### Orthèses d'avancée mandibulaires (OAM)

L'OAM couvre la dentition supérieure et inférieure et maintient la mandibule en position avancée (fig. 2) [7]. Elle requiert des dents saines et des articulations temporo-mandibulaires normales. Les candidats doivent avoir obtenu au préalable une évaluation par un dentiste formé à cette pathologie avec examen d'un panoramique dentaire.

Cette approche peut convenir en cas de refus ou d'intolérance au traitement par



Fig 2 : Orthèse d'avancée mandibulaire.

PPC avec un SAHOS sévère IAH > 30/h ou un IAH entre 5 et 30/h avec une somnolence diurne sévère. Il est soumis également à une DEP [8]. Cet appareil doit être ajusté par un dentiste ou orthodontiste formé à la pathologie du sommeil, sur ordonnance médicale, avec un suivi conjoint dentiste-médecin pour évaluer les effets indésirables (douleurs et dommage de l'articulation temporo-mandibulaire, déplacements dentaires) ainsi que l'efficacité subjective et objective. Elle devrait être envisagée dans un sous-groupe de patients avec SAHOS qui ont de meilleures chances de succès : minces, rétrognathes et avec une composante positionnelle.

L'adhésion à long terme est d'environ 75 %. L'efficacité de cet appareil doit être démontrée par une PSG ou une PV après une période d'ajustement (environ 3 mois). L'efficacité de l'orthèse est moindre que celle de la pression positive (correction de 50 % des anomalies respiratoires en moyenne); mais cet inconvénient peut être compensé par une meilleure utilisation. L'effet sur la

pression artérielle paraît identique à celui de la PPC [9].

### Autres traitements

Il n'existe pas de traitement pharmacologique pour le SAHOS. Parfois, l'emploi d'un corticostéroïde nasal peut aider la respiration et faciliter le traitement par pression positive continue.

### Conclusion

Le traitement de référence du SAHOS est la PPC. Mais ce traitement palliatif chronique exige que le patient soit encouragé à prendre une part active dans son traitement en visant une certaine autonomie et l'adoption d'habitudes de vie saine.

Des projets de télémédecine transmettant les données des machines peuvent faciliter les échanges entre professionnels en charge du patient et participer à l'éducation thérapeutique en ligne (<http://www.respiradom.fr>)

### Bibliographie

1. PEPPARD PE, YOUNG T, PALTA M *et al.* Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*, 2000;284:3015-3021.
2. SMITH I, LASSERSON TJ. Pressure modification for improving usage of continuous positive airway pressure machines in adults with obstructive sleep apnoea.

*Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009, Issue 4. Art. No.: CD003531.

3. Morgenthaler TI, Aurora RN, Brown T *et al.* Practice parameters for the use of autotitrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome: an update for 2007. *Ann American Academy of Sleep Medicine report. Sleep*, 2008;31:141-147.
4. AMELI: Liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale. Paragraphe 4: Dispositif médical à pression positive continue pour traitement de l'apnée du sommeil et prestations associées. [http://www.codage.ext.cnamts.fr/cgi/tips/cgi-fiche?p\\_code\\_tips=1188684&p\\_date\\_jo\\_arrete=%25&p\\_menu=FICHE&p\\_site=AMELI](http://www.codage.ext.cnamts.fr/cgi/tips/cgi-fiche?p_code_tips=1188684&p_date_jo_arrete=%25&p_menu=FICHE&p_site=AMELI)
5. BARBÉ F *et al.* Effect of Continuous Positive Airway Pressure on the Incidence of Hypertension and Cardiovascular Events in Nonsleepy Patients With Obstructive Sleep Apnea. A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 2012;307:2161-2168.
6. MCARDLE N, DEVEREUX G, HEIDARNEJAD H *et al.* Long-term Use of CPAP Therapy for Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999;159:1108-1111.
7. LIM J, LASSERSON TJ, FLEETHAM J *et al.* Oral appliances for obstructive sleep apnoea. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. No.: CD004435.
8. AMELI: Liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale. Section 6: F. – Orthèse d'avancée mandibulaire: [http://www.codage.ext.cnamts.fr/cgi/tips/cgi-fiche?p\\_code\\_tips=2455325&p\\_date\\_jo\\_arrete=%25&p\\_menu=FICHE&p\\_site=AMELI](http://www.codage.ext.cnamts.fr/cgi/tips/cgi-fiche?p_code_tips=2455325&p_date_jo_arrete=%25&p_menu=FICHE&p_site=AMELI)
9. DAL-FABBRO C, GARBUJO S, D'ALMEIDA V *et al.* Mandibular advancement device and CPAP upon cardiovascular parameters in OSA. *Sleep Breath*. 2014 Jan 26. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24463982.

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

# Antidotes des traitements anticoagulants

**RÉSUMÉ :** Dans cet article, le point sur l'utilisation des antidotes des traitements anticoagulants oraux est présenté par trois experts dans le domaine.

Et l'on verra que, si l'on dispose bien d'antidotes pour les antivitamines K (AVK), leur degré d'évaluation est encore faible; ils peuvent diminuer l'INR mais leur effet sur le pronostic est encore mal connu. Concernant les anticoagulants oraux directs (AODs), les recherches se multiplient et devraient aboutir dans les années qui viennent.

En fait, la seule donnée fiable dont on dispose provient des essais thérapeutiques contrôlés ayant comparé des AVK et les AODs. Ces essais ont permis de quantifier les taux respectifs d'accidents hémorragiques graves et de mortalité sous AVK et AODs.



## Introduction

→ F. DIÉVERT  
 Clinique Vilette, DUNKERQUE.

**A**ntidote, un mot magique : parce qu'il existe un antidote, un produit pourrait être prescrit; parce qu'il n'en existe pas, un autre ne devrait pas l'être!

Peut-on prôner des conclusions aussi simplistes face à un problème médical et thérapeutique? Bien évidemment non, car une telle conclusion est irrationnelle. Elle repose sur un biais cognitif conférant au terme antidote une valeur "magique" qui ne prend pas en compte les effets réels de l'antidote et le risque absolu qu'il est censé corriger.

### >>> Explications

Imaginons un traitement A qui, lorsqu'il est administré au long cours, entraîne 5 % d'effets indésirables graves et mor-

tels et qui possède un antidote qui diminue de 30 % le risque mortel associé à ces effets indésirables graves. Il faut bien comprendre que 5 % est une valeur absolue, c'est-à-dire que 5 % des patients exposés à ce produit A auront un effet indésirable grave et mortel. À l'inverse, 30 % est une valeur relative indiquant que le risque de décès sera réduit de 30 % en administrant l'antidote.

De ce fait, le risque absolu de décès par effet indésirable grave, dès lors que l'antidote est disponible et administré dans les temps adaptés, sera de 3,5 % et non plus de 5 %. Gardons encore à l'esprit que ce bénéfice chiffré, imputable à l'antidote, ne tient pas compte des séquelles éventuelles et des diverses procédures médicales et/ou chirurgi-

cales engagées chez les survivants à ces accidents graves.

Imaginons maintenant un traitement B, de mode d'action différent dans ses indications, mais qui ne possède pas d'antidote. Imaginons également que le risque d'effets indésirables graves et mortels lié à la prise au long cours du traitement B est de 2 %, ce qui, encore un fois, est une valeur absolue.

Dans l'absolu, préféreriez-vous être traité par le traitement A (avec un risque absolu de décès de 3,5 % malgré l'existence d'un antidote) ou par le traitement B (avec un risque absolu de décès de 2 %, malgré l'absence d'antidote)? **Jusqu'où le mot magique "antidote" va-t-il influencer notre jugement ?**



## Mécanismes et délais d'action des antidotes des AVK et des AODs

→ J.S. HULOT

Institut Cardio-Métabolisme et Nutrition ICAN, CHU Pitié-Salpêtrière, PARIS.

### 1. Corriger les effets des AVK

Le mécanisme d'action d'un antidote est directement lié au mécanisme d'action de la molécule que l'on cherche à antagoniser. Les AVK bloquent la synthèse de l'ensemble des facteurs de coagulation vitamine K dépendants : les facteurs II, VII, IX et X. L'antagonisation de leurs effets peut donc se faire de deux manières :

>>> **Une correction immédiate** : elle est obtenue par l'apport des facteurs de coagulation manquants. Le PPSB (ou complexe prothrombinique [CCP]) est un concentré des facteurs II (prothrombine), VII (proconvertine), IX (facteur antihémophilique B) et X (facteur Stuart), il contient également de petites quantités de protéines C et S. Le PPSB est obtenu par préparation à partir du plasma humain et son utilisation est préférable au plasma frais congelé (PFC) qui a une efficacité plus limitée et expose à un risque plus élevé d'inflation volumique. Trois différents PPSB sont disponibles et, quel que soit le type de produit utilisé, l'apport direct des facteurs déficitaires va permettre une restauration de l'hémostase dans les minutes qui suivent l'administration [1]. **Il s'agit donc d'un antidote de l'urgence.**

>>> **Une correction retardée** : elle consiste à apporter à l'organisme de la vitamine K1, comme substrat de synthèse des facteurs vitamine K dépendants. La vitamine K est souvent administrée par voie intraveineuse, mais la forme orale peut tout aussi bien être utilisée,

### POINTS FORTS

- ➔ Le recours aux antidotes devrait idéalement permettre une suppression quasi immédiate de l'effet anticoagulant, et de fait être réservés aux rares situations le nécessitant.
- ➔ Notre pratique de "l'atténuation" de l'effet anticoagulant sous AVK par l'administration de vitamine K est un cas particulier des antidotes dont l'efficacité n'est supportée que par de rares données.
- ➔ L'administration de vitamine K corrige efficacement l'INR, mais le bénéfice clinique net reste peu clair.
- ➔ Au moins trois molécules avec des effets "antidotes immédiats" des nouveaux anticoagulants oraux sont en cours d'évaluation clinique.

avec un profil d'efficacité et de sécurité tout à fait équivalent [2]. Les dernières recommandations de prise en charge des surdosages en AVK privilégient d'ailleurs la voie orale, à des doses comprises entre 1 et 5 mg. Mais, quelle que soit la voie d'administration, **le délai d'action est prolongé puisqu'il faut que les différents facteurs de coagulation déficitaires soient resynthétisés (demi-vie entre 6 h pour le facteur VII et 2 ou 3 jours pour les facteurs II et X).**

En pratique quotidienne, la vitamine K est souvent administrée pour réduire l'effet anticoagulant sans l'annuler, objectif qui sera atteint habituellement dans les 24 heures suivant l'administration. On ne peut cependant qu'être frappé par le peu de données supportant cette pratique. **Dans une étude randomisée récente contre placebo, il a ainsi été démontré que l'administration de vitamine K1 à des patients sans**

**signes hémorragiques, mais avec un INR compris entre 4,5 et 10, ne réduisait pas l'incidence des complications hémorragiques [3].**

### 2. Corriger les effets des AODs

Les anticoagulants oraux directs (AODs) ont en commun de cibler spécifiquement et réversiblement un facteur de la coagulation : le facteur IIa (aussi appelé thrombine) ou le facteur Xa. Ce mode d'action a une conséquence pharmacologique importante : l'effet anticoagulant apparaît rapidement et disparaît rapidement à l'arrêt des traitements, rendant peu nécessaire le recours à un antidote pour une correction retardée.

On estime ainsi qu'une anticoagulation apparaît en moyenne 2 heures après la première prise d'un AOD et commence à disparaître environ

## MISE AU POINT Thérapeutique

12 heures après son arrêt. **La récupération spontanée d'un niveau de coagulation normal est donc plus rapide à l'arrêt des AODs que sous AVK puisqu'il n'y a pas besoin d'attendre la resynthèse des facteurs de coagulation.**

Pour les AODs, l'utilité d'un antidote ne concernerait que la correction rapide d'un niveau d'anticoagulation jugé trop important. Pour répondre à cet enjeu, deux pistes principales sont actuellement suivies :

– le développement d'antidotes spécifiques reconnaissant avec une haute affinité une molécule donnée. L'effet serait lié à une réduction majeure de la concentration de l'AOD, avec donc une efficacité très rapide;

– le développement d'antidotes "buvards" : ce sont des leurres qui pourraient soit attirer et séquestrer les AODs, rendant ainsi de nouveau disponible pour la coagulation le facteur ciblé, soit mimer des facteurs de la coagulation afin d'attirer les AODs et de tamponner leurs effets.



## Gestion des accidents hémorragiques sous AVK : état des lieux

→ J. SCHMIDT

Pôle SAMU – SMUR – Urgences, Hôpital Gabriel-Montpied, CHU, CLERMONT-FERRAND.

**L**a réversion des accidents hémorragiques graves (AHG) survenant sous AVK repose potentiellement sur l'administration de vitamine K seule ou en association avec du plasma frais congelé, des concentrés de complexes prothrombiniques (CCP) non activés ou encore du facteur VIIa recombinant.

Le pronostic des AHG est lié à deux facteurs prédictifs majeurs que sont l'élévation de l'INR au moment de l'accident hémorragique et l'absence d'antagonisation complète de l'effet des AVK dans les 8 heures qui suivent l'admission du malade [1, 2].

Les recommandations françaises de la HAS publiées en 2008 [3] préconisent l'administration en urgence de 10 mg de vitamine K par voie orale (PO) ou intraveineuse (IV) associée à 25 UI/kg de CCP à 4 facteurs (II, VII, IX et X), et cela dès le diagnostic d'AHG sans attendre le résultat de l'INR d'admission [4-6].

### 1. Place de la vitamine K

L'administration PO ou IV de 5 à 10 mg de vitamine K est incontournable; elle permet la normalisation complète et prolongée de l'INR dans les 8 à 24 heures qui suivent son administration [7]. Ce délai ne fait pas de la vitamine K un traitement de réversion acceptable en cas d'AHG, en particulier en cas d'hémorragie cérébrale intracrânienne pour laquelle la croissance de la taille de l'hématome n'est pas endiguée [8].

**L'administration orale doit être privilégiée** et, en cas d'administration IV, il est recommandé d'utiliser une vitesse d'administration lente de l'ordre de 10 mg sur 1 heure pour prévenir le risque d'anaphylaxie; l'administration sous-cutanée fait à peine mieux que le placebo et la voie intramusculaire est proscrite.

Excepté le cas particulier d'une élévation asymptomatique de l'INR inférieure à 5 qui ne nécessite en règle

### Bibliographie

1. VIGUÉ B., RACT C., TREMEY B *et al.* Ultra-rapid management of oral anticoagulant therapy-related surgical intracranial hemorrhage. *Intensive Care Med*, 2007;33:721-725.
2. LUBETSKY A., YONATH H., OLCHOVSKY D *et al.* Comparison of oral vs intravenous phytonadione (vitamin K1) in patients with excessive anticoagulation: a prospective randomized controlled study. *Arch Intern Med*, 2003;163:2469-2473.
3. CROWTHER MA., AGENO W., GARCIA D *et al.* Oral vitamin K versus placebo to correct excessive anticoagulation in patients receiving warfarin: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2009;150:293-300.

générale qu'une suspension temporaire du traitement AVK avec ajustement posologique au décours, l'administration de vitamine K seule a été évaluée pour des élévations asymptomatiques de l'INR respectivement compris entre 5 et 9, ou supérieur à 9. D'autres études ont porté sur l'intérêt de la vitamine K dans le cas particulier des accidents hémorragiques sous AVK sans signes de gravité survenant chez des patients avec INR élevé. Nous allons aborder ces deux situations :

### • INR > 5 sans complication hémorragique

Le risque d'hémorragie majeure est évalué à 1 % dans le mois qui suit le dosage. Une étude rétrospective portant sur 633 patients ayant un INR supérieur à 6 a montré **qu'après 48 heures de suspension du traitement AVK, l'INR mesuré demeurait supérieur à 4 chez 34 % des patients et devenait infrathérapeutique (< 2) dans 12 % des cas** [9]. Si cette attitude semble avoir

un ratio bénéfice/risque favorable, elle expose cependant au risque d'accident hémorragique grave, voire fatal [10]. De ce fait, l'attitude préconisée repose sur la suspension temporaire du traitement par AVK complétée par l'administration de faibles doses de vitamine K allant de 1 à 2,5 mg. Une étude randomisée, en double aveugle, comparant l'administration de 1,25 mg de vitamine K *versus* placebo en complément de l'arrêt des AVK a montré les résultats suivants : 42 % *versus* 10 % des INR étaient respectivement dans l'intervalle cible 24 heures après l'administration de vitamine K ou du placebo ; les taux d'accidents thrombo-emboliques (1,0 %), d'AHG (1,8 %) ou de tous saignements confondus (16 %) mesurés à 3 mois ne différaient pas statistiquement d'un groupe à l'autre [11].

#### • **Complication hémorragique sans signes de gravité**

Il s'agit de situations fréquentes, mal codifiées, pour lesquelles la prise en charge repose sur l'antagonisation complète (INR < 1,5) ou partielle (2 < INR < 3), cet objectif étant fixé avant tout par la balance bénéfice/risque de l'interruption du traitement anticoagulant, et surtout par l'appréciation du potentiel évolutif de la complication hémorragique. Outre l'antagonisation proposée, toutes les thérapeutiques visant à contrôler au mieux l'accident hémorragique doivent être mises en route [12].

#### **2. Évaluation de l'administration de plasma frais congelé**

L'administration de plasma frais congelé (PFC), préconisée dans les accidents hémorragiques graves, permet une antagonisation complète des effets des AVK moyennant plusieurs réserves d'utilisation. Elle nécessite en effet de disposer de la compatibilité ABO et d'administrer un volume important (30 à 40 mL/kg), source de retard de l'administration, de retard de l'effet attendu et d'exposition à une

défaillance cardiorespiratoire [13] de majoration d'un œdème cérébral et/ou de l'augmentation de la pression intracrânienne en cas d'hémorragie intracrânienne (HIC) ; les délais de mise à disposition et d'administration dépassant souvent 8 heures sont par ailleurs source de poursuite du saignement, en particulier de la majoration du volume des hématomes intracérébraux.

Une étude randomisée, contrôlée, évaluant l'administration de PFC a montré la supériorité statistiquement significative du PFC comparativement à la vitamine K seule en termes de correction d'INR à la 6<sup>e</sup> heure (2,75 *versus* 3,44) [14]. Cette étude portait sur des saignements mineurs sous AVK, ce qui rend délicate l'extrapolation des résultats aux cas d'AHG.

Une étude rétrospective portant sur 45 patients souffrant d'une HIC sous AVK a évalué à 9,5 heures le délai moyen du PFC et à 30 heures le délai médian de normalisation de l'INR à compter de l'heure d'admission en neuro-réanimation, délai responsable de fait d'une progression de l'hémorragie [13]. Une étude cas-témoins rétrospective portant sur des HIC a montré que l'administration de PFC dans le cadre d'une procédure écrite et standardisée permettait de diminuer significativement le délai d'antagonisation (1,9 heure *versus* 4,2 heures), la progression scanographique de l'HIC (11 % *versus* 40 %) et de réduire la mortalité (10 % *versus* 50 %) [15].

Une étude randomisée récente portant sur 216 malades a montré la supériorité des concentrés de complexes prothrombiniques (CCP) comparativement au PFC en termes de taux de normalisation de l'INR 30 minutes après la fin de l'administration de l'antidote, respectivement de 62,2 % *versus* 9,6 % ( $p < 0,05$ ) [16].

#### **Les conclusions de cette étude et le faible niveau de preuve en situation**

**d'urgence suggèrent que, conformément aux recommandations de bonne pratique de l'ANSM [17], les apports de PFC doivent se limiter aux situations où l'apport d'un volume liquidien est utile (choc hémorragique) ou en cas d'absence de disponibilité du CCP.**

#### **3. Quel niveau de preuve pour le facteur VII activé recombinant**

Plusieurs séries non comparatives de cas ont évalué la réversion des AVK par le facteur VII activé recombinant (rFVIIa) en cas d'AHG.

Sorensen *et al.* ont montré sur 7 cas que des doses initiales de rFVIIa allant de 10 à 40 mg/kg permettent de normaliser l'INR 10 minutes après l'administration. Il faut toutefois noter que la normalisation de l'INR est très liée aux concentrations en facteur VII et que la valeur normale obtenue de l'INR "masque" la non correction des autres facteurs vitamine K dépendants, imposant la co-administration de vitamine K pour obtenir un effet durable [18]. Une deuxième série de 13 cas n'a rapporté un retour vers un INR < 1,5 que chez 2 malades [19], alors qu'une autre série monocentrique portant sur 7 cas d'HIC sous AVK reversés par des doses fixes de rFVIIa (60 mg/kg) a montré une correction complète de l'INR (< 1,5) à la 2<sup>e</sup> heure et a permis la réalisation d'une intervention neurochirurgicale, mais tous les patients avaient reçu du PFC de façon concomitante [20]. Enfin, l'administration de rFVIIa à dose fixe (60 mg/kg) associée à du PFC a mis en évidence une réversion complète de l'antagonisation chez 7 patients dont 1 seul était surdosé en AVK [21].

Toutefois, si la réversion des effets des AVK est possible avec du rFVIIa, une étude multicentrique randomisée portant sur 841 malades souffrant d'une HIC et non traités par AVK, a mis en évidence une forte incidence d'accidents thrombo-emboliques (AVC, infarctus du myocarde) pour des posologies de

## MISE AU POINT Thérapeutique

### POINTS FORTS

- ➔ L'antagonisation complète et durable des effets des AVK (objectif INR < 1,5 pendant au moins 6 heures) en cas d'accident hémorragique grave repose sur l'administration conjointe de CCP à la dose d'au moins 20 UL/kg d'équivalent facteur IX et de 5 à 10 mg de vitamine K.
- ➔ Cette administration doit se faire dans les meilleurs délais, dès le diagnostic d'AHG posé et sans attendre la valeur de l'INR d'admission.
- ➔ Le respect de ces recommandations plaide indiscutablement en faveur d'une réduction de la morbi-mortalité. Le risque thrombotique après antagonisation mérite d'être précisé dans la "vraie vie".
- ➔ L'administration de vitamine K seule est réservée aux situations d'INR supérieurs à 5 et/ou aux cas de complications hémorragiques sans signes de gravité.
- ➔ Sauf cas particulier, les recours au rFVIIa et au PFC n'ont pas leur place en situation courante de prise en charge d'un AHG.

80 mg/kg. Ces résultats corroborent ceux d'une série de 101 patients atteints d'HIC sous warfarine et recevant du rFVIIa à la dose de 80 mg/kg; 8 thromboses veineuses profondes et 1 AVC sont dénombrés dans cette étude [22].

Fort de ce faible niveau de preuve et à la lecture des conclusions d'une étude expérimentale animale comparant le rFVIIa au CCP (correction rapide du taux de prothrombine par les 2 produits, mais le CCP réduit le temps et le volume de saignement plus efficacement que le rFVIIa) [23], **l'administration de rFVIIa n'a pas aujourd'hui sa place en cas d'accidents hémorragiques graves sous AVK faute d'informations suffisantes sur l'intensité, la durée de la correction et la dose optimale de rFVIIa requise.**

#### 4. Le point sur les concentrés de complexes prothrombiniques non activés

L'administration de CCP normalise l'INR dans un délai de 10 minutes après la fin de leur administration [24-28]. L'administration de CCP doit être

associée à de la vitamine K pour inscrire l'antagonisation dans la durée. L'adaptation ou non des doses à l'INR reste controversée [29,30]. Malgré le peu d'études disponibles dont une étude randomisée dans le cas particulier des HIC, l'administration de CCP normalise plus rapidement l'INR que le PFC et/ou la vitamine K [8, 25, 31]. Deux études suggèrent un effet bénéfique du CCP sur la progression du volume de l'hématome intracrânien [8, 25], et une étude conclut au bénéfice des CCP avec amélioration de la survie des patients en comparaison à une prise en charge thérapeutique ne comportant pas de CCP [32].

Des accidents thrombotiques sont redoutés après administration de CCP, et ce risque est difficile à évaluer du fait des différences qui caractérisent les études rapportées en termes d'indication, de posologie, de type de CCP et de suivi des patients. Ainsi, le risque de survenue d'une complication thrombotique est estimé entre 1,5 et 10 % [1, 25, 33-35].

Une étude française récente, observationnelle prospective et multicentrique,

a permis d'évaluer le bénéfice du suivi des recommandations de la HAS (2008). Cette étude a évalué 822 AHG sous AVK dont respectivement 32 % souffraient d'HIC, 32 % d'hémorragie digestive et 13 % d'hématomes intramusculaires. La mortalité globale à 7 jours était de 13 % (33 % en cas d'HIC). L'administration des doses requises de CCP ( $\geq 20$  UI/kg) et de vitamine K ( $\geq 5$  mg) dans un délai de 8 heures a pu être faite chez 38 % des cas. L'analyse multivariée sur la cohorte a objectivé une augmentation significative de la mortalité à 7 jours chez les patients n'ayant pas reçu de CCP (OR : 2,15; IC 95 % : 1,20-3,88;  $p = 0,011$  pour la cohorte et OR : 3,23; IC 95 % : 1,53-6,79;  $p = 0,002$  pour les patients ayant eu une hémorragie intracrânienne) [36].

### Bibliographie

1. DOWLATSHAHI D, BUTCHER KS, ASDAGHI N *et al.* Poor prognosis in warfarin-associated intracranial hemorrhage despite anticoagulation reversal. *Stroke*, 2012;43:1812-1817.
2. LIOTTA EM, PRABHAKARAN S. Warfarin-associated intracerebral hemorrhage is increasing in prevalence in the United States. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013;7:1151-1155.
3. PERNOD G, GODIER A, GOZALO C *et al.* French clinical practice guidelines on the management of patients on vitamin K antagonists in at-risk situations (overdose, risk of bleeding, and active bleeding). *Thromb Res*, 2010;126:e167-e174.
4. VIGUÉ B, RACT C, TREMEY B *et al.* Ultra-rapid management of oral anticoagulant therapy-related surgical intracranial hemorrhage. *Intensive Care Med*, 2007;33:721-725.
5. HOLBROOK A, SCHULMAN S, WITT DM *et al.* Evidence-based management of anticoagulant College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012;141:e152S-e184S.
6. SPAHN DR, BOUILLON B, CERNY V *et al.* Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care*, 2013;17:R76.
7. DENTALI F, AGENO W, CROWTHER M. Treatment of coumarin-associated coagulopathy. *J Thromb Haemost*, 2006;4:1853-1863.
8. HUTTNER HB, SCHELLINGER PD, HARTMANN M *et al.* Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracerebral hemorrhage related to oral anticoagulant therapy : comparison of acute treatment strategies using vitamin K, fresh frozen plasma, and prothrombin complex concentrates. *Stroke*, 2006;37:1465-1470.

9. HYLEK EM, REGAN S, GO AS *et al.* Clinical predictors of prolonged delay in return of the international normalized ratio to within the therapeutic range after excessive anticoagulation with warfarin. *Ann Intern Med*, 2001;135:393-400.
10. HYLEK EM, CHANG YC, SKATES SJ *et al.* Prospective study of the outcomes of ambulatory patients with excessive warfarin anticoagulation. *Arch Intern Med*, 2000;160:1612-1617.
11. CROWTHER MA, AGENO W, GARCIA D *et al.* Oral vitamin K versus placebo to correct excessive anticoagulation in patients receiving warfarin: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2009;150:293-300.
12. VEEGER NJ, PIERSMA-WICHERS M, MEIJER K *et al.* Minor bleeds alert for subsequent major bleeding in patients using vitamin K antagonists. *Br J Haematol*, 2011;153:508-514.
13. LEE SB, MANNO EM, LAYTON KF *et al.* Progression of warfarin-associated intracerebral hemorrhage after INR normalization with FFP. *Neurology*, 2006; 67:1272-1274.
14. YIU KH, SIU CW, JIM MH *et al.* Comparison of the efficacy and safety profiles of intravenous vitamin K and fresh frozen plasma as treatment of warfarin-related over-anticoagulation in patients with mechanical heart valves. *Am J Cardiol*, 2006;97:409-411.
15. IVASCU FA, HOWELLS GA, JUNN FS *et al.* Rapid warfarin reversal in anticoagulated patients with traumatic intracranial hemorrhage reduces hemorrhage progression and mortality. *J Trauma*, 2005;5:1131-1137.
16. SARODE R, MILLING TJ JR, REFAAI MA *et al.* Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasmacontrolled, phase IIb study. *Circulation*, 2013;128:1234-1243.
17. AFSSAPS. Transfusion of fresh coagulated plasma : products, indications. General methods and recommendations]. *Transfus Clin Biol*, 2002;9:322-332
18. SØRENSEN B, JOHANSEN P, NIELSEN GL *et al.* Reversal of the International Normalized Ratio with recombinant activated factor VII in central nervous system bleeding during warfarin thromboprophylaxis: clinical and biochemical aspects. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2003;14:469.
19. DEVERAS RA, KESSLER CM. Reversal of warfarin-induced excessive anticoagulation with recombinant human factor VIIa concentrate. *Ann Intern Med*, 2002;137: 884-888.
20. LIN J, HANIGAN WC, TARANTINO M. The use of recombinant activated factor VII to reverse warfarin-induced anticoagulation in patients with hemorrhages in the central nervous system : preliminary findings. *J Neurosurg*, 2003;98:737-740.
21. FREEMAN WD, BROTT TG, BARRETT KM *et al.* Recombinant factor VIIa for rapid reversal of warfarin anticoagulation in acute intracranial hemorrhage. *Mayo Clin Proc*, 2004;79:1495-1500.
22. ROBINSON MT, RABINSTEIN AA, MESCHIA JF *et al.* Safety of recombinant activated factor VII in patients with warfarin-associated hemorrhages of the central nervous system. *Stroke*, 2010;41:1459-1463.
23. DICKNEITE G. Prothrombin complex concentrate versus recombinant factor VIIa for reversal of coumarin anticoagulation. *Thromb Res*, 2007;119:643-651.
24. YASAKA M, SAKATA T, MINEMATSU K *et al.* Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin K in patients with warfarin related hemorrhagic complication. *Thromb Res*, 2002;108:25-30.
25. FREDRIKSSON K, NORRVING B, STRÖMBLAD LG. Emergency reversal of anticoagulation after intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 1992;23:972.
26. BERSHAD EM, SUAREZ JI. Prothrombin complex concentrates for oral anticoagulant therapy-related intracranial hemorrhage: a review of the literature. *Neurocrit Care*, 2010;12:403-413.
27. MAKRIS M, GREAVES M, PHILLIPS WS *et al.* Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost*, 1997;77:477-480.
28. CARTMILL M, DOLAN G, BYRNE JL *et al.* Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. *Br J Neurosurg*, 2000;14:458-461.
29. VAN AL, EJKHOUT HW, KAMPHUIS JS *et al.* Individualized dosing regimen for prothrombin complex concentrate more effective than standard treatment in the reversal of oral anticoagulant therapy. *Thromb Res*, 2006;118:313-320
30. KHORSAND N, VEEGER NJ, VAN HEST RM *et al.* An observational, prospective, two-cohort comparison of a fixed versus variable dosing strategy of prothrombin complex concentrate to counteract vitamin K antagonists in 240 bleeding emergencies. *Haematologica*, 2012;97:1501-1506.
31. BOULIS NM, BOBEK MP, SCHMAIER A *et al.* Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage. *Neurosurg*, 1999;45:1113.
32. HANGER HC, GEDDES JA, WILKINSON TJ *et al.* Warfarin-related intracerebral haemorrhage: better outcomes when reversal includes prothrombin complex concentrates. *Intern Med J*, 2013;43:308-316.
33. HELLSTERN P, HALBMAIER WM, KÖHLER M *et al.* Prothrombin complex concentrates: indications, contraindications, and risks: a task force summary. *Thromb Res*, 1999; 95:S3. 32.
34. TOTTH P, VAN VEEN JJ, ROBINSON K *et al.* Real world usage of PCC to "rapidly" correct warfarin induced coagulopathy. *Blood Transfus*, 2013;11:500-505.
35. CABRAL KP, FRASER GL, DUPREY J *et al.* Prothrombin complex concentrates to reverse warfarin-induced coagulopathy in patients with intracranial bleeding. *Clin Neurol Neurosurg*, 2013;115:770-774.
36. TAZAROURTE K, RIOU B, TREMEY B *et al.* Guideline-concordant administration of prothrombin complex concentrate and vitamin K is associated with decreased mortality in patients with severe bleeding under vitamin K antagonist treatment (EPAHK study) *Critical Care*, 2014;18:R81.



## Gestion des accidents hémorragiques sous AODs

→ D.M. SMADJA<sup>1, 2, 3</sup>

<sup>1</sup> AP-HP, Hôpital européen Georges-Pompidou, Service d'Hématologie biologique, PARIS.

<sup>2</sup> Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, PARIS.

<sup>3</sup> Inserm UMR-S1140, PARIS.

**M**algré des propriétés pharmacologiques prévisibles, le risque hémorragique spontané ou provoqué des AODs demeure une préoccupation, et des trai-

tements efficaces pour reverser leurs effets sur l'hémostase en cas d'hémorragie mortelle sont nécessaires. Des antidotes spécifiques seront probablement bientôt disponibles.

Cependant, à l'heure actuelle, la gestion optimale des saignements chez les patients prenant des anti-IIa ou anti-Xa oraux reste encore incertaine. L'utilisation d'agents hémostatiques

## MISE AU POINT Thérapeutique

### POINTS FORTS

- ➔ L'utilisation d'agents hémostatiques non spécifiques est fondée sur leur capacité présumée de contourner ou de surmonter l'inhibition du FIIa ou du FXa, ce qui favorise la formation de caillots. Cependant, rappelons que les expériences cliniques et non cliniques sont limitées à ce jour.
- ➔ Seulement en cas d'hémorragie grave dans un organe critique, on recommandera l'utilisation en première ligne de concentrés de complexe prothrombinique activé ou non activé.
- ➔ Le dosage spécifique des anti-Xa ou anti-IIa permet de suivre la décroissance de la concentration des médicaments.
- ➔ Trois antidotes sont en développement, destiné à bloquer l'effet des AODs anti-Xa et/ou anti-IIa.

non spécifiques a été suggérée [1-3] du fait de leur capacité présumée à contourner ou à surmonter l'inhibition du facteur IIa (FIIa) ou du facteur Xa (FXa). Peu de données expérimentales existent cependant pour soutenir ce raisonnement, et aucun essai clinique n'a été réalisé. La variabilité considérable dans les méthodes, modèles, ou doses d'agents hémostatiques rapportés dans les études *in vitro* et animales entrave sérieusement l'interprétation des résultats [4-7].

#### 1. "Antidotes" non spécifiques dans la prise en charge des hémorragies sous AODs ou la réalisation d'actes chirurgicaux urgents

Malgré le faible nombre de données disponibles, le groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) a émis des propositions qui seront certainement amenées à évoluer en fonction de l'expérience accumulée [1], mais qui devraient pouvoir s'appliquer aux quatre AODs à notre disposition.

Les médicaments procoagulants disponibles en France sont les CCP à quatre facteurs non activés, un concentré de facteurs du complexe prothrombinique et le rFVIIa. Leur utilisation

en cas d'hémorragie ou de chirurgie urgente sous AODs n'a pas officiellement d'indication et l'expérience de leur utilisation est très limitée... Ni l'efficacité ni la sécurité ni les conditions d'utilisation (doses, rythme, surveillance biologique) de ces médicaments ne sont précisément connues. Par ailleurs, il n'existe pas de données disponibles sur le risque thrombotique des fortes doses de CCP et de rFVIIa chez ces patients.

Les propositions d'utilisation de ces produits reposent sur le bilan d'hémostase. Des tests usuels globaux (TP et TCA) normaux devraient permettre la réalisation d'une chirurgie à risque hémorragique élevé. Si le TP et le TCA sont modifiés, il est convenu, dans la mesure du possible, de reporter l'intervention en surveillant l'évolution de la concentration du médicament ou des temps de coagulation. En cas d'hémorragie grave dans un organe critique, il est proposé de réduire l'effet du traitement anticoagulant par l'utilisation d'un médicament procoagulant non spécifique en première ligne (CCP activés et non activés). La disponibilité des dosages sanguins des AODs pourra faire évaluer les schémas actuels.

En dehors de cette situation, pour tout autre type d'hémorragie grave, l'administration d'un médicament procoagulant, potentiellement thrombogène chez ces patients, sera discutée en fonction du taux d'AOD et des possibilités d'hémostase mécanique. Les médicaments hémostatiques ne modifient pas l'élimination du médicament. L'utilisation de ces médicaments prohémostatiques ne corrige pas complètement les anomalies biologiques de l'hémostase induite par les AOD.

Enfin, le charbon actif pourrait être intéressant pour traiter un surdosage ou une prise accidentelle d'AOD.

#### 2. Développement d'antidotes spécifiques des AODs

Actuellement, trois molécules aux résultats encourageants sont en développement. Ces molécules sont :

- soit des fragments d'anticorps humanisés ciblés contre un AOD [8] ;
- soit un facteur Xa recombinant modifié pour ne plus avoir d'activité enzymatique mais qui se fixe toujours fortement aux anti-Xa, bloquant ainsi leur action [9] avec donc la capacité d'inhiber tous les AODs anti-Xa mais aussi les HBPM ;
- soit une molécule synthétique semblant avoir une large activité contre tous les AODs (anti-Xa mais aussi anti-IIa) ainsi que les héparines et les HBPM.

Des essais cliniques sont en cours avec certaines molécules en voie de développement ; les premiers résultats sont encourageants, mais ils nécessitent de plus amples confirmations.

#### Bibliographie

1. PERNOD G, ALBALADEJO P, GODIER A *et al.* Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: proposals of the working group on perioperative haemostasis (GIHP) - March 2013. *Arch Cardiovasc Dis*, 2013;106:382-393.

2. SIEGAL DM, CROWTHER MA. Acute management of bleeding in patients on novel oral anticoagulants. *Eur Heart J*, 2013;34:489-498b.
3. SIEGAL DM, GARCIA DA, CROWTHER MA. How I treat target-specific oral anticoagulant-associated bleeding. *Blood*, 2014;123:1152-1158.
4. KORBER MK, LANGER E, ZIEMER S *et al*. Measurement and Reversal of Prophylactic and Therapeutic Peak Levels of Rivaroxaban: An In Vitro Study. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2013;In press.
5. GODIER A, MICLOT A, LE BONNIEC B *et al*. Evaluation of prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII to reverse rivaroxaban in a rabbit model. *Anesthesiology*, 2012;116:94-102.
6. PERZBORN E, GRUBER A, TINEL H *et al*. Reversal of rivaroxaban anticoagulation by haemostatic agents in rats and primates. *Thromb Haemost*, 2013;110:162-172.
7. PERZBORN E, HETMEIER S, LAUX V *et al*. Reversal of rivaroxaban-induced anticoagulation with prothrombin complex concentrate, activated prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII in vitro. *Thromb Res*, 2014;133:671-681.
8. SCHIELE F, VAN RYN J, CANADA K *et al*. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*, 2013; 121:3554-3562.
9. LU G, DEGUZMAN FR, HOLLENBACH SJ *et al*. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med*, 2013; 19:446-451.

Le choix de l'anticoagulant sera fait au cas par cas, en fonction des facteurs suivants : âge, poids, fonction rénale, qualité prévisible de l'observance, souhait du patient après information adaptée, etc. [1].

La prescription des AODs peut notamment être envisagée [1] :

- chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte [1];
- ou chez les patients chez lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR [1].

Les complications des anticoagulants étant plus fréquentes chez les sujets âgés et chez les sujets ayant une insuffisance rénale, il faut être particulièrement prudent dans la prescription des anticoagulants oraux directs dans ces situations et respecter scrupuleusement les recommandations des Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) et de l'AMM de ces produits.

**Avant toute prescription, se référer aux RCP et aux recommandations de bonnes pratiques.**

Il n'existe, à l'heure actuelle, aucun argument scientifique pour remplacer un traitement par AVK efficace et bien toléré par un autre anticoagulant oral.

Les anticoagulants oraux directs ne nécessitent pas, contrairement aux AVK, de surveillance biologique [2]. Il n'y a donc pas lieu de réaliser des INR ou tout autre test biologique régulièrement [2]. Les tests d'hémostase classiques (TP pour taux de prothrombine, TCA pour temps de céphaline activée) ou d'autres sont sensibles aux AODs. En revanche, ils ne sont pas adaptés à la surveillance de ces anticoagulants qui, en pratique clinique, ne requièrent pas de dosage. Pour cette raison, il est indispensable de prévenir les patients de la nécessité d'avertir tout professionnel de santé, y compris les biologistes, lors d'une prise de sang, des médicaments qu'ils prennent et tout particulièrement en ce qui concerne les anticoagulants. [2]. Dans certains cas particuliers, des dosages ont été développés afin de suivre l'efficacité de ces traitements ou leur surdosage. Ils restent d'interprétation difficile, et leur utilisation est rarement nécessaire [2].

Néanmoins, comme avec tout traitement anticoagulant, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance clinique particulière [3].

### Bibliographie

1. Fiche Bon Usage du Médicament – Anticoagulants Oraux Non Antivitamines K – HAS – juillet 2013
2. Q & A Anticoagulants et nouveaux anticoagulants – ANSM – octobre 2013
3. Vous et votre traitement anticoagulant. 2011. Comité de rédaction sous la présidence du Pr M.M. Samama : Conseil et comité scientifiques de la Ligue française contre la maladie veineuse thromboembolique et Comité scientifique du Groupe Interdisciplinaire Trousseau sur les Antithrombotiques. <http://www.gita-thrombose.org> (Consulté le 29/06/2012).

Information réalisée en collaboration avec les laboratoires Bayer HealthCare

## REVUES GÉNÉRALES

### Valvulopathies

# Les valvulopathies au benfluorex : histoire d'un glissement étiologique et sémiologique

**RÉSUMÉ :** Depuis les années cinquante, on assiste à l'extinction du RAA qui était la première cause du rétrécissement aortique et des valvulopathies mitrales sténosantes et/ou fuyantes. La mise sur le marché des anorexigènes à partir des années soixante et le développement concomitant de l'écho-Doppler cardiaque à partir des années quatre-vingt ont contribué à une confusion historique entre les valvulopathies médicamenteuses d'incidence croissante et les valvulopathies rhumatismales devenues rares chez les métropolitains.

Le benfluorex (Mediator) induit essentiellement des fuites valvulaires avec fibrose des feuillets valvulaires, rétraction et fusion des cordages mais aussi des sténoses. L'insuffisance aortique centrale, minime à modérée sur valve tricuspide, est la signature la plus fréquente de l'exposition au benfluorex. Cependant, le benfluorex induit aussi des valvulopathies graves nécessitant des remplacements valvulaires souvent multiples.

Sur le plan anatomique, la fusion commissurale n'est plus la signature exclusive des valvulopathies rhumatismales. Elle est ainsi trouvée régulièrement lors des remplacements valvulaires mitraux avec preuve anatomopathologique de l'étiologie toxique. Un processus d'indemnisation (ONIAM) est accessible à tous les patients exposés au benfluorex et ayant une valvulopathie et/ou également une HTAP.



→ P.V. ENNEZAT, Y. JOBIC,  
S. MARECHAUX,  
C. TRIBOUILLOY

CHU de Grenoble et membre  
du collège benfluorex de l'ONIAM,  
CHU de BREST.  
Groupement des Hôpitaux de  
l'Université catholique de Lille  
et CHU d'AMIENS.

**A**vec la diffusion des antibiotiques, le rhumatisme articulaire aigu (RAA) ou maladie de Bouillaud (critères diagnostiques de Jones) disparaissait des services de Pédiatrie français à partir des années cinquante jusqu'à devenir une maladie considérée comme "virtuelle" dans les années quatre-vingt-dix. En phase aiguë, le RAA peut être responsable (50 % chez l'enfant et 33 % chez l'adulte) de fuites mitrales "endocarditiques" avec dilatation annulaire, élongation de cordages et prolapsus du feuillet antérieur, ainsi que de myopéricardites. Les anomalies valvulaires disparaissent dans environ 2/3 des cas.

En l'absence d'antibioprophylaxie, après des accès répétés de RAA, la sténose mitrale devient prévalente chez l'adulte avec épaissement des feuil-

lets, fusions commissurales, rétraction et fusion des cordages et enfin calcifications (**fig. 1**). La maladie aortique, souvent sténosante et fuyante, est très fréquemment associée à une maladie mitrale. La sténose tricuspide et l'insuffisance aortique (IA) rhumatismale pure



**FIG. 1 :** Valve mitrale rhumatismale avec calcifications, fusions commissurales et épaissement des cordages (photographie : Dr Atef Ben Youssef, Chirurgie Cardio-thoracique, CHU Abderrahmen Marni de l'Ariana, Tunisie).

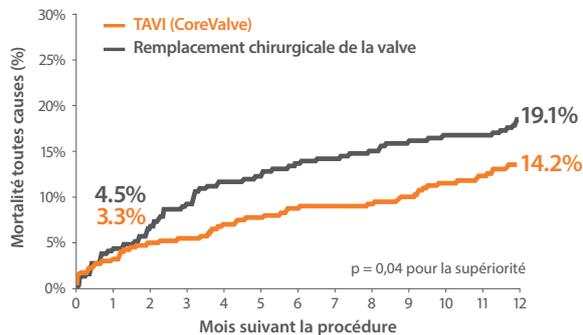


# Etude clinique Pivot Haut Risque – Remplacement de la valve aortique par voie transcathéter

L'étude clinique Pivot sur TAVI (valve aortique percutanée) est une étude randomisée et multicentrique réalisée auprès de 45 centres et incluant 795 patients.

L'objectif de cette étude est d'évaluer la sécurité et l'efficacité du remplacement transcathéter de valve aortique réalisé avec TAVI comparé à une chirurgie de remplacement de valve, lors de remplacement de valve chez des patients ayant des sténoses aortiques sévères qui augmente le risque chirurgical. Le critère principal est le taux de mortalité au bout d'un an.

Les résultats de cette étude montrent qu'au bout d'un an, le taux de mortalité du groupe TAVI est inférieur au groupe chirurgicale, respectivement 14,2% et 19,1%, soit une réduction de 4,9% (intervalle de confiance 95% = 0,4%;  $P < 0,001$  pour les non-inférieurs ;  $P = 0,04$  pour les supérieurs).



## Taux de survie élevée

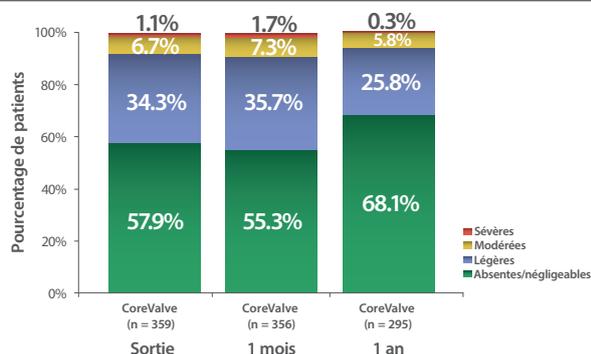
A 1 an, on observe pour le taux de mortalité que le groupe « percutanée » est non-inférieur au groupe « chirurgie » ( $p < 0,001$ ). En parallèle, un test de supériorité à 1 an a été réalisé et montre une supériorité du TAVI sur la chirurgie de remplacement ( $p = 0,04$ ).

	À 30 jours ( $p = 0,55$ )	À 1 an ( $p = 0,59$ )
TAVI (CoreValve) ( $n = 390$ )	3,9%	5,8%
Remplacement chirurgicale de la valve ( $n = 357$ )	3,1%	7%

## Taux d'AVC faible et stable

Selon une étude prospective, les taux d'AVC sont comparables à ceux observés en cas de chirurgie de remplacement de la valve aortique.

Taux d'AVC à 30 jours et à 1 an suivant la procédure



## Faible taux de fuites paravalvulaires significatives

Le pourcentage de patients présentant une fuite paravalvulaire modérée à sévère est passé de 7,8% à la sortie à 6,1% à 12 mois.

Ces résultats sont attribués à la sélection préalable de la taille grâce à l'imagerie, à un placement plus haut au niveau de l'anneau aortique et à la force radiale maintenue par la structure en nitinol.

\*Inclut les patients ayant passé une échographie à la sortie, puis à un an.

Adams D. H., et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis\_NEJM\_2014; DOI:10.1056.

Consulter le mode d'emploi pour obtenir la liste complète des précautions, contre-indications et mises en garde.

[www.medtronic.fr](http://www.medtronic.fr)

Medtronic France S.A.S.  
27, Quai Alphonse Le Gallo  
92513 Boulogne-Billancourt Cedex  
Tél. : +33 (0)1 55 38 17 00  
Fax : +33 (0)1 55 38 18 00  
RCS Nanterre B 722008232

Des performances  
qui font la différence.

CoreValve est une marque déposée de Medtronic CV Luxembourg S.A.R.L.

France : UC2014SH1365FF © Medtronic 2014. Tous droits réservés.

Crédit photo : Medtronic. Réserve aux professionnels de santé. Imprimé en France par Medtronic. Création Mai 2014.

## REVUES GÉNÉRALES

### Valvulopathies

isolée sont très rares. **Il est important de souligner que l'arthrite réactionnelle post-streptococcique n'est pas associée à un risque accru de valvulopathie.**

#### La commercialisation des anorexigènes

Les propriétés anorexigènes de la norfenfluramine (métabolite actif des fenfluramines comme du benfluorex, dérivés de l'amphétamine) ont été démontrées chez le rat dès 1974 [1, 2]; la fenfluramine (Pondéral, Pondimin) et son isomère dextrogyre la dexfenfluramine (Isoméride, Redux) sont commercialisées dans le monde à partir des années soixante.

Des cas, puis des séries d'HTAP associées aux fenfluramines faisant écho à "l'épidémie" d'HTAP sous aminorex en 1970, sont rapportés dès 1981. En 1997, un an après la mise du Redux sur le marché américain, Heidi Connolly publie une série de 24 patientes traitées par fenfluramine (associée à la phentermine) et atteintes de valvulopathies droites et/ou surtout gauches, inhabituelles, parfois sévères, nécessitant des remplacements valvulaires [3]. Les aspects échographiques sont proches de ceux des valvulopathies tricuspidiennes associées aux syndromes carcinoïdes avec un épaissement et une

restriction des feuillets valvulaires, un épaissement et un raccourcissement des cordages et **d'éventuelles fusions commissurales (fig. 2)**. Ces aspects sont similaires à ceux des valvulopathies médicamenteuses rapportées depuis les années soixante-dix après exposition aux dérivés de l'ergot de seigle (méthylsergide). L'anatomopathologie montre des plaques de fibrose endocardique associées à une architecture valvulaire intacte. Un cas de cardiopathie restrictive par fibrose endocardique est rapporté chez une jeune femme de 35 ans traitée par l'association fenfluramine-phentermine [4]. L'étude cas-contrôles de Khan *et al.* démontre une association très forte entre la présence de fuites valvulaires, selon les critères d'imputabilité de la *Food and Drug Administration* (fuites aortiques légères à sévères et/ou mitrales modérées à sévères), et l'utilisation d'anorexigènes avec un *odds ratio* (OR) de 22,6 (22,7 % *versus* 1,3 %) [5]. La valvulotoxicité de la norfenfluramine est médiée par les récepteurs à la sérotonine 5HT<sub>2B</sub>, stimulant une prolifération de fibroblastes avec production de collagène et de glycosaminoglycans au niveau des valves [6]. Les fenfluramines seront retirées du marché mondial en 1997.

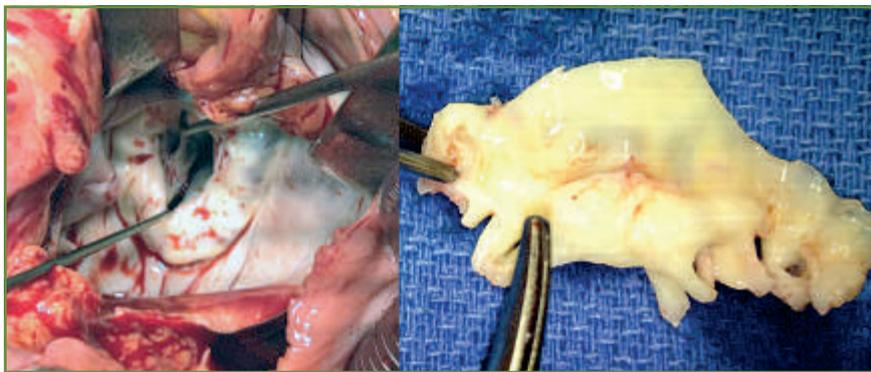
En France, c'est essentiellement le risque d'HTAP après exposition à la dexfenfluramine (Isoméride) (OR = 23,1), démon-

tré par l'étude cas-témoin IPPHS publiée dans le *NEJM* en 1996, qui marque les esprits [7].

#### L'épidémiologie des valvulopathies associées à la commercialisation du benfluorex

Le benfluorex (Mediator) est commercialisé en 1976 en France et sera prescrit jusqu'à son retrait en novembre 2009 à près de 5 millions de patients pour un diabète de type 2, un syndrome métabolique, une hypertriglycémie ou pour obtenir une perte de poids. Un cas d'IA associée à la prise de benfluorex est signalé en 1999 au centre de pharmacovigilance par Georges Chiche (Marseille). La même année, l'équipe de Simonneau signale un cas d'HTAP sous benfluorex ayant nécessité une greffe pulmonaire. En 2003, un cas d'atteinte plurivalvulaire nécessitant un double remplacement valvulaire chez une femme de 50 ans après 12 mois de prise intermittente de benfluorex est publié par une équipe espagnole [8]. Suivront des publications de cas isolés sévères puis, à partir de 2009, de séries de cas et de cohortes cas-témoins ou exposés/non exposés qui permettront de démontrer un lien statistique entre la survenue de valvulopathies restrictives inexplicables et la prise de benfluorex. Ainsi, Gilbert Habib [9] retrouve, parmi 47 cas marseillais de valvulopathies restrictives prises en charge entre 2003 et 2009, 35 (74 %) patients exposés au benfluorex (en association avec d'autres anorexigènes dans 60 % des cas) avec une atteinte mitro-aortique chez 27 patients (57 % des cas).

L'étude cas-témoins d'Irène Frachon (n = 27-54 respectivement) montre que les IM inexplicables sont associées à l'utilisation de benfluorex avec un OR ajusté de 17,1 [10]. Alain Weill de la CNAM démontre que **la prescription de benfluorex en 2006 chez**



**FIG. 2 :** Vue opératoire et valve mitrale explantée chez une patiente âgée de 69 ans exposée à l'Isoméride (dexfenfluramine) et au Gynergène, opérée d'un remplacement valvulaire mitral pour un rétrécissement mitral serré associé à une fuite mitrale. Notez les fusions commissurales.

**43 004 patients diabétiques comparés à 1 005 129 patients diabétiques non exposés multiplie le risque d'hospitalisation pour valvulopathie par 3,1 les 2 années suivantes (2007-2008) ainsi que le risque de chirurgie valvulaire par 3,9** [11]. Les risques relatifs sont très significatifs mais sous-estimés, les patients dits "non exposés" pouvant avoir été exposés au benfluorex avant 2006. Par ailleurs, l'étude suggère un effet dose-dépendant avec un RR de 2,1 (hospitalisation pour insuffisance cardiaque valvulaire) au-dessous de 41 g de benfluorex (273 comprimés de Mediator) et de 3,6 au-dessus de 41 g [11].

L'étude REGULATE randomise 615 patients diabétiques benfluorex *versus* pioglitazone. Au bout d'un an, une IA légère émerge chez 14 % des patients sous benfluorex *versus* 1 % des patients sous pioglitazone (OR = 15,5) [12]. L'étude multicentrique transversale menée par Christophe Tribouilloy démontre, sur 376 patients diabétiques sans antécédent valvulaire exposés au benfluorex pendant plus de 3 mois et comparés à 376 patients diabétiques non exposés, une plus grande fréquence de fuites valvulaires (grades 1 à 3) associée au benfluorex (OR = 5,3 pour l'IA; OR = 2,4 pour l'IM et OR = 3,5 pour les doubles fuites mitro-aortiques) [13]. Dans la cohorte appariée (293 *versus* 293 patients), l'OR est de 4,2 pour les IA grades 1-2 et de 14,8 pour les grades 3; de 1,9 pour les IM grades 1-2 et de 5,6 pour les IM grades 3 [13]. **Il faut souligner que cette étude sous-estime la fréquence des fuites moyennes ou sévères qui, faisant l'objet d'un suivi préalable, sont exclues.**

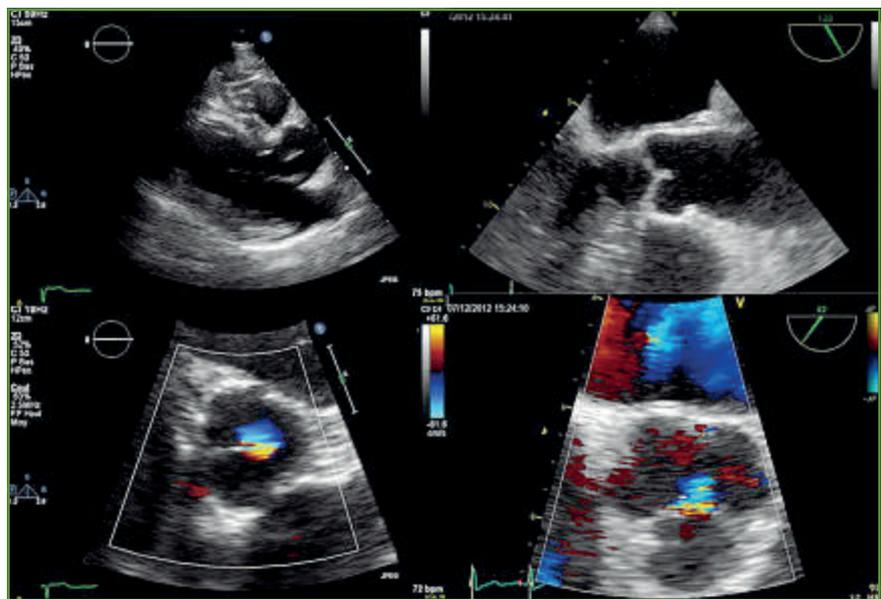
### Diagnostic des valvulopathies induites par le benfluorex

>>> **Les preuves de prescriptions** (médecin généraliste, endocrinologue, gynécologue...) ne sont pas toujours faciles à obtenir : retraite, décès ou réti-

cences des praticiens, changement de logiciels des pharmacies, antériorité à la CPAM inférieure à 3 ans, etc. Alors que l'émergence d'une fuite valvulaire lors d'une exposition au benfluorex est quasi spécifique de l'atteinte médicamenteuse (modèle REGULATE), la constatation d'une valvulopathie après l'initiation d'un traitement par benfluorex sans échographie cardiaque préalable (cas le plus fréquent) nécessite une approche diagnostique multiparamétrique.

>>> **Les tableaux cliniques** se présentent avec un large éventail de gravité, de la dyspnée modérée souvent mise sur le seul compte de l'obésité ou de l'âge aux œdèmes aigus du poumon sévères souvent attribués aux seules poussées hypertensives, au diabète et aux comorbidités. L'auscultation n'est pas toujours rentable. Une hypertension pulmonaire précapillaire, postcapillaire ou mixte doit être systématiquement recherchée devant une dyspnée inexpliquée.

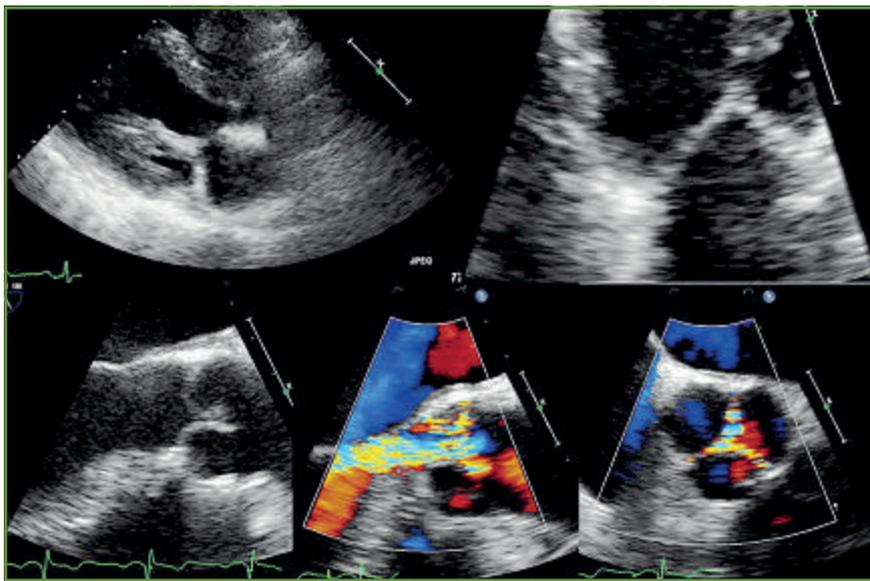
>>> **Les descriptions échographiques:** en raison de la surcharge pondérale fréquente, l'analyse échographique est souvent difficile et la sévérité des valvulopathies peut être sous-estimée, cette dernière étant souvent le résultat de l'addition de plusieurs fuites valvulaires. Il est important de rappeler que l'échographie n'est pas une analyse anatomopathologique. Les cardiologues avant 2009 concluent fréquemment à un aspect "rhumatismal" devant le caractère restrictif des valves, sans aucun argument anamnestique durant l'enfance ou la grossesse. Le caractère hyperéchogène des valves lié à la fibrose est parfois interprété à tort comme des calcifications alors qu'il n'y a pas de cône d'ombre. **L'IA centrale isolée, sur une valve aortique tricuspide – légère ou modérée, sans anomalie décelable, sans dilatation significative de la racine aortique ni calcification valvulaire – est la signature la plus fréquente de l'exposition au benfluorex (fig. 3).** Parfois, lorsque la perméabilité



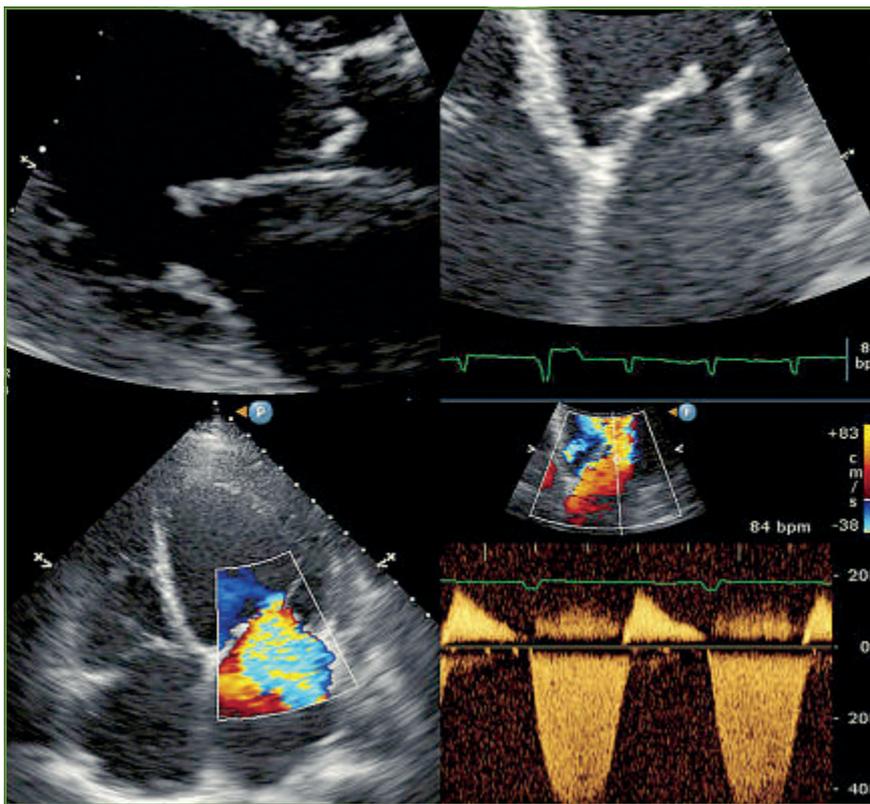
**FIG. 3:** "Signature" la plus fréquente de l'atteinte médicamenteuse de la valve aortique : fuite aortique centrale sur une valve tricuspide après 5 années d'exposition au Mediator; ce n'est que l'échographie transœsophagienne (images à droite) qui révèle le caractère restrictif et l'épaississement discret des cusps. Cet exemple illustre les données de Tribouilloy *et al.*, publiées dans l'*European Heart Journal* en 2013, qui montrent que les atteintes valvulaires sont souvent discrètes et que les atteintes typiques ne sont retrouvées que chez environ 7 % des patients exposés au benfluorex.

## REVUES GÉNÉRALES

### Valvulopathies



**FIG. 4 :** Atteinte mitro-aortique sévère après 6 années d'exposition au Mediator chez un homme âgé de 53 ans ayant nécessité un remplacement valvulaire aortique par valve mécanique Carbomedics n° 23. À noter la rétraction majeure de l'appareil valvulaire mitral associé à une fuite de grade 1.

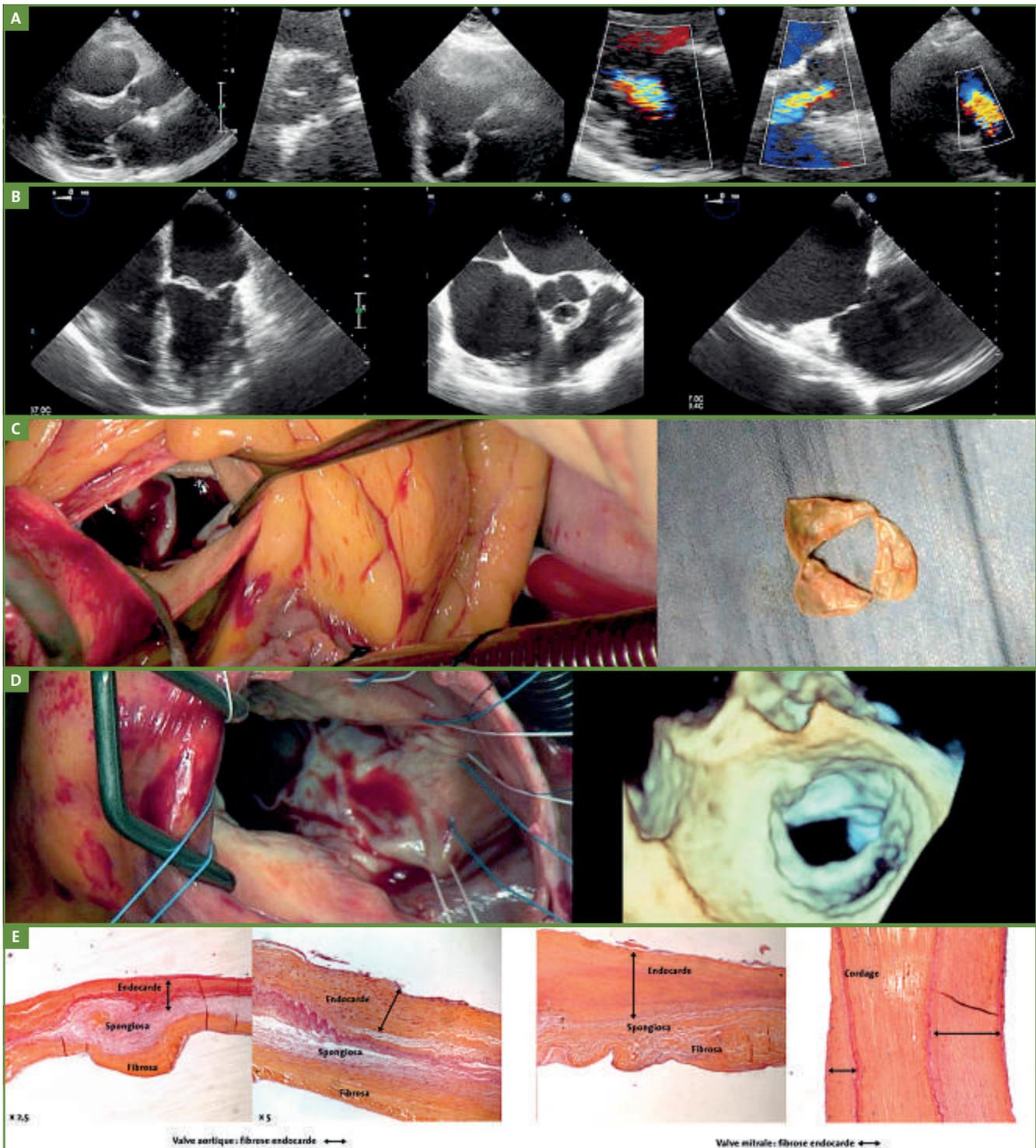


**FIG. 5 :** Insuffisance mitrale restrictive sévère compliquée d'une insuffisance cardiaque congestive avec dysfonction biventriculaire (FEVG 20 %) chez une patiente âgée de 56 ans, exposée au Mediator pendant 5 ans durant les années 80. Notez l'épaississement de la valvule aortique sans fuite.

aux ultrasons le permet ou lorsqu'une échographie transœsophagienne est indiquée, le caractère restrictif avec épaississement du bord libre des *cusps* et ouverture en dôme signe la valvulopathie induite par le benfluorex. Un gradient transvalvulaire aortique significatif (G moyen > 30 mmHg) peut être associé à la fuite et ne doit pas écarter le diagnostic de valvulopathie médicamenteuse.

Contrairement à la valvulopathie médicamenteuse, la sclérose valvulaire dégénérative est définie par un épaississement irrégulier sur le versant aortique ou du bord libre des *cusps*, avec de petites calcifications touchant souvent en premier lieu la sigmoïde aortique non coronaire ; les vitesses transvalvulaires sont < 2,5 m/s. Il s'agit du premier stade de la sténose aortique. La valve mitrale est plus aisée à analyser : le mouvement restrictif prédomine souvent sur le feuillet postérieur avec un aspect en "baguettes de tambour", les cordages sont parfois rétractés, épaissis et fusionnés avec des feuillets étirés (*tenting*) vers la pointe du ventricule gauche (**fig. 4 et 5**). L'IM peut être minime ou sévère, parfois c'est le caractère sténosant qui domine avec la présence de fusions commissurales. L'atteinte de la valve tricuspide est aussi décrite avec des aspects similaires aux syndromes cancéreux. Les atteintes plurivalvulaires ne sont pas rares (**fig. 5 et 6**).

Il est important de souligner que les étiologies peuvent se surajouter ; ainsi, des lésions liées à l'exposition au benfluorex peuvent par exemple se développer sur une valve bicuspidale et des calcifications sur une valvulopathie médicamenteuse ou préexister. Dans l'étude REGULATE, des anomalies valvulaires (épaississement ou calcification) préexistent dans 50 % des cas à l'exposition au benfluorex et sont associées à un risque accru d'émergence de fuite valvulaire sous benfluorex (OR = 2,23). Il faut également



**FIG. 6 :** Atteinte mitro-aortique et tricuspide chez une patiente âgée de 66 ans obèse, exposée au Mediator durant 2 ans (A : vues transthoraciques ; B : vues transœsophagiennes). Notez le hiatus triangulaire central sur la vue petit axe de la valve aortique. Réalisation d'un remplacement valvulaire aortique (C) mitral (D) avec annuloplastie tricuspide (vues opératoires Dr Jean-Pierre Fleury, Chirurgie cardiaque, CHU de Grenoble). Décès de la patiente à J1 de l'intervention. Analyse anatomopathologique des valves confirmant l'étiologie médicamenteuse de la polyvalvulopathie (E : photographies Pr Patrick Bruneval, HEGP, Paris).

## REVUES GÉNÉRALES Valvulopathies

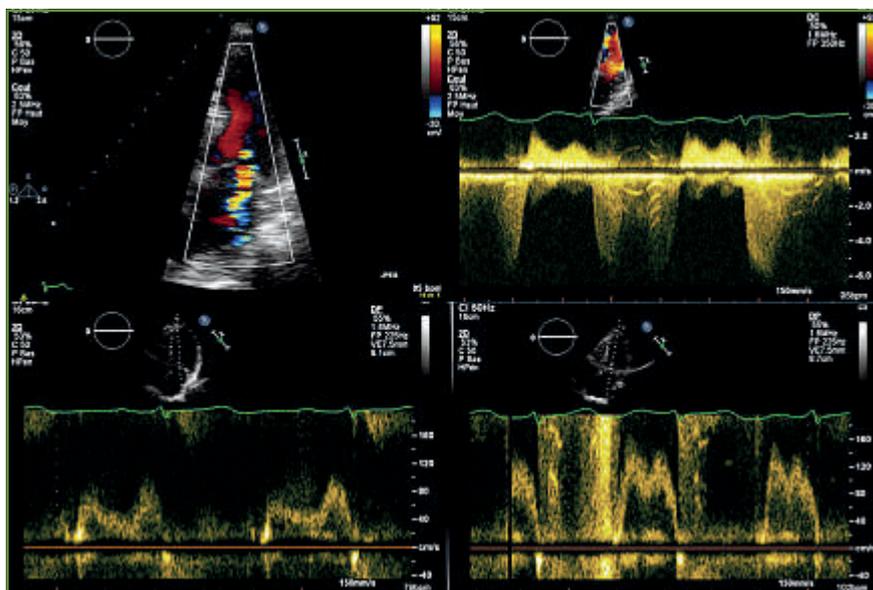
rappeler que l'HTA, souvent incriminée pour causer des fuites aortiques, n'est pas significativement associée à la présence d'une IA [15].

On peut observer une discordance entre les symptômes et la sévérité des fuites, et c'est l'échographie d'effort qui permet de démasquer le caractère dyna-

mique de la fuite, mitrale (**fig. 7**) et/ou son effet sténosant et l'hypertension pulmonaire d'effort. Le cathétérisme cardiaque droit de repos et d'effort confirme l'hypertension pulmonaire postcapillaire d'effort (**fig. 8**).

Il est important de souligner que les fuites valvulaires d'origine médicamenteuse peuvent régresser à l'arrêt de l'exposition, mais parfois les valvulopathies s'aggravent malgré l'arrêt du benfluorex.

>>> **Les descriptions chirurgicales :** les chirurgiens, souvent convaincus comme les cardiologues de l'étiologie rhumatismale implicitement admise, n'ont pas toujours été interpellés par ces aspects macroscopiques rhumatismaux-like jusqu'en 2010 (**fig. 9 et 2**). L'appareil valvulaire mitral est souvent plus altéré que ne le laisse pressentir l'échographie avec rétraction et fusion majeures des cordages, cibles privilégiées de cette toxicité. On observe aussi un épaississement des feuillets, parfois discret, ainsi que des fusions commissurales incomplètes avec aspect en entonnoir de la valve mitrale. La fibrose non inflammatoire, régulière, recouvrant valvules et cordages donne un aspect lisse, blanchâtre de l'ensemble de l'appareil valvulaire alors que dans l'étiologie rhumatismale avérée, l'architecture valvulaire est profondément remaniée avec calcifications exubérantes, épaississements marqués



**FIG. 7 :** Illustration d'une insuffisance mitrale d'effort chez une patiente âgée de 68 ans essoufflée, avec une fuite mitrale restrictive minimale au repos, après 10 ans d'exposition au Mediator. De façon concomitante, on observe une augmentation des pressions de remplissage à l'effort. La coronarographie est normale.



**FIG. 8 :** Courbe de cathétérisme cardiaque droit d'effort révélant chez une patiente âgée de 47 ans exposée à 7 ans de Mediator, atteinte d'une insuffisance aortique modérée, une hémodynamique normale au repos (PAP moyenne : 15 mmHg ; PAPO : 8 mmHg) et une hypertension pulmonaire (PAP moyenne : 41 mmHg) postcapillaire franche à 60 Watts (ci-dessus : courbe de la pression capillaire pulmonaire avec une moyenne à 34 mmHg avec une onde V à 53 mmHg) (Dr Philippe Hervé, Centre chirurgical Marie-Lannelongue, Le Plessis-Robinson).



**FIG. 9 :** Vue opératoire d'une valve mitrale explantée révélant des cordages raccourcis et épaissis chez une patiente âgée de 60 ans exposée au benfluorex durant 8 ans.

et volontiers asymétriques. La plastie aboutit le plus souvent à un échec rendant le remplacement valvulaire nécessaire. Parfois d'apparence normale, les sigmoïdes aortiques présentent un bord libre épaissi, "ourlé".

>>> **L'anatomopathologie est certes l'examen de référence mais il est rarement disponible (fig. 6E).** Les lésions anatomopathologiques sont marquées par une fibrose endocardique, non inflammatoire, de richesse variable en fibroblastes, sans néovascularisation marquée et qui, surtout, respecte l'architecture valvulaire, si bien qu'on reconnaît toujours les différentes tuniques de la valve (*fibrosa* et *spongieuse*) malgré cette fibrose. La fibrose endocardique engaine également les cordages. Lorsque les lésions de fibrose de valves et de cordages sont très développées, les valves peuvent être très épaissies, avec symphyse commissurale plus ou moins étendue et les cordages peuvent être fusionnés, rétractés. La valvulopathie toxique peut donc être confondue macroscopiquement avec une atteinte rhumatismale; l'analyse histologique confirme que la fibrose endocardique est "pure", sans mutilation de l'architecture de la valve ni inflammation comme dans le RAA.

>>> **Le raisonnement épidémiologique:** en l'absence d'autres causes de valvulopathies restrictives et en l'absence de signes spécifiques échographiques ou anatomopathologiques de valvulopathies médicamenteuses, l'imputabilité repose sur la concordance de l'ensemble des études sus-citées ayant montré une association très forte entre l'exposition au benfluorex et le développement d'une valvulopathie. Par ailleurs, l'étude de Tribouilloy *et al.* [14] a démontré qu'un aspect échocardiographique évocateur de valvulopathies médicamenteuses était décelable chez 6,8 % des patients exposés de cette cohorte, majoritairement au niveau de l'appareil valvulaire mitral alors qu'un excès absolu de fuites de 18 % existe

## POINTS FORTS

- ➔ Dans le domaine de la pharmacovigilance, une alerte ne devrait jamais être négligée.
- ➔ De nombreuses valvulopathies restrictives sont attribuées à tort à un RAA malgré l'absence d'anamnèse probante. Même lorsqu'il est avéré mais traité, le RAA produit des valvulopathies séquentielles dans une minorité de cas. Tout comme le rétrécissement aortique rhumatismal, la pathologie mitrale rhumatismale est devenue une entité marginale dans les pays occidentaux. Toute valvulopathie restrictive ou IA centrale doit faire rechercher une cause médicamenteuse.
- ➔ Les tests à l'effort (échographie, cathétérisme cardiaque droit) sont indiqués lorsque les patients sont symptomatiques et que la sévérité des valvulopathies est modeste au repos.
- ➔ Des atteintes sévères nécessitant un remplacement valvulaire sont décrites après quelques mois d'exposition au benfluorex avec une morbi-mortalité sévère. Il est utile de recourir à une analyse histologique pour bien caractériser la fibrose valvulaire.

chez les patients exposés au benfluorex [13]. Ces aspects échocardiographiques évocateurs sont, par conséquent, absents chez plus de la moitié des patients ayant une fuite attribuable au benfluorex et davantage encore pour l'IA, plus difficile à analyser. On peut exprimer les rapports de risque publiés dans les différentes études en pourcentages attribuables par la formule  $(RR-1)/RR$ . **Indépendamment des signes spécifiques échographiques, on peut ainsi estimer, d'après ces données, la probabilité qu'une IA découverte chez un patient exposé au benfluorex sans antécédent de valvulopathie ou de souffle connu avant l'exposition soit attribuable au benfluorex à environ 75 %, et la probabilité d'une double fuite mitro-aortique à 80 %.** Par ailleurs, à partir de l'étude REGULATE, on peut estimer le nombre moyen de patients "à exposer" au benfluorex pour observer une fuite aortique émergente au bout d'un an (*number needed to harm*) à:  $1/\text{différence absolue de risques} = 1/(\text{risque sous benfluorex} - \text{risque sous pioglitazone}) = 1/(14\% - 1\%) = 7,7$ .

## Conclusion

Plusieurs études concordantes montrent que le benfluorex, tout comme les fenfluramines dont il est dérivé, provoque des valvulopathies restrictives "rhumatismales-like". Réciproquement, toute valvulopathie (excepté le rétrécissement aortique calcifié) ou prothèse valvulaire, chez un patient ayant été exposé au benfluorex, doit faire évoquer une toxicité valvulaire médicamenteuse. Les signes échographiques spécifiques ne sont pas toujours décelables par étude transthoracique, et une fuite aortique isolée chez un patient exposé est en elle-même évocatrice.

Une procédure gratuite d'indemnisation des valvulopathies iatrogènes au benfluorex, placée sous l'égide de l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux (ONIAM), a été mise en place depuis 2011. Elle concerne toute valvulopathie et/ou HTAP iatrogène au benfluorex, sans seuil minimal de gravité.

# REVUES GÉNÉRALES

## Valvulopathies

### Bibliographie

1. GOUDIE AJ *et al.* Chronic anorexic and behavioural effects of the fenfluramine metabolite, norfenfluramine: an evaluation of its role in the actions of fenfluramine. *Psychopharmacologia*, 1974; 38:67-74.
2. OPTIZ K. Tolerance and cross tolerance to the anorexigenic effect of appetite suppressants in rats. *Int J Obes*, 1978;2:59-68.
3. CONNOLLY HM *et al.* Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med*, 1997;337:581-588.
4. FOWLES RE, CLOWARD TV, YOWELL RL. Endocardial fibrosis associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med*, 1998; 338:1316.
5. KHAN MA *et al.* The prevalence of cardiac valvular insufficiency assessed by transthoracic echocardiography in obese patients treated with appetite-suppressant drugs. *N Engl J Med*, 1998;339: 713-718.
6. ROTHMAN RB *et al.* Evidence for possible involvement of 5-HT(2B) receptors in the cardiac valvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications. *Circulation*, 2000;102:2836-2841.
7. ABENHAIM L *et al.* Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med*, 1996;335:609-616.
8. RAFEL RJ *et al.* Valvular heart disease associated with benfluorex. *Rev Esp Cardiol*, 2003;56:215-216.
9. BOUDES *et al.* Valvular heart disease associated with benfluorex therapy: high prevalence in patients with unexplained restrictive valvular heart disease. *Eur J Echocardiogr*, 2011;12:688-695.
10. FRACHON I *et al.* Benfluorex and unexplained valvular heart disease: a case-control study. *PLoS One*, 2010;5:e10128.
11. WEILL A *et al.* Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2010;19:1256-1262.
12. DERUMEAUX G *et al.* REGULATE trial investigators. Echocardiographic evidence for valvular toxicity of benfluorex: a double-blind randomised trial in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*, 2012;7:e38273.
13. TRIBOUILLOY C *et al.* Increased risk of left heart valve regurgitation associated with benfluorex use in patients with diabetes mellitus: a multicenter study. *Circulation*, 2012;126:2852-2858.
14. TRIBOUILLOY C *et al.* Frequency of drug-induced valvular heart disease in patients previously exposed to benfluorex: a multicentre prospective study. *Eur Heart J*, 2013;34:3580-3587.
15. PALMIERI V *et al.* Aortic root dilatation at sinuses of Valsalva and aortic regurgitation in hypertensive and normotensive subjects. *Hypertension*, 2001;37: 1229-1235.

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



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

## REVUES GÉNÉRALES

### Cardiologie interventionnelle

# Quelle modalité d'imagerie pour l'analyse du tronc coronaire gauche ?

**RÉSUMÉ :** Les lésions du tronc coronaire gauche sont fréquentes en pratique courante (10 à 15 % des cas) et posent régulièrement des problèmes au praticien pour affirmer le diagnostic. La coronarographie est ainsi souvent prise en défaut et souffre d'un manque de sensibilité et une concordance inter-observateur médiocre. Les techniques d'imagerie endocoronaire représentent donc un outil intéressant dans cette indication. L'IVUS permet une analyse fine des dimensions du vaisseau et de la lumière artérielle, en calculant au plus près le degré de sténoses. Les mesures IVUS ont ainsi été corrélées au caractère ischémiant des lésions et au pronostic des patients dans une abondante littérature. L'OCT fournit des informations comparables, mais possède quelques limites techniques dans cette indication. De plus, l'emploi de cette technique plus récente n'est pas encore supporté par les études cliniques. Enfin, en cas de décision d'angioplastie, le guidage de la pose du stent par IVUS réduit significativement le risque d'événements défavorables dans les suites.



→ **N. AMABILE**  
Service de Cardiologie,  
Institut mutualiste Montsouris,  
PARIS.

**L**es lésions du tronc coronaire gauche (TCG) restent au quotidien un problème fréquent et un authentique challenge pour le praticien. Les séries historiques, telles le registre CASS, montrent ainsi une incidence proche de 13,5 % des sténoses angiographiques du TCG (> 50 % d'obstruction) chez les patients avec diagnostic d'angor certain [1]. Une incidence comparable a été retrouvée plus récemment dans une large méta-analyse internationale de sujets atteints de syndromes coronaires aigus [2].

La gravité des conséquences potentielles des lésions du TCG rend indispensable le diagnostic de certitude et doit, au moindre doute, faire recourir à l'ensemble des outils disponibles, notamment aux méthodes d'imagerie spécialisée.

### L'angiographie coronaire : indispensable mais limitée

L'angiographie coronaire reste actuellement l'outil le plus utilisé pour le dia-

gnostic des sténoses du TCG. En effet, la coronarographie représente le moyen privilégié de poser le diagnostic de coronaropathie en se plaçant comme le premier examen d'imagerie prescrit en cas de suspicion de la maladie.

La lésion significative du TCG se définit comme un rétrécissement de plus de 50 % du calibre artériel, évaluée de façon visuelle (*eyeball*) ou par mesure quantitative (*quantitative coronary angiography* [QCA]). Compte tenu des particularités anatomique du vaisseau, l'évaluation angiographique du TCG requiert une multiplication des incidences radiologiques (notamment l'emploi d'incidences de type *spider* et face craniale), ce qui malheureusement ne permet pas toujours d'objectiver avec certitude la sténose potentielle. De ce fait, l'angiographie coronaire reste un outil assez peu performant pour poser le diagnostic, grevé notamment par une reproductibilité inter-observateur médiocre et une corrélation faible avec les paramètres physiologiques de significativité des lésions (méthode FFR [*fractional flow reserve*]).

## REVUES GÉNÉRALES

### Cardiologie interventionnelle

Ainsi, plusieurs séries ont pu montrer les capacités limitées de la coronarographie pour détecter les sténoses significatives du TCG. Lindstaedt *et al.* ont ainsi publié une série de  $n = 51$  lésions suspectes du TCG, analysées par 4 opérateurs expérimentés, et mis en évidence une corrélation inter-observateur de 51 % seulement, ainsi qu'une concordance angiographie/FFR de 60 % [3]. Dans cette série, la sensibilité et la spécificité de l'angiographie n'étaient respectivement que de 38 % et 51 % [3]. Ces résultats sont confortés par ceux de l'équipe d'Alost, qui avait publié peu après une cohorte de  $n = 213$  lésions du TCG, analysées par 2 opérateurs avec comparaison coronarographie vs FFR. Dans cette étude, si la reproductibilité inter-observateur était meilleure (76 %), les valeurs de FFR et le degré de sténose étaient faiblement corrélés ( $r = -0,38$ ;  $p < 0,001$ ) avec, là

encore, une sensibilité limitée de la coronarographie (46 %) [4].

Plusieurs facteurs expliquent ces performances décevantes de l'angiographie coronaire (**fig. 1**). Certaines sont d'origine anatomiques, inhérent aux caractéristiques propres du tronc coronaire gauche: artère de longueur réduite, avec possibilité d'angulation ostiale du vaisseau, existence de phénomène de *reverse tapering* (élargissement progressif de la lumière artérielle sans lésion associée), absence fréquente de segment de référence bien identifié pour calculer le degré de sténose. D'autres sont liées à la technique de coronarographie: position douteuse du cathéter avec injections excentrées, sélectives ou intubations trop profondes, existence de spasme en bout de cathéter, risque de superposition des branches filles sur le TCG selon les incidences donnant des images

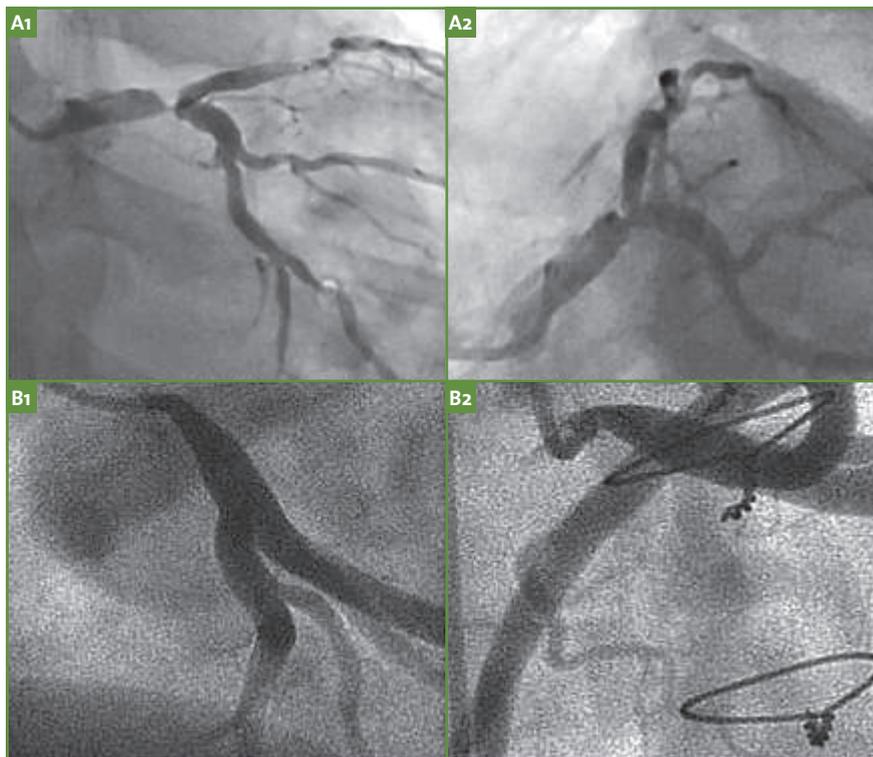
douteuses et ambiguës. Enfin, le dernier facteur de confusion a pour origine la progression des lésions athéroscléreuses *per se*, avec phénomène de remodelage positif et lésion tubulaires, donnant des luminographies faussement rassurantes du tronc coronaire [5].

#### IVUS: mature et efficace

Au vu de ces limites de l'angiographie, connues depuis plusieurs décennies, l'analyse des lésions du TCG semble donc une indication de choix pour les techniques d'imagerie endocoronaire. Ces différents outils permettent de déterminer avec certitude la présence d'une lésion athéromateuse, de quantifier objectivement sa sévérité, d'analyser sa composition et d'étudier le vaisseau sain sus- et sous-jacent.

Parmi les différentes possibilités, l'IVUS (imagerie par ultrasons) apparaît, à ce jour, comme la technique de choix. Basée sur la réflexion des ultrasons sur la paroi artérielle, l'IVUS permet une analyse en profondeur des différents composants du vaisseau et des plaques d'athérome, sans injection de contraste associée. L'IVUS est néanmoins potentiellement limitée par les lésions très calcifiées, à l'origine d'une atténuation forte du signal à leur niveau, et par une résolution axiale plus faible que l'OCT ( $100 \mu\text{m}$  vs  $10 \mu\text{m}$ ).

Les valeurs normales de mesure IVUS de la lumière artérielle du TCG sont bien connues depuis les travaux de Fassa *et al.* Ayant analysés  $n = 121$  patients sains, les auteurs avaient pu montrer que le MLA (*minimal lumen area*) normal était compris entre 7,65 et 24,85  $\text{mm}^2$  (moyenne = 16,25  $\text{mm}^2$ ) [6]. Cependant, la détermination des seuils à partir desquels on parle de lésion significative a été davantage débattue, et plusieurs valeurs ont pu être proposées pour aider le clinicien dans sa prise de décision. Cette varié-



**FIG. 1:** Ambiguïtés morphologiques du TCG. Si le patient A est porteur d'une lésion serrée significative du TCG distal, il n'existe pas de lésion ostiale chez le patient B. L'analyse IVUS révélera un phénomène de "reverse tapering".

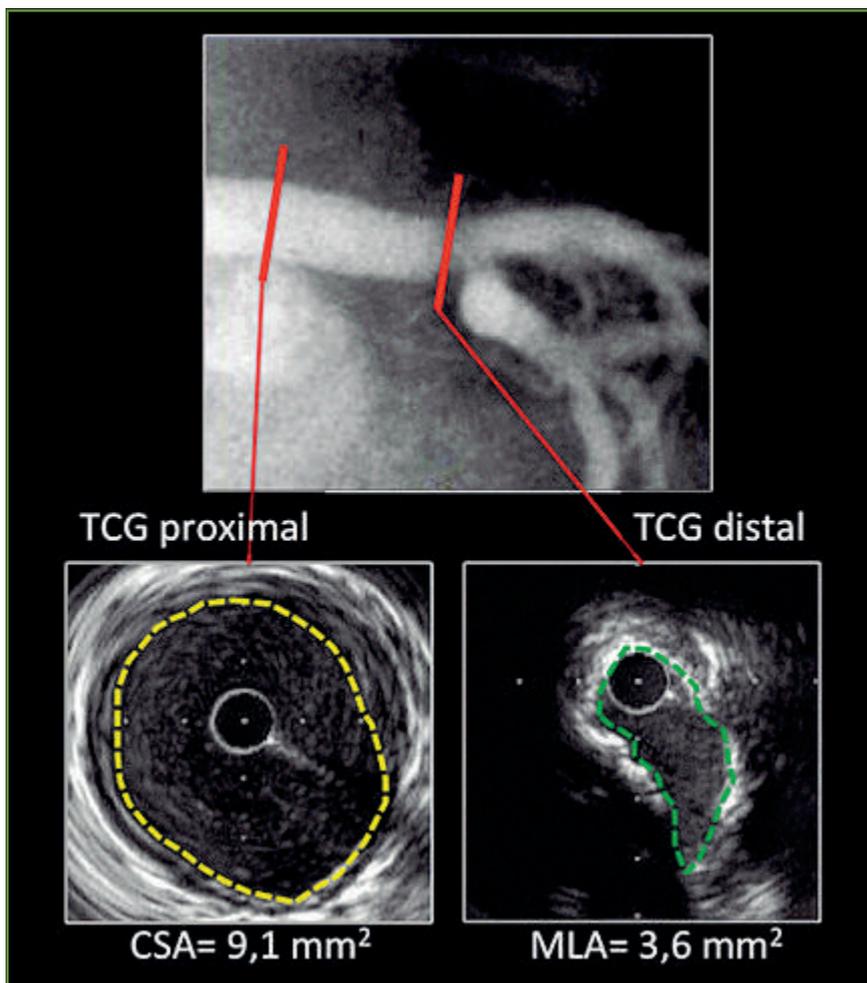
tés des *cut-offs* s'explique par le type d'étude mené: on distingue globalement des séries cliniques qui se sont intéressées au devenir des patients en fonction du degré de sévérité de la lésion du tronc et des analyses physiologiques ayant comparé IVUS et FFR. Dans le premier cas, le MLA minimum proposé varie entre 6 et 7,5 mm<sup>2</sup>, tandis que dans le second cas de figure, le MLA seuil varie entre 4,8 et 8 mm<sup>2</sup> [5]. Cependant, il est aujourd'hui consensuellement admis qu'une lésion du TCG avec MLA < 6 mm<sup>2</sup> en IVUS est significative et relève d'un traitement de revascularisation (*fig. 2*).

### OCT: prometteur mais à évaluer

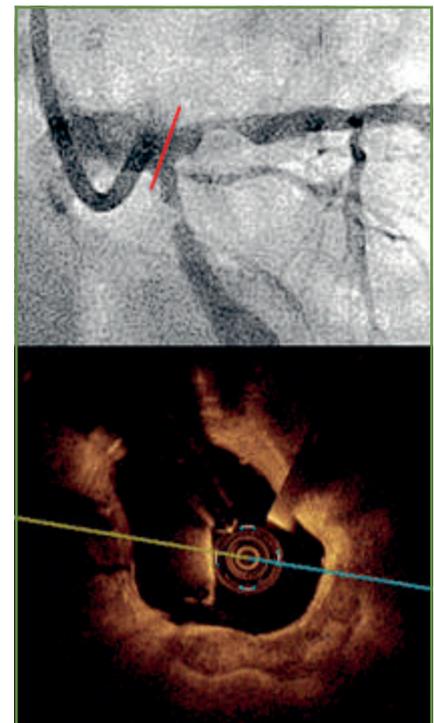
L'autre option d'imagerie endocoronaire disponible est l'OCT (imagerie de tomographie par cohérence optique), basée sur la réflexion et l'absorption de lumière de type infrarouge par la paroi artérielle. Si l'OCT offre une résolution sans pareille actuellement (10 µm), permet une analyse histologique plus fine de la paroi artérielle (dont les lésions calcifiées qui n'atténuent pas le signal) et un temps d'acquisition court (*fig. 3*), la technique est confrontée à deux écueils qui rendent son utilisation délicate dans les

troncs coronaires. D'une part, sa faible profondeur de champ qui rend difficile l'analyse de l'ensemble d'un vaisseau de grande taille (> 4,5 mm), surtout en cas de position excentrée du cathéter dans la lumière, et entraînant un risque de non visualisation d'une partie de l'artère étudiée [7]. D'autre part, la nécessité de l'injection de contraste simultanément à l'acquisition, afin de "flusher" la lumière et donc une intubation correcte du *guiding* cathéter: cette contrainte rend quasi impossible la visualisation correcte de l'ostium du TCG en pratique.

Nous ne disposons actuellement que de très peu de données sur l'étude des TCG en OCT, contrastant ainsi avec l'abondante littérature de l'IVUS. Seule une série publiée a comparé spécifiquement OCT vs IVUS dans n = 32 lésions du TCG requérant une angioplastie. Les



**FIG. 2 :** Exemple d'analyse IVUS du TCG. La mesure des surfaces lumineuses met en évidence une lésion excentrée, calcifiée et serrée du TCG distal (MLA < 6 mm<sup>2</sup>).



**FIG. 3 :** Exemple d'analyse OCT du TCG distal chez un patient porteur d'une resténose sévère d'un stent actif de l'IVA ostiale et d'une lésion *de novo* de la circonflexe proximale. S'il n'y a pas de lésion significative, on retrouve un aspect athéromateux calcifié quasi-circférentiel.

## REVUES GÉNÉRALES

### Cardiologie interventionnelle

auteurs avaient ainsi mis en évidence une bonne corrélation entre les deux modalités d'imagerie, avec cependant des mesures de MLA plus petites en OCT qu'en IVUS pour les mêmes lésions [7]. La même équipe avait par ailleurs publié des résultats similaires dans les sténoses d'artères coronaires natives hors du TCG [8]. Ainsi, même si l'OCT semble assez performant pour mesurer la lumière artérielle, il existe probablement une discordance entre les mesures des deux techniques qui rendent délicate la translation des différentes valeurs seuils définies par l'imagerie ultrasonore vers l'OCT. Nous avons donc besoin de davantage de données dans le futur afin de définir la place exacte de l'OCT pour le diagnostic de significativité d'une lésion du TCG et la prise de décision de revascularisation de celle-ci.

#### Le scanner coronaire : une place qui se réduit

Le scanner coronaire avait bénéficié d'un engouement certain de la communauté cardiologique lors de la précédente décennie pour le diagnostic de coronaropathie et le guidage de la thérapeutique. Cette technique possède l'énorme avantage d'être non invasive et d'approcher efficacement l'anatomie en permettant des reconstructions dans des plans variés. La résolution spatiale

du scanner s'est améliorée avec les différentes générations de machines, avec actuellement une corrélation assez satisfaisante avec l'IVUS pour l'évaluation du MLA intra-sténose [9]. De plus, cet examen semble pouvoir jouer un rôle dans la stratification du risque des patients : la présence d'une lésion significative du TCG (réduction de plus de 50 % du diamètre du vaisseau) détectée par scanner était associée à une augmentation majeure (*hazard ratio* = 6,6) du risque d'événements cardiovasculaires défavorables, dans une méta-analyse publiée récemment regroupant 11 études et 7 335 patients [10].

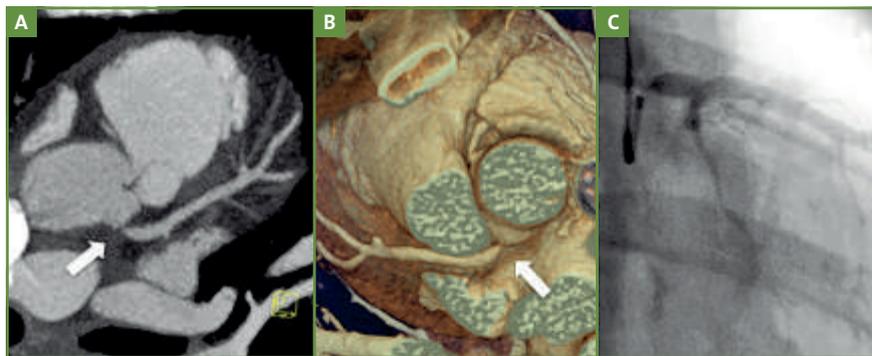
Cependant, les performances de la technique ont tendance à se dégrader en présence de lésions calcifiées, générant un phénomène de *blurring* qui tend à surestimer le degré de sténose. De plus, la place du scanner tend à se réduire actuellement dans les algorithmes de prises en charge proposées par les sociétés savantes. Ainsi, le scanner est actuellement proposé par l'ESC comme une alternative aux techniques d'imagerie de stress dans le but d'éliminer une coronaropathie chez les sujets à bas risque et chez lesquels on peut espérer une bonne qualité d'image (recommandation IIa), ou bien chez les mêmes sujets à bas risque, en cas d'échec d'un test non invasif, de recherche d'ischémie et dans le but d'éviter une coronarographie

non nécessaire (recommandation IIa) [11]. En pratique, la place du scanner en routine clinique semble aujourd'hui réservée au dépistage de la coronaropathie chez les patients stables et à bas risque, en amont d'une éventuelle angiographie coronaire (**fig. 4**), ou dans quelques indications très spécifiques (suivi de patients aux antécédents de radiothérapie médiastinale).

#### L'angioplastie du TCG doit-elle être guidée par l'imagerie endocoronaire ?

L'intérêt et la pertinence de l'angioplastie du TCG plutôt qu'une revascularisation chirurgicale conventionnelle est à l'origine d'un débat passionné (et passionnel) au sein de la communauté cardiologique depuis des années. L'amélioration des résultats, avec notamment l'introduction des stents actifs, a permis à l'angioplastie de se poser en alternative crédible au pontage, même si les indications doivent être discutées en équipe et être consensuelles. L'angioplastie du TCG demeure une procédure à haut risque et qui nécessite une technique parfaite, pour éviter surtout les complications mécaniques précoces (sous-expansion du stent, malapposition des mailles, dissection résiduelles) à l'origine d'accidents thrombotiques gravissimes. Dans cette perspective, l'imagerie endocoronaire est parfaitement indiquée. Avant l'implantation, elle permet une analyse fine de l'anatomie (longueur de la lésion, diamètres des segments sains d'amont et d'aval...) avant implantation de l'endoprothèse et facilite le choix de celle-ci. Après implantation, l'imagerie identifie les anomalies précoces (cf. supra) et permet de les corriger (post-dilatation, stent supplémentaire...).

L'IVUS apparaît, dans les faits, comme la technique la plus éprouvée dans cette indication. Si la pertinence de l'angioplastie guidée par IVUS est discutée pour les lésions "basiques", il existe



**FIG. 4 :** Exemple d'analyse scanner d'une lésion ostiale du TCG en MIP (A) et VRT (B) chez une patiente asymptomatique de 56 ans avec antécédents de radiothérapie médiastinale. La coronarographie (C) confirme le diagnostic.

plus de preuves en faveur de son emploi dans le TCG. Le registre coréen MAIN COMPARE a été le premier à mettre en évidence l'amélioration du pronostic des sujets ayant bénéficié d'une angioplastie du TCG avec pose d'un stent actif sous IVUS, avec une mortalité globale significativement réduite à 3 ans par rapport au groupe "standard" (sans IVUS) [12]. Ces résultats ont été confirmés très récemment par le registre multicentrique espagnol IVUS-TRONCO-ICP, qui a montré la supériorité nette de la stratégie d'angioplastie du TCG guidée par IVUS sur le groupe conventionnel (n = 505 sujets dans chaque groupe) en termes de mortalité globale, cardiovasculaire et taux de thrombose de stents (**fig. 5**) [13]. En comparaison, les données relatives à l'OCT sont bien plus limitées.

Cette technique apparaît comme bien plus sensible que l'IVUS pour la détection précoce des malapposition de mailles et des dissections [7], sans que l'on puisse établir formellement si la correction de ces anomalies améliore les résultats de la procédure. Les futurs

## POINTS FORTS

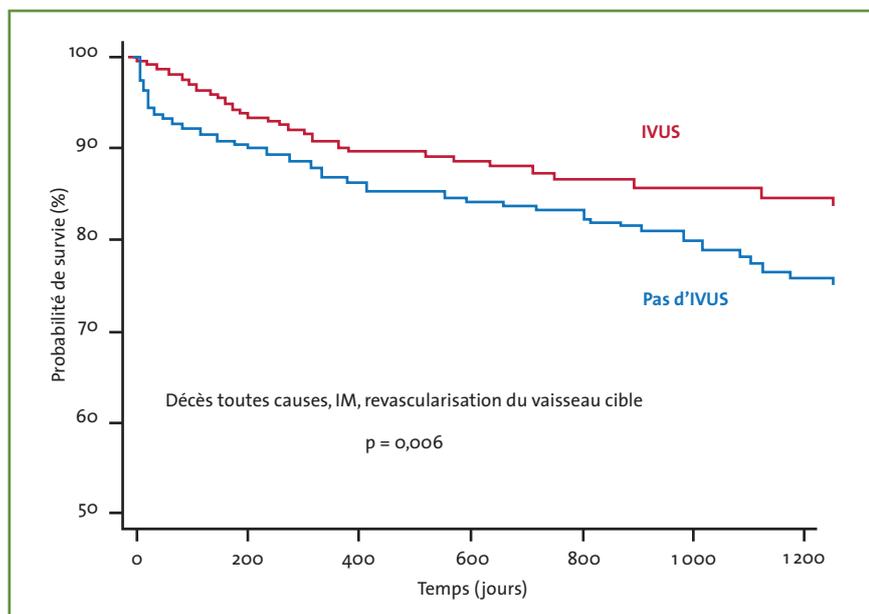
- ➔ Les lésions du tronc coronaire gauche sont un problème fréquent, touchant près de 10 à 15 % des patients avec suspicion de coronaropathie.
- ➔ L'angiographie coronaire est un outil souvent pris en défaut, souffrant d'une reproductibilité inter-observateur et d'une sensibilité limitée pour le diagnostic de lésion significative.
- ➔ Les techniques d'imagerie endocoronaire sont un complément performant à la coronarographie pour analyser le tronc coronaire gauche, particulièrement l'IVUS.
- ➔ Lorsqu'une angioplastie du tronc coronaire gauche est envisagée, sa réalisation sous contrôle de l'IVUS améliore le pronostic des patients.

résultats d'études actuellement en cours de réalisation devraient pouvoir répondre à ces questions dans un avenir proche.

## Conclusion

Au total, les lésions du TCG demeurent un vrai défi au quotidien pour le cardiologue interventionnel et non inter-

ventionnel, à la fois pour établir un diagnostic de certitude et proposer le traitement le plus adapté. L'angiographie coronaire, qui reste la base de l'évaluation, est malheureusement souvent mise en défaut et implique l'utilisation large de techniques endocoronaires spécialisées, qu'elles soient hémodynamiques (FFR) ou d'imagerie. Si nous disposons de deux outils performants avec l'OCT et l'IVUS, les données de la littérature actuelle sont plus en faveur de l'imagerie ultrasonore à la fois pour identifier les lésions significatives et éventuellement guider leur angioplastie.



**Fig. 5** Survie hors événements défavorables (décès, infarctus, revascularisation du vaisseau cible) des patients ayant bénéficié d'une angioplastie du TCG avec ou sans guidage IVUS dans le registre multicentrique IVUS-TRONCO-ICP [13].

## Bibliographie

1. CHAITMAN BR, BOURASSA MG, DAVIS K *et al.* Angiographic prevalence of high-risk coronary artery disease in patient subsets (CASS). *Circulation*, 1981;64:360-367.
2. D'ASCENZO F, PRESUTTI DG, PICARDI E *et al.* Prevalence and non-invasive predictors of left main or three-vessel coronary disease: evidence from a collaborative international meta-analysis including 22 740 patients. *Heart*, 2012;98:914-919.
3. LINDSTAEDT M, SPIECKER M, PERINGS C *et al.* How good are experienced interventional cardiologists at predicting the functional significance of intermediate or equivocal left main coronary artery stenoses? *Int J Cardiol*, 2007;120:254-261.
4. HAMILOS M, MULLER O, CUISSET T *et al.* Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided treatment in patients with angiographically equivo-

## REVUES GÉNÉRALES

### Cardiologie interventionnelle

- cal left main coronary artery stenosis. *Circulation*, 2009;120:1505-1512.
5. PURI R, KAPADIA SR, NICHOLLS SJ *et al*. Optimizing outcomes during left main percutaneous coronary intervention with intravascular ultrasound and fractional flow reserve: the current state of evidence. *JACC Cardiovascular Interventions*, 2012;5:697-707.
  6. FASSA AA, WAGATSUMA K, HIGANO ST *et al*. Intravascular ultrasound-guided treatment for angiographically indeterminate left main coronary artery disease: a long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol*, 2005;45:204-211.
  7. FUJINO Y, BEZERRA HG, ATTIZZANI GF *et al*. Frequency-domain optical coherence tomography assessment of unprotected left main coronary artery disease—a comparison with intravascular ultrasound. *Catheterization and cardiovascular interventions: official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*, 2013;82:E173-E183.
  8. BEZERRA HG, ATTIZZANI GF, SIRBU V *et al*. Optical coherence tomography versus intravascular ultrasound to evaluate coronary artery disease and percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovascular Interventions*, 2013;6:228-236.
  9. DRAGU R, KERNER A, GRUBERG L *et al*. Angiographically uncertain left main coronary artery narrowings: correlation with multidetector computed tomography and intravascular ultrasound. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, 2008;24:557-563.
  10. BAMBERG F, SOMMER WH, HOFFMANN V *et al*. Meta-analysis and systematic review of the long-term predictive value of assessment of coronary atherosclerosis by contrast-enhanced coronary computed tomography angiography. *J Am Coll Cardiol*, 2011;57:2426-2436.
  11. Task Force M, MONTALESCOT G, SECHTEM U *et al*. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2013;34:2949-3003.
  12. PARK SJ, KIM YH, PARK DW *et al*. Impact of intravascular ultrasound guidance on long-term mortality in stenting for unprotected left main coronary artery stenosis. *Circulation Cardiovascular Interventions*, 2009;2:167-177.
  13. DE LA TORRE HERNANDEZ JM, BAZ ALONSO JA, GOMEZ HOSPITAL JA *et al*. Clinical impact of intravascular ultrasound guidance in drug-eluting stent implantation for unprotected left main coronary disease: pooled analysis at the patient-level of 4 registries. *JACC Cardiovascular Interventions*, 2014;7:244-254.

---

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

## REPÈRES PRATIQUES

### Sémiologie

# Syndrome de tachycardie orthostatique posturale



→ F. DELAHAYE  
Service de  
Cardiologie,  
Hôpital Louis-Pradel,  
LYON.

**D**ans les conditions normales, le passage en position verticale entraîne un déplacement de sang d'environ 500 mL du thorax vers le bas abdomen, les fesses et les membres inférieurs. Il y a secondairement un déplacement de 10 à 25 % du volume plasmatique en dehors du système vasculaire et dans le tissu interstitiel, ce qui diminue le retour veineux au cœur (précharge), d'où une diminution transitoire du remplissage cardiaque et de la pression artérielle. Cela décharge les barorécepteurs et déclenche une baisse compensatoire du tonus parasympathique et une augmentation de l'activation sympathique, d'où une augmentation de la fréquence cardiaque et une vasoconstriction systémique (qui contrebalance la baisse initiale de pression artérielle). L'effet hémodynamique net du passage en position verticale est une augmentation de la fréquence cardiaque de 10 à 20 battements par minute (bpm), une modification négligeable de la pression artérielle systolique et une augmentation d'environ 5 mmHg de la pression artérielle diastolique. Une dysrégulation orthostatique survient quand ce mécanisme de régulation gravitationnelle n'est pas mis en œuvre correctement.

Les patients peuvent avoir une hypotension orthostatique (dans les dysautonomies) ou une tachycardie orthostatique (dans le syndrome de tachycardie orthostatique posturale

[STOP]). Chez les patients ayant un STOP, typiquement, la pression artérielle lors du passage en position debout est maintenue (voire augmentée). **L'élément cardinal dans le STOP est une augmentation excessive de la fréquence cardiaque, qui est associée à de multiples symptômes en position debout, qui s'améliorent avec la position allongée.**

### Critères diagnostiques et caractéristiques cliniques habituelles

Le STOP est défini par la présence de symptômes chroniques (depuis au moins 6 mois) d'intolérance à l'orthostatisme avec augmentation de la fréquence cardiaque  $\geq 30$  bpm ( $\geq 40$  bpm chez les jeunes enfants) dans les 10 minutes du passage à la position verticale et en l'absence d'hypotension orthostatique (diminution de la pression artérielle  $> 20/10$  mmHg) (**tableau I**) [1].

Il y a une variabilité diurne de l'importance de la tachycardie orthostatique. Les tests diagnostiques doivent, de préférence, être réalisés le matin afin d'optimiser leur sensibilité diagnostique.

La symptomatologie inclut souvent à la fois des symptômes cardiaques (palpitations rapides, douleurs thoraciques, dyspnée) et des symptômes non cardiaques (brouillard cérébral, céphalées, nausées, tremblements, vision floue, mauvais som-

- Augmentation de la fréquence cardiaque  $\geq 30$  bpm lors du passage de la position couchée à la position debout (dans les 10 minutes).
- Aggravation des symptômes en position debout et amélioration en position couchée.
- Durée des symptômes  $\geq 6$  mois.
- Absence d'autres causes de symptômes ou de tachycardie orthostatiques (par exemple repos au lit prolongé, saignement actif, déshydratation aiguë, hyperthyroïdie, médicaments [vasodilatateurs, diurétiques, antidépresseurs, anxiolytiques]).

TABLEAU I : Critères de diagnostic d'un STOP.

# REPÈRES PRATIQUES

## Sémiologie

meil, intolérance à l'exercice, asthénie). Même les activités quotidiennes telles que la douche ou le ménage peuvent grandement aggraver les symptômes, entraînant de la fatigue. Le STOP peut entraîner une limitation importante de la capacité fonctionnelle. Bien que les présyncopes et les sensations de tête vide soient fréquentes chez ces patients, seulement 30 % environ ont effectivement des pertes de connaissance. Les douleurs thoraciques ne sont presque jamais attribuables à une lésion coronaire mais peuvent être associées à des modifications électriques en territoire inférieur, notamment en position debout.

La grande majorité des patients ayant un STOP sont des femmes (80 à 85 %) en âge de procréer (13 à 50 ans). Souvent, les patientes rapportent que leurs symptômes ont commencé après un stress aigu tel qu'une grossesse, une intervention chirurgicale majeure ou une maladie virale mais, dans d'autres cas, les symptômes se développent de façon plus insidieuse. 80 % des patientes rapportent une exacerbation des symptômes lors de la menstruation. De nombreux patients ont aussi un syndrome de l'intestin irritable. Certains ont une hyperlaxité articulaire, d'autres des anomalies de la régulation de la sudation.

Un élément frappant de l'examen physique chez la moitié des patients ayant un STOP est une acrocyanose. Il s'agit d'une décoloration rouge-bleu sombre des jambes (des pieds au-dessus des genoux) qui sont froides au toucher.

### Profil psychologique

Selon les critères du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4<sup>e</sup> édition), les patients ayant un STOP n'ont pas plus de syndromes dépressifs majeurs, de troubles de l'anxiété ou d'abus de drogue que la population générale. De nombreux patients ayant un STOP se plaignent de problèmes de mémoire. Mais il s'agit peut-être plus d'une diminution de l'attention.

### Fatigue, problème de sommeil et qualité de vie

Les patients ayant un STOP se plaignent souvent de fatigue, de sommeil non récupérateur et de somnolence diurne. Leur qualité de vie est de ce fait souvent altérée.

### Physiopathologie

Le STOP est un syndrome et non une maladie. Plusieurs désordres ayant comme caractéristiques communes une présentation clinique de tachycardie orthostatique ont été décrits. Ci-dessous certains phénotypes habituels de STOP.

#### 1. STOP neuropathique

Certains patients ont une sorte de dysautonomie, avec une dénervation préférentielle des nerfs sympathiques des membres inférieurs.

#### 2. STOP hyperadrénergique central

De nombreux patients ayant un STOP ont des taux plasmatiques de noradrénaline augmentés, suggérant un état d'hyperadrénergie. Cela est le plus souvent secondaire à une dysautonomie ou une hypovolémie partielles. Dans un petit sous-groupe de patients, l'anomalie primaire semble être une décharge sympathique excessive. Le dosage des dérivés méthoxylés permet d'exclure un phéochromocytome. Ce groupe de patients a parfois une augmentation importante de la pression artérielle en position debout, indiquant une certaine intervention du baroréflexe tampon. Le traitement a pour but une diminution du tonus sympathique, à la fois au niveau central et au niveau périphérique. Les sympathicolytiques tels que la méthildopa ou la clonidine peuvent être utilisés. Le blocage bêta-adrénergique périphérique peut être mieux toléré chez ces patients que chez ceux qui ont une hypovolémie primaire.

#### 3. Déficience et bloqueurs du transporteur de la noradrénaline

Une anomalie génétique spécifique a été identifiée dans une famille ayant un STOP hyperadrénergique. Une mutation cause une anomalie de fonctionnement du transporteur de la noradrénaline.

De nombreux antidépresseurs et médicaments des déficits de l'attention agissent au moins en partie par l'inhibition du transporteur de la noradrénaline : les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (par exemple duloxétine, venlafaxine, milnacipran), ou les inhibiteurs purs du transporteur de la noradrénaline (par exemple atomoxétine ou réboxétine).

#### 4. Activation des mastocytes

Certains patients ayant un STOP ont des épisodes de "flus" lors des afflux de tachycardie et en même temps une activation des mastocytes.

Les sympathicolytiques centraux (par exemple méthildopa ou clonidine) peuvent être efficaces, mais les bêtabloquants peuvent déclencher une dégranulation des mastocytes et aggraver les symptômes. Le traitement peut aussi avoir pour cible les médiateurs des mastocytes, par exemple une combinaison antihistaminique (antagonistes H1 et H2) et éventuellement des agents non stéroïdiens dans les cas réfractaires.

Traitements	Commentaires
Exercice	Surtout aérobique, avec des exercices en résistance au niveau des membres inférieurs. Initialement, éviter les exercices en position debout, privilégier le rameur, la natation et les exercices en position couchée.
<b>Augmentation du volume sanguin/du retour veineux</b>	
● Augmentation de la consommation d'eau	Cible : 2,2-2,5 L/jour.
● Augmentation de la consommation de sel	Cible : 8 à 10 g/jour. Par l'alimentation ou par des comprimés.
● Perfusion intraveineuse de sérum salé (effet immédiat)	1 L en 1 à 2 heures. Traitement d'urgence à court terme.
● Collants de compression	Contrepression de 30-40 mm Hg.
● Arrêt d'une contraception avec de la tropsérinone	La tropsérinone est un analogue de la spironolactone qui peut aggraver l'hypovolémie.
● Fludrocortisone	0,1-0,2 mg/jour <i>per os</i> . Surveiller une hypokaliémie.
● Desmopressine	0,2 mg <i>per os</i> occasionnellement. Peut entraîner une hyponatrémie s'il y a une prise régulière.
<b>Agents hémodynamiques</b>	
Supprimer les médicaments qui bloquent le transporteur de la noradrénaline	Ces médicaments peuvent augmenter le tonus sympathique périphérique et aggraver la tachycardie. Incluent les antidépresseurs tricycliques, les traitements des troubles de l'attention/de l'hyperactivité et les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline.
Propranolol	10-20 mg <i>per os</i> 3 à 4 fois/jour. De petites doses sont plus efficaces que des doses élevées.
Pyridostigmine	30-60 mg <i>per os</i> 3 fois/jour ● peut augmenter le tonus parasympathique ; ● peut augmenter la motilité gastro-intestinale, ce qui peut être un effet secondaire majeur.
Midodrine	5-10 mg <i>per os</i> toutes les 4 heures en trois doses (peu de temps avant le coucher). Les effets secondaires incluent des épisodes de chair de poule, des démangeaisons au niveau du cuir chevelu, de l'hypertension et de la rétention urinaire.
<b>Autres médicaments</b>	
Modafinil	100 mg <i>per os</i> 2 fois/jour. Autorisé pour divers problèmes de sommeil, mais peut aider pour la concentration des patients.

TABLEAU II : Traitements.

## 5. Hypovolémie et régulation du volume sanguin

De nombreux patients ayant un STOP, mais pas tous, ont un volume sanguin bas.

### Examens complémentaires

Le STOP peut être confondu avec le phéochromocytome du fait des paroxysmes de symptômes hyperadrénergiques (par exemple palpitations et sensation de tête vide). Le diagnostic de phéochromocytome est fait par le dosage des dérivés méthoxylés plasmatiques ou urinaires.

Une numération formule sanguine et un ionogramme permettent d'éliminer une anémie sévère ou des perturbations électrolytiques. La tachycardie du STOP doit prendre son origine dans le nœud sinusal. Un électrocardiogramme doit être réalisé afin d'éliminer une voie accessoire ou d'autres anomalies du système de conduction. Un enregistrement électrocardiographique de longue durée peut être utile pour exclure une tachyrythmie par réentrée, notamment si la tachycardie est paroxystique, avec un début et une fin soudains.

Il faut vérifier que la fonction ventriculaire gauche est normale. Par exemple la cardiomyopathie du péripartum peut se présenter d'une façon assez similaire à celle du STOP.

# REPÈRES PRATIQUES

## Sémiologie

On fait la mesure des taux plasmatiques de noradrénaline en position couchée et en position debout (au moins 10 minutes dans chaque position avant la prise de sang). Le taux de noradrénaline en position couchée est souvent normal chez les patients ayant un STOP, alors que le taux en position debout est élevé (> 600 pg/mL).

### Traitements non pharmacologiques

Il n'y a pas de traitement toujours efficace, et il faut souvent associer plusieurs approches. Il faut traiter une éventuelle cause réversible. S'il y a eu une période d'alitement prolongée, les symptômes habituellement s'améliorent au fur et à mesure du reconditionnement à la position verticale. Un traitement par radiofréquence au niveau du nœud sinusal n'est pas recommandé car il aggrave souvent les symptômes (et entraîne éventuellement une stimulodépendance). Les divers traitements sont présentés dans le **tableau II**.

L'éducation du patient est importante. Les patients ayant un STOP doivent éviter les facteurs aggravants telle qu'une déshydratation ou la canicule.

### Traitements pharmacologiques

Ils sont présentés dans le **tableau II**.

#### Pour en savoir plus

RAJ SR. Postural tachycardia syndrome (POTS). *Circulation*, 2013;127:2336-2342.

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

## réalités

CARDIOLOGIQUES

**oui**, je m'abonne à *Réalités Cardiologiques*

Médecin:  1 an: 60 €  2 ans: 95 €

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

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

Bulletin à retourner à: Performances Médicales  
91, avenue de la République – 75011 Paris  
*Déductible des frais professionnels*

## Bulletin d'abonnement

Nom: .....

Prénom: .....

Adresse: .....

Ville/Code postal: .....

E-mail: .....

**■ Règlement**

Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

Par carte bancaire n°   
(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration:  Cryptogramme:

Signature:

Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge  $\geq$  75 ans, insuffisance cardiaque (classe NYHA  $\geq$  II), diabète, hypertension artérielle.

MA PRIORITÉ,  
ME PROTÉGER

VOYAGE  
EN ITALIE

MARIAGE  
DE MON FILS

MON  
ANNIVERSAIRE

ALLER  
AU THÉÂTRE

Avant de prescrire, consultez la place  
dans la stratégie thérapeutique  
sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Pradaxa®  
dabigatran etexilate

Une protection démontrée

**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET FORME PHARMACEUTIQUE\*** : Pradaxa 110 mg et Pradaxa 150 mg, gélules. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE\*** : Chaque gélule contient 110 ou 150 mg de dabigatran etexilate (sous forme de mésilate). Excipient(s) à effet notoire : colorant jaune orangé (E110). **DONNÉES CLINIQUES : Indications thérapeutiques** : Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge  $\geq$  75 ans ; insuffisance cardiaque (classe NYHA  $\geq$  II) ; diabète ; hypertension artérielle. **Posologie et mode d'administration\*** : **Posologie** : La dose quotidienne recommandée est de 300 mg (1 gélule de 150 mg deux fois/jour). Le traitement doit être poursuivi au long cours. En cas d'intolérance au dabigatran, les patients doivent être prévenus de la nécessité de consulter immédiatement leur médecin traitant afin de passer à d'autres alternatives thérapeutiques adaptées pour la prévention de l'AVC et de l'ES associée à une fibrillation atriale. Populations particulières : *Sujets âgés, patients présentant un risque hémorragique, insuffisance rénale, administration concomitante de Pradaxa et des inhibiteurs puissants de la P-glycoprotéine (P-gp) (amiodarone, quinidine ou vérapamil), poids, sexe, insuffisance hépatique, passage de Pradaxa à un anticoagulant par voie parentérale, passage d'un anticoagulant par voie parentérale à Pradaxa, passage de Pradaxa aux antagonistes de la vitamine K (AVK), passage des AVK à Pradaxa, cardioversion, population pédiatrique, dose oubliée.* **Mode d'administration** : Les gélules de Pradaxa peuvent être prises avec ou sans aliments. Elles doivent être avalées entières avec un verre d'eau pour faciliter la distribution dans l'estomac. Les patients doivent avoir pour instruction de ne pas ouvrir les gélules, car cela pourrait augmenter le risque de saignement. **Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés en rubrique « Liste des excipients » ; Insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) (Cf « Posologie et mode d'administration ») ; Saignement évolutif cliniquement significatif ; Lésion ou maladie jugée à risque significatif de saignement majeur. Ceci s'applique à une ulcération gastrointestinale en cours ou récente, à la présence de néoplasies malignes à haut risque de saignement, à une lésion cérébrale ou rachidienne récente, à une intervention chirurgicale cérébrale, rachidienne ou ophthalmique récente, à une hémorragie intracrânienne récente, aux varices œsophagiennes connues ou suspectées, aux malformations artérioveineuses, à un anévrisme vasculaire ou à une anomalie vasculaire majeure intracrânienne ou intracérébrale ; Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple héparine non-fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc), anticoagulants oraux (warfarine, rivaroxaban, apixaban, etc), sauf dans les circonstances particulières de changement de traitement anticoagulant (Cf « Posologie et mode d'administration ») ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires au maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel (Cf « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ») ; Insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie ; Traitement concomitant avec le kétoconazole administré par voie systémique, la ciclosporine, l'itraconazole et la dronedarone (Cf « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). Porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant (Cf « Propriétés pharmacodynamiques »). **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi\*** : Insuffisance hépatique ; Risque hémorragique ; Administration de fibrinolytiques pour le traitement des AVC ischémiques aigus ; Interactions avec les inducteurs de la P-gp ; Actes chirurgicaux et interventions : *Phase pré-opératoire, rachianesthésie/anesthésie péridurale/ponction lombaire, phase post-opératoire* ; Patients à haut risque de mortalité chirurgicale et présentant des facteurs de risque intrinsèques d'événements thromboemboliques ; Infarctus du myocarde ; Colorants. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions\*** : Anticoagulants et antiagrégants plaquettaires ; Interactions liées au profil métabolique du dabigatran etexilate et du dabigatran ; Interactions avec des transporteurs : *inhibiteurs de la P-gp, inducteurs de la P-gp, autres médicaments ayant une incidence sur la P-gp, substrats de la P-gp* ; Traitement concomitant avec des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) ; pH gastrique. **Fécondité, grossesse et allaitement\***. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines\*** : Au total, 22 % des patients présentant une fibrillation atriale traités pour la prévention de l'AVC et de l'ES (traitement à long terme allant jusqu'à 3 ans) ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des saignements, survenant au total chez 16,5 % des patients présentant une fibrillation atriale traités en prévention de l'AVC et de l'ES. Bien que de fréquence faible dans les essais cliniques, des saignements majeurs ou sévères peuvent survenir et, indépendamment de la localisation, peuvent conduire à un handicap, à une menace du pronostic vital, voire même à une issue fatale. **Surdosage\***. **Propriétés pharmacodynamiques\*** : Groupe pharmacothérapeutique : antithrombotique, inhibiteurs directs de la thrombine. **Propriétés pharmacocinétiques\***. **Données de sécurité précliniques\***. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES\* - NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Pradaxa 110 mg, gélules : (60 x 1 gélule) : EU/1/08/442/007 - CIP 34009 385 262 0 2 - Prix : 75,78€ / CTJ : 2,53€. Pradaxa 150 mg : (60 x 1 gélule) : EU/1/08/442/011 - CIP 34009 419 453 8 0 - Prix : 75,78€ / CTJ : 2,53€. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : Médicament soumis à prescription médicale. **Liste I**. Boîtes de 60 x 1 gélule : Remboursées Sec. Soc à 65 % - Agréé collect. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** : Date de première autorisation : Pradaxa 110 mg : 18 mars 2008 ; Pradaxa 150 mg : 01 août 2011. Date du dernier renouvellement : 17 janvier 2013. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 18 décembre 2013. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Boehringer Ingelheim International GmbH, D-55216 Ingelheim am Rhein, Allemagne. Représentant local : Boehringer Ingelheim France, 14 rue Jean Antoine Baïf, 75013 Paris. Centre d'informations : 12 rue André Huet 51100 Reims - **Centre d'informations** : 03 26 50 45 33. **Pharmacovigilance** : 03 26 50 47 70. \*Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> ou sur demande auprès du Laboratoire. Pradaxacommunes\_FA110-150-MLA-030614-v1.doc

# Améliorer le dépistage de la fibrillation auriculaire, c'est possible : la preuve par PROFIL-FA

R. PELUCHON  
PARIS

**H**uit accidents vasculaires cérébraux (AVC) sur 10 sont d'origine ischémique et, en ce cas, la fibrillation auriculaire (FA) en est responsable 1 fois sur 4. Il s'agit des cas les plus graves qui nécessitent les plus longues durées d'hospitalisation. Mais, pour 20 % de ces patients, la FA n'est diagnostiquée qu'au moment de l'AVC. Il existe donc une opportunité d'amélioration du dépistage de la FA, avant la survenue de l'AVC, comme le préconise le plan national d'actions AVC 2010-2014.

## Les médecins généralistes en première ligne

C'est dans cet objectif que plus de 600 médecins généralistes ont été mobilisés en 2013, dans 16 villes françaises, pour participer à la campagne PROFIL-FA. Il leur était demandé de prendre systématiquement le pouls de tous leurs patients âgés de plus de 65 ans et de remplir un questionnaire recherchant des symptômes transitoires qui pouvaient être liés à une FA : accès de palpitations, épisodes de faiblesse, douleurs thoraciques inexpliquées, dyspnée d'effort ou de repos. Les facteurs de risques d'AVC étaient évalués par le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. En cas d'anomalie, les patients étaient adressés au

cardiologue. Les résultats de cette campagne, réalisée avec le concours du laboratoire Boehringer-Ingelheim, étaient présentés par le Pr Jean-Marc Davy du CHU de Montpellier, lors du Congrès de l'ESC qui se tenait récemment à Barcelone.

## Un patient de plus de 65 ans sur 6 mérite d'être adressé au cardiologue

Au cours de journées dédiées à cette campagne, les médecins généralistes ont interrogé et pris le pouls de 4 592 patients. Parmi ceux-ci, 840 présentaient une FA déjà connue (18,3 %). L'interrogatoire ou un pouls irrégulier laissait suspecter une FA chez 585 autres patients qui étaient adressés au cardiologue pour la recherche d'une FA. Le trouble du rythme sera confirmé pour 129 d'entre eux, soit près de 1 patient sur 4. Il paraît important de noter que, parmi ces derniers, 15 % avaient un antécédent d'AVC.

## Le pouls irrégulier doit alerter, mais pas seulement

Selon les recommandations de l'ESC 2012, un pouls irrégulier chez un patient de plus de 65 ans doit faire immédiate-

ment suspecter une FA. Dans cette étude, c'est en effet le pouls irrégulier qui a conduit au diagnostic (valeur prédictive positive [VPP] 55 %). Pour les patients dont le pouls était régulier, la présence de deux symptômes, notamment des palpitations ou des lipothymies, apparaissait comme des facteurs prédictifs fiables de FA (VPP 33,8 %). Si classiquement un antécédent d'accident vasculaire cérébral doit aussi alerter, dans cette étude ce facteur n'atteint pas de signification statistique.

La FA touche 750 000 personnes en France et, parmi les sujets de plus de 40 ans, 1 sur 4 développera une FA. La prévalence augmente entre 40 et 80 ans de 6,5 % après 65 ans, elle passe à 15 % après 80 ans. Selon le Pr Davy, la prévalence est actuellement en augmentation, pour une raison encore inconnue, à tel point que l'on parle de "tendance épidémique" de la FA. Le plus fréquent des troubles du rythme cardiaque, la FA multiplie par 5 le risque d'AVC.

*D'après une conférence de presse organisée avec le concours du laboratoire Boehringer-Ingelheim dans le cadre de l'ESC Congress 2014.*