



réalités

CARDIOLOGIQUES

LE DOSSIER :

Syncope: actualités

Le billet du mois de François Diévert

Dyslipidémie et diabète

Hémorragies intracérébrales : mise au point

HTA de la grossesse : ce que le cardiologue doit savoir

Ultra-endurance : quel bilan, quelles précautions ?

ESC : le suivi à long terme d'un essai thérapeutique



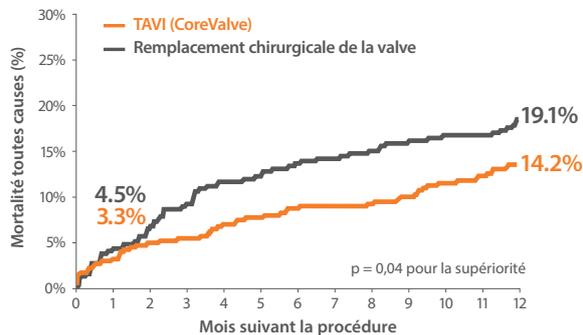


Etude clinique Pivot Haut Risque – Remplacement de la valve aortique par voie transcathéter

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

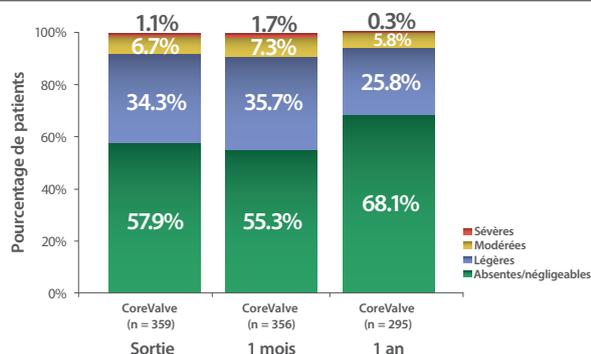
A 1 an, on observe pour le taux de mortalité que le groupe « percutanée » est non-inférieur au groupe « chirurgie » ($p < 0,001$). En parallèle, un test de supériorité à 1 an a été réalisé et montre une supériorité du TAVI sur la chirurgie de remplacement ($p = 0,04$).

	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

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.

On ne change pas la société par décret

La publication de 3 décrets fin septembre 2014, soumettant à accord préalable la prescription de 3 hypolipémifiants, renvoie inéluctablement au titre d'un livre de Michel Crozier, sociologue des organisations : *"On ne change pas la société par décret"*.

Les faits

Une petite révolution dans l'exercice de la médecine s'est produite le 23 septembre 2014. Ce jour-là, le Journal officiel entérinait par 3 décrets une décision du 24 juin 2014 imposant pour la prescription de 3 hypolipémifiants particuliers, la nécessité d'un accord préalable, et cela à partir du 1^{er} novembre 2014, sauf si ces traitements étaient déjà prescrits depuis plus de 6 mois.



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

Ces 3 traitements sont une statine, la rosuvastatine, qui n'a pas encore atteint la date où elle sera susceptible d'être disponible sous forme de générique et un hypolipémifiant, l'ézétimibe, seul ou dans son association fixe avec la simvastatine. L'ézétimibe n'est pas non plus "généricable".

La procédure qui devra permettre le remboursement de ces traitements à partir du 1^{er} novembre 2014 est expliquée dans les articles de ces décrets. Ils précisent que le médecin prescripteur doit établir une demande d'accord préalable en ligne sur son compte professionnel de santé sécurisé "Espace pro" ou en complétant un formulaire "Demande d'accord préalable médicaments hypocholestérolémiants", à adresser au service du contrôle médical placé près de l'organisme d'Assurance Maladie de l'assuré. Le service du contrôle médical examine alors la demande conformément au logigramme d'aide à la décision fondé sur la fiche de bon usage du médicament de la Haute autorité de santé (HAS) de février 2012. Une absence de réponse par l'organisme d'Assurance Maladie dans un délai de 15 jours suivant la date de réception de la demande, dûment complétée par le service du contrôle médical, vaut accord de prise en charge. En cas de refus, la décision est notifiée à l'assuré par l'organisme d'Assurance Maladie. Elle mentionne les voies et délais de recours qui sont applicables. Le professionnel de santé à l'origine de la demande en est informé. La décision opposée lors de l'instauration du traitement vaut pour l'intégralité du traitement en cause. En cas de refus de prise en charge, la mention "non remboursable" devra donc être indiquée par le médecin pour chaque prescription ultérieure de ces médicaments.

Ces décrets précisent par ailleurs que la décision a été prise par le collège des directeurs de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (Uncam), conformément au code de la Sécurité sociale et selon, d'une part, la fiche de bon usage du médicament de la

BILLET DU MOIS

HAS de février 2012 intitulée “*Prévention cardiovasculaire : le choix de la statine la mieux adaptée dépend de son efficacité et de son efficience*” et, d’autre part, la fiche de bon usage du médicament de la HAS de novembre 2009 intitulée “*Quelle place pour l’ézétimibe dans l’hypercholestérolémie ?*”

La justification de ces décrets est notifiée comme suit : *Considérant le caractère particulièrement coûteux de la prise en charge par l’Assurance Maladie de ces médicaments ainsi que le non respect des recommandations de la HAS, il a été décidé de subordonner le remboursement de ces traitements à l’accord préalable du service du contrôle médical.*

Les conséquences probables

>>> Pour le médecin

Soumettre à accord préalable des traitements d’utilisation courante alors qu’il existe d’autres choix possibles, revient, en fait, à condamner l’utilisation de ces traitements : quel médecin va passer du temps administratif à remplir une demande d’accord préalable pour ces traitements ? Surtout s’il sait qu’il devra peut-être justifier le bien-fondé de sa prescription à son patient en cas de refus de remboursement. La conséquence sera probablement immédiate : les traitements visés par ces décrets ne seront quasiment plus prescrits à de nouveaux patients.

Si la mesure aura probablement un retentissement pratique rapide, il est aussi probable qu’elle soit vécue comme une ingérence directe et unilatérale dans la liberté de prescription, créant un nouveau mécontentement des médecins envers les tutelles. S’il s’agissait de la part des tutelles d’un souhait de modifier les pratiques, pourquoi ne pas avoir utilisé la voie conventionnelle et faire intervenir les représentants des médecins ?

>>> Pour le pharmacien

Les pharmaciens pratiquent largement le tiers payant. Aujourd’hui donc, un patient ayant une prescription de rosuvastatine ou d’un médicament comprenant de l’ézétimibe n’avance pas le coût du traitement et sort de la pharmacie avec ses boîtes de médicaments. Le pharmacien, quant à lui, attend que la Caisse d’assurance maladie et la complémentaire du patient lui paient le coût du traitement. À partir du 1^{er} novembre 2014, si la Caisse d’assurance maladie juge que ce médicament ne doit pas être remboursé, quel recours aura le pharmacien ?

Il contactera certainement le patient pour obtenir le paiement des boîtes fournies. Mais gageons que, très vite, il indiquera au patient ne pouvoir fournir les traitements que s’il a la certitude de leur prise en charge par l’Assurance Maladie, ou il demandera systématiquement au patient d’en régler l’intégralité.

>>> Pour l’Assurance Maladie

L’espoir de tels décrets, pour l’Assurance Maladie qui en est à l’origine, est de limiter la prescription de ces traitements, qu’elle juge coûteux pour la solidarité nationale. La prescription de ces traitements devrait s’appliquer, selon elle, aux seuls cas admis par les préconisations de la HAS concernant leur bon usage.

L’Uncam a choisi la voie des décrets probablement parce qu’elle ne peut influencer comme elle le souhaiterait sur la prescription des médecins, ni sur les prix des médicaments ni sur leur autorisation de mise sur le marché.

L’Uncam a donc recours à une voie législative pour qu’une règle de bon usage, qui plus est garante d’économies, soit appliquée en quelque sorte dans un rapport de force. Cette voie est-elle fondée ? Nous le saurons probablement très vite.

>>> Pour les industriels concernés

Lorsque j’ai lu ces décrets, il m’a semblé évident que les laboratoires commercialisant la rosuvastatine et l’ézétimibe étaient en droit d’attaquer une telle décision. D’ailleurs, dès le 26 septembre, le laboratoire commercialisant la rosuvastatine faisait savoir qu’il dénonçait cette décision sans fondement qui constitue une mise sous tutelle bureaucratique et inutile de la prescription. En conséquence, le laboratoire annonçait saisir les tribunaux compétents pour faire annuler cette décision.

Il est donc possible que, considérant les voies de recours envisageables, par une procédure de référé-suspension auprès du Conseil d’État, il soit fait en sorte que l’application des décrets soit suspendue en attente d’un jugement du Conseil d’État sur leur fondement juridique.

Plus encore, si ces décrets sont annulés (par le Conseil d’État ou la justice européenne), il reste possible que le ou les laboratoire(s) ayant saisi les voies de recours soient indemnisés du manque à gagner dans le temps où le décret aurait pris effet.

Pourquoi le ou les laboratoire(s) en cause ont-ils intérêt à contester de tels décrets selon les voies légales ?

● Intérêt économique

Les intérêts économiques sont évidents : la mise en application de ces décrets s’accompagnera inévitablement d’un manque à gagner très rapide pour les laboratoires concernés. Or, en janvier 2010, une décision du Conseil d’État a déjà pris en compte l’intérêt économique d’un laboratoire. Il s’agissait de la contestation de la suspension d’autorisation de mise sur le marché d’un gel de kétoprofène (le Ketum) par l’Afssaps. Dans le cadre d’une procédure d’urgence (référé-suspension), le Conseil d’État a autorisé la remise en

vente de ce gel et, parmi les raisons invoquées, on peut lire : *“Il ressort des pièces du dossier que le Ketum représente le deuxième chiffre d'affaires de la société Menarini, de sorte que l'arrêt de la commercialisation risquerait de compromettre la possibilité pour cette société de retrouver un résultat positif en 2010...”* Le Conseil d'État indiquait aussi qu'*“il ne ressort pas des pièces du dossier (...) d'éléments établissant l'existence d'indices sérieux et concluants d'un risque grave pour la santé des patients”*. La cour a notamment retenu que les effets indésirables, surtout la photosensibilisation, avaient été identifiés dès la mise sur le marché du kétoprofène en 1991 et être à l'origine de mesures comme la modification du résumé des caractéristiques du produit, de la notice et des conditionnements mettant en garde contre ce risque. Pour le Conseil d'État, il n'y avait pas de justification à suspendre, notamment dans une procédure d'urgence, la commercialisation de ce traitement.

● **Discrimination**

Les laboratoires peuvent juger que la prescription de ces traitements, telle qu'elle est appliquée par les médecins, ne peut leur être reprochée, et plus encore par une mesure discriminatoire.

Qu'est-ce qui fait que les médecins choisissent de prescrire ces traitements plutôt que d'autres ? Probablement quelques effets “pervers” du modèle générique. Le premier effet pervers est paradoxal : dès lors qu'un traitement est disponible sous forme de générique, sa promotion n'est quasiment plus assurée par le laboratoire le commercialisant, ce qui laisse toute place à la promotion des traitements non génériques, plus chers. Les tutelles sont également dans une position ambiguë : elles passent une partie de leur temps à promouvoir les génériques et une autre partie à reprocher les effets de la promotion des laboratoires pharmaceutiques mais, en

parallèle, elles leur offrent “une autoroute” pour la promotion des produits non encore disponibles sous forme de génériques...

Le deuxième effet tient à l'idée que le médecin (ou le patient) se fait des génériques. S'il estime que les génériques posent certains problèmes, dès qu'il peut choisir dans une même classe pharmacologique entre une molécule non générique et une générique, son choix ira certainement vers la non générique...

Enfin, pourquoi dans une situation où de nombreux *princeps*, non disponibles en génériques, sont plus chers et plus prescrits que des génériques du même groupe pharmacologique, les décrets du 23 septembre 2014 n'ont visé que certaines molécules et non l'ensemble des molécules dans cette même situation ? De tels décrets ne peuvent-ils pas être dénoncés comme étant discriminatoires ?

● **Intérêt juridique**

L'annulation de ces décrets pourrait être d'ordre juridique. Les laboratoires concernés pourraient en effet estimer que ces décrets sont contraires aux conventions actuelles, régissant les rapports entre l'industrie et les Caisses d'assurance maladie. De même, ils peuvent juger que le fondement juridique de ces décrets n'est pas établi et qu'ils peuvent donc être dénoncés pour excès de pouvoir. En effet, toute décision administrative, y compris un texte de loi, peut potentiellement être annulée par une procédure de recours pour excès de pouvoir s'il est estimé que cette décision administrative viole une règle de droit. Une autorité administrative ne dispose pratiquement jamais d'un pouvoir illimité. Si elle ne respecte pas les limites qui lui ont été assignées par la Constitution ou par la loi, selon la terminologie française, elle commet un excès de pouvoir.

La Caisse d'assurance maladie a déjà connu une annulation d'une de ses décisions pour excès de pouvoir. En 2010, le Conseil d'État, se prononçant sur la requête du Syndicat des médecins d'Aix et Région (SMAER), avait annulé pour “excès de pouvoir” la décision du directeur général de l'Union nationale des caisses maladies (Uncam) de taxer les feuilles de soins papiers. Selon le Conseil d'État, *“ni les dispositions du Code de la Sécurité sociale, ni aucune autre disposition législative ou réglementaire n'habilitait le directeur général de l'Uncam à édicter cette mesure.”*

Si elle est demandée, la procédure de recours pour excès de pouvoir nous éclairera sur la valeur des attendus qui ont laissé penser aux signataires de ces décrets qu'ils agissaient bien dans le cadre de la loi. En d'autres termes, la procédure nous renseignera sur la valeur juridique de l'argument *“traitement particulièrement coûteux”* et sur celle des règles de bon usage du médicament de la HAS. Elle nous dira si le décret est conforme à ce que permet légalement le code de Sécurité sociale, ou s'il n'est qu'une interprétation unilatérale de celui-ci.

Enfin, non seulement les décrets pourraient être annulés, mais les pertes de chiffre d'affaires occasionnées par les effets du décret pourraient être remboursables aux laboratoires s'ils en font la demande. En effet, en cas d'annulation, l'acte annulé est réputé n'être jamais intervenu. L'annulation pour excès de pouvoir a donc un effet rétroactif. Dans ce cas, l'administration doit, en tant que de besoin, reconstituer le passé comme si l'acte annulé n'était jamais intervenu.

Le collège des directeurs de l'Uncam a donc engagé une mesure particulière qui pourrait faire douter de sa clairvoyance ou tout au moins permettre de juger juridiquement de sa marge de manœuvre. Il a pris un risque qui peut étonner pour plusieurs raisons, parmi lesquelles notamment :

BILLET DU MOIS

– le fait de désigner 3 médicaments parmi un grand nombre partageant une même situation ;
 – le fait que ces trois médicaments devraient être disponibles sous forme de générique dans les 12 mois, ce qui limite la portée de la mesure ;
 – le fait, que, si ces médicaments donnent lieu à des remboursements importants (342,8 millions d’euros pour la rosuvastatine en 2013, en hausse de 1,4 % par rapport à 2012, et 179,0 millions d’euros en 2013 pour l’association fixe de simvastatine et ézétimibe en hausse de 4,4 % par rapport à 2012), les remboursements des hypolipémiants ont diminué de plus de 100 millions d’euros entre 2012 et 2013.

Une approche plus globale pour comprendre

Quelles raisons ont pu pousser des administrations à publier de tels décrets dès lors qu’il est possible que ceux-ci soient dénoncés et invalidés ? Il est possible de l’envisager à la lumière

des thèses de Michel Crozier, un sociologue des organisations, qui avait écrit un essai intitulé “*On ne change pas une société par décret*”.

Pour Michel Crozier, il ne faut pas considérer l’administration comme une structure standardisée, mais comme une organisation au sein de laquelle les comportements individuels sont à la base de l’explication de la structure administrative. Il faut donc s’intéresser à ce qu’il y a dans l’administration. Ainsi, l’accent a été mis sur les cercles vicieux des administrations, et l’auteur s’est fait le promoteur de “l’analyse stratégique” des organisations qui suppose les acteurs dotés d’une rationalité limitée leur permettant de saisir les opportunités qu’offre l’organisation pour améliorer leur situation. Il écrivait ainsi “*Nous sommes en présence de systèmes humains (...), les individus – éléments du système – comptent bien entendu. Mais le plus important ce sont les relations qu’ils ont entre eux. Quand on a compris l’importance du pouvoir, des conflits et des relations systémiques*

on peut analyser n’importe quelle organisation”. Les travaux de Crozier permettent de situer les jeux d’acteurs et de pouvoirs, d’avoir une pensée systémique entre une organisation et ceux qui la composent, un individu n’ayant pas toujours les mêmes intérêts que l’organisation qu’il est censé servir.

Ainsi, dans le système complexe qui régle le médicament avec ses très nombreux acteurs, agences, administrations, il est probable que le collègue des directeurs de l’Uncam ait tenté une action devant lui permettre de juger de son réel pouvoir. Et pour cela, il a choisi de vérifier s’il pouvait changer la société par décret. La réponse à cette question est dans le titre de l’ouvrage de Michel Crozier.

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

ERRATUM

Dans l’article *Antidotes des traitements anticoagulants* publié dans le numéro 302 (septembre 2014), une erreur s’est glissée concernant le dosage du rFVIIa. Nous avons malencontreusement écrit mg/kg alors qu’il s’agit de µg/kg.

Nous vous présentons toutes nos excuses ainsi qu’à l’auteur.

réalités

CARDIOLOGIQUES

COMITÉ D'HONNEUR

Pr J. Acar, Pr M. Bertrand, Pr J.P. Bounhoure, Pr J.P. Bourdarias, Pr M. Brochier, Pr J.P. Broustard, 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 Lorgeril, Pr H. Douard, Pr J.L. Dubois-Randé, Pr H. Eltchaninoff, Pr J.L. Elghozi, Pr J. Ferrières, Pr M. Galinier, Pr J. Garot, Pr P. Gibelin, Pr T. Gillebert, Pr X. Girerd, Pr P. Guéret, Pr P.J. Guillausseau, Pr A. Hagège, Pr T. Hannedouche, Pr O. Hanon, Pr L. Hittinger, Pr B. Jung, Pr Y. 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. Foulit, 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. Paziaud, Dr F. Philippe, Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant, Dr Ph. Ritter, Pr J. Roncalli, Dr C. Scheubl, 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 : 4^e trimestre 2014



Cahier 1
Octobre 2014

#303

➔ BILLET DU MOIS

- 3** On ne change pas la société par décret
F. Diévert

➔ LE DOSSIER

Syncope: actualités

- 9** Éditorial
Un symptôme inquiétant, une prise en charge exigeante...
J.-C. Deharo
- 10** Syncope ou épilepsies : les formes frontières
L. Vaugier, F. Bartolomei
- 15** Les scores pronostiques après une syncope : quels patients hospitaliser ?
P. Jacon, P. Defaye
- 20** Une unité de syncope en France : dans quelles conditions ?
S. Boveda
- 25** En pratique, on retiendra

➔ REVUES GÉNÉRALES

- 26** Hémorragies intracérébrales : mise au point
N. Raposo
- 31** Les hypertensions de la grossesse : ce que le cardiologue doit savoir...
C. Mounier-Vehier, F. Boudghène, G. Claisse, P. Delsart
- 37** Dyslipidémie et diabète
B. Tanguy, V. Aboyns
- 42** Ultra-endurance : quel bilan ? Quelles précautions ?
J.-C. Verdier

➔ CONGRÈS

- 45** Le suivi à long terme d'un essai thérapeutique
F. Diévert

Un cahier 2 du compte rendu de l'European Society of Hypertension est routé avec ce numéro.

Un bulletin d'abonnement est en page 19.

Photo de couverture : © Shutterstock.

NATRIXAM®

Indapamide

Amlodipine

1^{ère} association fixe
Diurétique / Inhibiteur calcique⁽¹⁾



1 comprimé par jour

**NATRIXAM 1,5 mg/5 mg -
NATRIXAM 1,5 mg/10 mg.**

Composition : NATRIXAM 1,5 mg/5 mg :

indapamide : 1,5 mg – amlodipine : 5 mg ;

NATRIXAM 1,5 mg/10 mg : indapamide : 1,5 mg –

amlodipine : 10 mg. Excipient : lactose 104,5 mg. **Forme pharmaceutique* :**

comprimé à libération modifiée. ⁽¹⁾ **Indication :** Traitement de l'hypertension artérielle

essentielle, en traitement de substitution, chez des patients déjà contrôlés avec indapamide et amlodipine

pris simultanément à la même posologie. **Posologie et mode d'administration* :** 1 cp/j en une prise, de préférence le matin.

L'association fixe n'est pas adaptée pour l'initiation du traitement. Si un changement de posologie est nécessaire, l'adaptation posologique doit être effectuée avec chaque substance

prise séparément. • **Enfants et adolescents :** sécurité d'emploi et efficacité non établies. • **Insuffisance rénale sévère ($Cl_{CR} < 30$ ml/min) :** contre-indiqué. • **Sujet âgé :** peuvent être

traités selon leur fonction rénale. • **Insuffisance hépatique :** contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère ; en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée : instaurer le

traitement à la dose la plus faible. **Contre-indications :** • Hypersensibilité aux substances actives, aux autres sulfamides, aux dérivés de la dihydropyridine ou à l'un des excipients

• Insuffisance rénale sévère ($Cl_{CR} < 30$ ml/min) • Encéphalopathie hépatique ou insuffisance hépatique sévère • Hypokaliémie • Allaitement • Hypotension sévère • État de choc (y compris

choc cardiogénique) • Obstacle de la voie d'éjection du ventricule gauche (ex : sténose aortique de degré élevé) • Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après infarctus aigu du

myocarde. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi* :** **Mises en garde spéciales :** • **Encéphalopathie hépatique :** arrêter le traitement • **Photosensibilité :** arrêter le traitement.

Précautions d'emploi : • **Crise hypertensive :** efficacité et sécurité d'emploi de l'amlodipine non établies. • **Equilibre hydro-électrolytique :** Natrémie et kaliémie doivent être contrôlées avant et

pendant le traitement. Hypokaliémie : risque élevé chez les sujets âgés, dénutris et/ou polymédiqués, les cirrhotiques avec œdèmes et ascite, les coronariens, les insuffisants cardiaques et les

sujets présentant un espace QT long. Dans tous ces cas, des contrôles plus fréquents de la kaliémie sont nécessaires. Le premier contrôle doit être effectué au cours de la première semaine de

traitement. Calcémie : interrompre le traitement avant d'explorer la fonction parathyroïdienne • **Glycémie :** doit être contrôlée chez les diabétiques notamment en présence d'une hypokaliémie

• **Insuffisance cardiaque :** utiliser avec précaution • **Fonction rénale :** aggravation possible d'une insuffisance rénale préexistante en début de traitement en raison de la réduction de la filtration

glomérulaire ; l'amlodipine n'est pas dialysable • **Hyperuricémie :** augmentation de la tendance aux crises de goutte • **Fonction hépatique :** à utiliser avec précaution en cas d'insuffisance

hépatique légère à modérée, instaurer le traitement à la plus faible dose • **Sujet âgé :** selon leur fonction rénale • **Intolérance au galactose/ déficit en lactase de Lapp/malabsorption glucose-**

galactose : déconseillé. **Interactions* :** • **déconseillées :** lithium, dantrolène, pamplemousse ou jus de pamplemousse • **avec précautions d'emploi :** médicaments pouvant induire des

torsades de pointes, AINS (voie générale) incluant les inhibiteurs sélectifs des COX-2 et les salicylés à forte dose (≥ 3 g/jour), IEC, autres hypokaliémisants, digitaliques, baclofène, inhibiteurs et

inducteurs du CYP3A4, simvastatine • **à prendre en compte :** diurétiques épargneurs de potassium, metformine, produits de contraste iodés, antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques,

sels de calcium, ciclosporine, tacrolimus, corticoïdes, tétracosactide (voie générale), autres médicaments présentant des propriétés antihypertensives. **Grossesse, allaitement* :** déconseillé

pendant la grossesse. Contre-indiqué pendant l'allaitement. **Conduite et utilisation de machines* :** Peut être altérée en raison de la baisse de la pression artérielle ou en cas de vertiges, maux

de tête, fatigue ou nausées. **Effets indésirables* :** • **Fréquents :** hypokaliémie, somnolence, étourdissements, céphalées, palpitations, flush, douleur abdominale, nausées, éruptions

maculopapuleuses, œdème des chevilles, œdème, fatigue. **Peu fréquents :** insomnie, changement d'humeur (y compris anxiété), dépression, tremblements, dysgueusie, syncope, hypoesthésie,

paresthésie, troubles de la vision (y compris diplopie), acouphène, hypotension, dyspnée, rhinite, vomissements, dyspepsie, troubles du transit intestinal (y compris diarrhées et constipation),

bouche sèche, constipation, purpura, alopecie, décoloration de la peau, hyperhidrose, prurit, rash, exanthème, arthralgie, myalgie, crampes musculaires, douleurs dorsales, troubles de la miction,

nycturie, augmentation de la fréquence des mictions, impuissance, gynécomastie douleurs thoraciques, asthénie, douleurs, malaise, augmentation ou diminution du poids. **Rares :** confusion,

vertiges. **Très rares :** leucocytopenie, thrombocytopenie, agranulocytose, anémie aplasique, anémie hémolytique, réactions allergiques, hyperglycémie, hypercalcémie, hypertension, neuropathie

périphérique, infarctus du myocarde, arythmie (y compris bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire), vascularite, toux, pancréatite, gastrite, hyperplasie gingivale, hépatite,

ictère, élévation des enzymes hépatiques, fonction hépatique altérée, angio-œdème, urticaire, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens Johnson, érythème multiforme, dermatite

exfoliante, œdème de Quincke, photosensibilité, insuffisance rénale. **Fréquence inconnue :** hyponatrémie avec hypovolémie, torsades de pointes (potentiellement fatales), possibilité de survenue

d'encéphalopathie hépatique en cas d'insuffisance hépatique, possibilité d'aggravation d'un lupus érythémateux aigu disséminé préexistant, allongement de l'intervalle QT à l'ECG, élévation

de la glycémie et de l'uricémie au cours du traitement, cas exceptionnels de syndromes extrapyramidaux. **Surdosage*.** **Propriétés* :** Code ATC : C08GA02. L'indapamide est un sulfonamide,

apparentés aux diurétiques thiazidiques sur le plan pharmacologique, qui agit en inhibant la réabsorption du sodium au niveau du segment cortical de dilution. L'indapamide n'interfère pas avec

le métabolisme des lipides et des glucides. L'amlodipine est un inhibiteur du flux ionique calcique appartenant à la famille des dihydropyridines (inhibiteurs des canaux lents ou antagonistes

des ions calcium) et inhibe l'influx transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. **Prescription et délivrance :**

Liste I. Collect. Remb. Séc. soc 65 % **NATRIXAM 1,5 mg/5 mg :** AMM 34009 275 975 2 7 (30 cp) : 9,98 € - AMM 34009 275 977 5 6 (90 cp) : 28,08 €.

NATRIXAM 1,5 mg/10 mg : AMM 34009 275 983 5 7 (30 cp) : 9,98 € - AMM 34009 275 985 8 6 (90 cp) : 28,08 € **CTJ :** 0,33 € (30 comprimés) et 0,31 €

(90 comprimés). **Info. Méd. :** Euthérapie - 35 rue de Verdun 92284 Suresnes Cedex - Tél. 01 55 72 60 00. **Titulaire/Exploitant :** Les Laboratoires Servier -

50, rue Carnot 92284 Suresnes Cedex. **AMM du 14/02/2014.** 14 NM 5003 FF V2

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



14 NM 5006 IF/07.2014/Misa n° 14.04/6666014/PM/009

LE DOSSIER

Syncope : actualités

Éditorial

Un symptôme inquiétant, une prise en charge exigeante...

Les syncopes représentent l'un des motifs les plus fréquents de présentation en service d'urgence et de consultation médicale. Il est en effet estimé que, au cours de sa vie, chaque sujet a une probabilité de l'ordre de 30 à 40 % de présenter une syncope. Globalement, un tiers de ces épisodes syncopaux donneront lieu à des soins médicaux. Par ailleurs, les syncopes sont connues pour affecter la qualité de vie, être responsables de traumatismes et, parfois, être annonciatrices d'événements graves mettant en jeu le pronostic vital.

L'optimisation de la prise en charge des syncopes passe par une meilleure connaissance de la physiopathologie, des causes potentielles et des différentes étiologies, ainsi que des diagnostics différentiels. Même si l'on oppose classiquement ces deux entités, de nombreuses intrications peuvent exister entre la pathologie comitiale et les syncopes. Des zones de recouvrement rendent difficile toute schématisation et suggèrent la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire qui ne doit pas rester confinée à une seule vision de spécialiste mais s'ouvrir à une approche transversale du patient.

La stratification du risque est un élément primordial de la prise en charge. Elle est à placer en amont de la démarche diagnostique chez tout patient présentant des syncopes. Il s'agit d'évaluer le risque de survenue d'un événement grave à court ou moyen terme. La plupart des scores en usage actuellement soulignent le fait que la survenue d'une évolution défavorable est associée à la présence d'anomalies électrocardiographiques, d'une cardiopathie ou de comorbidités sévères. Ces marqueurs de risque ont une importance capitale pour les professionnels prenant en charge les patients en première ligne, souvent dans le cadre de l'urgence. Ils servent de base à la prise de décision quant à la nécessité d'une hospitalisation ou de réalisation d'explorations complémentaires à court terme. Leur prise en considération systématique pourrait avoir un impact majeur sur la qualité des soins et sur les dépenses engagées.

Le caractère complexe et multidisciplinaire de la prise en charge des pertes de connaissance a conduit à proposer des chemins cliniques. Cet appel à une spécialisation et une standardisation de la démarche constitue probablement l'une des avancées les plus décisives dans le domaine. Les unités de syncope sont un lieu d'expertise dans lequel un personnel médical et paramédical dédié dispense des soins en accord avec les données de la science les plus récentes. Elles sont source d'une plus grande efficacité diagnostique et d'un meilleur rapport coût/efficacité. Ces unités, largement développées dans d'autres pays d'Europe se mettent actuellement en place en France et constitueront probablement l'un des enjeux essentiels de l'organisation des soins dans notre pays pour la prochaine décennie.

Dans ce dossier de *Réalités Cardiológicas*, ces points sont discutés en profondeur par des spécialistes pionniers du domaine.



→ **J.-C. DEHARO**
Service de Cardiologie-Rythmologie,
CHU La Timone, MARSEILLE

LE DOSSIER

Syncope : actualités

Syncope ou épilepsies : les formes frontières

RÉSUMÉ : Les syncopes et les crises épileptiques sont, avec les crises psychogènes, les principales causes de perte de connaissance. Les frontières entre ces phénomènes ne sont pas toujours simples.

D'une part, les syncopes s'accompagnent de signes neurologiques subjectifs et objectifs parfois trompeurs, comme les myoclonies. D'autre part, certaines crises épileptiques peuvent ressembler à des syncopes (notamment vagales) ou même entraîner une syncope par l'activation du système parasympathique central. Cette complexité potentielle des interactions cœur/cerveau doit être connue et est susceptible de faire l'objet de réunions multidisciplinaires dans les cas de diagnostic difficile.



→ L. VAUGIER, F. BARTOLOMEI

Service de Neurophysiologie clinique et Épileptologie, CHU de la Timone, MARSEILLE.

La perte de conscience (au sens de perte de vigilance) est un phénomène clinique fréquent (jusqu'à 5 % des motifs d'admission aux urgences) [1]. Les trois causes principales sont les syncopes, les crises épileptiques et les crises psychogènes regroupant les syncopes psychogènes et les crises non épileptiques psychogènes (CNEP). Les erreurs diagnostiques sont fréquentes, jusqu'à 25 % des premières crises ou perte de conscience.

Les crises épileptiques sont des troubles paroxystiques des rythmes cérébraux pouvant toucher une zone focale (crises partielles ou focales) ou plus diffuses (crises généralisées) du cortex cérébral.

La syncope est un phénomène d'interruption brutale et brève de la conscience avec perte du tonus musculaire secondaire à une hypoperfusion cérébrale globale et transitoire. Les causes de l'hypodébit peuvent être d'origine primitivement cardiaque ou induite par des modifications neurovégétatives (syncopes neurocardiogéniques dont la plus typique est la syncope vasovagale) [1]. La prévalence de l'épilepsie et des syncopes dans la population générale est très élevée, et le diagnostic différentiel entre les

deux est parfois difficile. C'est en particulier le cas chez le sujet âgé où l'incidence des crises d'épilepsie atteint 5 % de la population générale après 70 ans [2].

Les syncopes sont fréquemment comparées dans la littérature à des "imitatrices" de crises d'épilepsie, avec un diagnostic d'épilepsie posé à tort dans 20 % des cas [3]. La situation inverse, bien que réputée plus rare, est néanmoins une réalité des consultations spécialisées en épileptologie. Il est important en effet de ne pas méconnaître la sémiologie complexe de certaines crises partielles prenant l'aspect d'une syncope ou associées à celle-ci [4]. C'est en particulier vrai dans les crises du sujet âgé. La frontière entre syncope et crise d'épilepsie est parfois difficile à élucider, la physiopathologie est alors très intriquée au sein du système nerveux autonome [5]. Ainsi, les perturbations dysautonomiques prodromales d'une crise d'épilepsie peuvent être voisines de celle d'une syncope notamment vagale [6]. De plus, au cours de certains syndromes, des syncopes vagales indépendamment des crises peuvent survenir [5]. Enfin, une syncope peut être déclenchée par une crise épileptique, correspondant à la syncope ictale. Des modifications dysau-

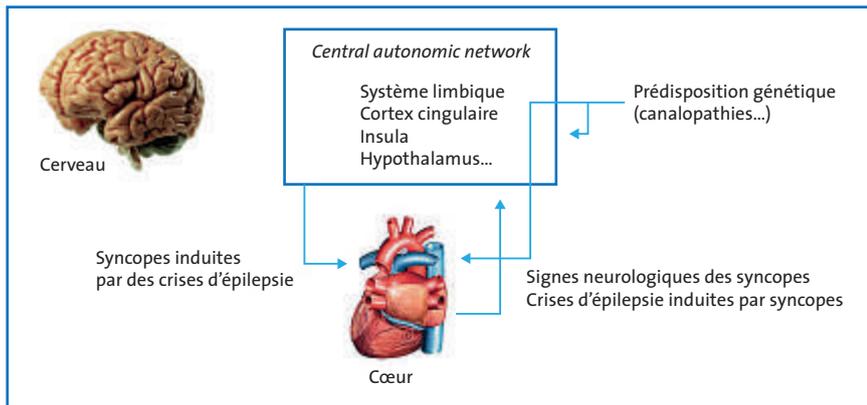


Fig. 1 : Schéma montrant les rapports entre syncopes et crises épileptiques. En particulier une atteinte de la *central autonomic network* (CAN) est à l'origine des réponses neurovégétatives des crises épileptiques qui peuvent comporter des syncopes.

tonomiques secondaires à une décharge corticale entraînent alors une bradycardie et asystolie responsables d'une hypoperfusion cérébrale avec syncope [7].

Le but de cet article est de mettre en place les éléments nécessaires à la compréhension des rapports complexes, souvent sous-estimés et ignorés, entre syncopes et crises épileptiques (**fig. 1**).

Physiopathologie

1. Système nerveux autonome : de la syncope à la crise comitiale

Le système nerveux autonome, en particulier le *central autonomic network* (CAN) [8], est la pierre angulaire de la physiopathologie des syncopes neurocardiogéniques (vasovagales) et de certains symptômes épileptiques. Le CAN regroupe les structures corticales (insula, cortex cingulaire, système limbique) et sous-corticales (notamment l'hypothalamus et les structures autonomiques du tronc cérébral) régulant le système nerveux autonome.

2. Syncopes neurocardiogéniques

Malgré la fréquence importante des syncopes vasovagales, leur physiopathologie reste mal connue [7]. Elles sont secon-

dares à une perturbation des mécanismes de contrôle de la perfusion cérébrale avec une activation du système nerveux autonome parasympathique médié par le nerf vague plus ou moins associé à un défaut de compensation orthosympathique, entraînant une vasodilatation et/ou une modification du rythme cardiaque avec chute tensionnelle et hypodébit cérébral. Chez ces patients présentant des syncopes récidivantes, l'origine périphérique ou centrale des altérations des mécanismes de contrôle lors de situations de stress ou de modifications du retour veineux – responsable de syncopes récidivantes – est difficile à déterminer. Au sein de ces patients, plusieurs *patterns* peuvent être individualisés [9] selon le type d'altérations des mécanismes de contrôle de la perfusion cérébrale.

Les barorécepteurs situés au niveau de la crosse de l'aorte, du sinus carotidien, de l'oreillette droite sont activés au-dessus de 60 mm de pression systolique, entraînant via les projections vers le noyau du tractus solitaire (NTS) bulbaire une inhibition des noyaux bulbaires sympathiques et une activation de noyaux parasympathiques ambigus (NA) et noyau dorsal du vague (NDV), permettant une modulation permanente du débit sanguin systémique. L'activité du NTS, NA et du NDV va également être modulée par l'hypothalamus et égale-

ment à l'étage cérébral par l'amygdale, l'insula et le cortex cingulaire antérieur. Au sein du réseau cortical impliqué dans le contrôle cardiovasculaire, le cortex insulaire a été particulièrement étudié avec une possible latéralisation du contrôle autonome [10]. Chez l'homme, la stimulation de l'insula du côté droit augmente la fréquence cardiaque et la PA, alors que la stimulation du côté gauche ne provoque qu'une bradycardie. Il apparaît donc possible que le cortex insulaire postérieur gauche soit impliqué, principalement dans l'intégration de l'activité parasympathique cardiaque. Le cortex insulaire postérieur droit serait impliqué dans la régulation sympathique à la fois vasculaire et cardiaque [10]. D'autres stimulations corticales ont pu avoir un effet syncopal, en particulier celles du système limbique chez le singe, bloqué par la vagotomie [11].

Ce réseau cortical impliquant l'amygdale, l'insula et le cortex frontal cingulaire est également très impliqué dans le contrôle des émotions. On retrouve également, chez des sujets prédisposés, des syncopes vasovagales déclenchées par des états émotionnels intenses. Il existe alors probablement une activation du système limbique au niveau du réseau amygdale/cortex cingulaire antérieur/insula qui va moduler les réponses efférentes du système parasympathique via les connexions entre le réseau cortical, l'hypothalamus, le noyau du tractus solitaire et le nerf vague [1]. Les connaissances actuelles sur la physiopathologie restent cependant limitées, et les mécanismes précis du déclenchement de ces syncopes sont inconnus. Chez l'homme, une altération centrale ou périphérique du réflexe médié par les barorécepteurs et une altération des réponses neurohormonales médiées par l'adénosine responsable d'une vasodilatation et/ou d'une bradycardie ont été retrouvées [9]. Ces modifications pourraient être liées à un polymorphisme génétique, mais l'origine exacte demeure mal élucidée.

LE DOSSIER

Syncope : actualités

3. Crises épileptiques et atteinte du CAN

Les crises épileptiques sont caractérisées par des modifications drastiques et transitoires des activités électriques cérébrales (mesurables sur l'EEG). Une crise focale naît sous la forme d'activités rythmiques de haute fréquence (> 15 Hz) dans une région corticale. Cependant, la crise est un phénomène dynamique qui a la propriété de se propager selon les voies de connexions anatomiques vers des régions corticales mais aussi sous-corticales, en particulier les structures impliquées dans le CAN. Cette atteinte du CAN sous l'effet d'une décharge épileptique explique probablement les bradycardies et syncopes centrales qui surviennent dans des crises partielles, notamment temporales. Elle est responsable de nombreux signes végétatifs accompagnant les crises d'épilepsie focales [8].

Les crises généralisées tonico-cloniques entraînent de fortes modifications autonomiques, décrites depuis longtemps. Dans certains cas, les crises focales se généralisent secondairement. La mort subite inattendu de l'épileptique (*sudden unexpected death of epileptic patient* [SUDEP]) est une des complications redoutables de ces crises qui se généralisent. Elle a une incidence de l'ordre de 1/100 patients/an, touchant surtout les patients épileptiques jeunes et résistants aux traitements. Leur physiopathologie est peu connue, mais elles sont dues à une défaillance cardiorespiratoire massive qui suit les crises avec généralisation [12].

4. Des canalopathies cardiaques aux canalopathies cérébrales

Les épilepsies génétiques sont en rapport avec des mutations de gènes codant pour des canaux ioniques expression cérébrale (canaux sodium ou potassiques). Elles représentent des syndromes de fréquence variable (fréquent pour les épilepsies généralisées idiopathiques, rares pour les syndromes comme le GEFS + ou le syndrome de Dravet). Il

est intéressant de faire le parallèle avec les syndromes génétiques s'accompagnant de troubles du rythme cardiaque, notamment le syndrome du QT long ou le syndrome de Brugada en rapport aussi avec des canalopathies cardiaques. Exceptionnellement, ont été rapportées des mutations qui peuvent affecter à la fois le cœur et le cerveau comme dans des mutations de la sous-unité bêta2 du canal sodium (SCN1B), qui peuvent être communes entre certaines formes de syndrome de Brugada et d'épilepsie avec crises fébriles plus (GEFS +) [13]. Cela a été aussi décrit dans certaines formes de syndromes du QT long et peut expliquer la cooccurrence de crises épileptiques et de syncopes chez ces patients [14].

Manifestations neurologiques des syncopes et diagnostic différentiel

L'une des difficultés diagnostiques des syncopes vagues est l'existence de symptômes neurologiques potentiellement trompeurs. Les syncopes sont caractérisées par des troubles de la vigilance, du tonus musculaire, des symptômes prodromiques et des manifestations neurologiques secondaires.

Ces symptômes ne sont pas spécifiques et peuvent s'observer bien sûr dans des crises de nature épileptique. Les difficultés de reconnaissance sont réelles et ont conduit certaines équipes à proposer des algorithmes décisionnels pour aider au diagnostic [15].

1. Auras épileptiques et signes précurseurs de syncopes

Aucun signe n'est spécifique de syncopes. Si une aura sensorielle est fréquente dans les syncopes vagues notamment, elles peuvent se rencontrer dans des crises épileptiques venant des régions polysensorielles comme le cortex pariétal ou la jonction pariéto-temporo-occipitale [5]. Il en va ainsi des sensations de vertiges, sensation de vue brouillée ou des signes végétatifs (chaleur, transpiration, nausées). Certaines auras sont, en revanche, beaucoup plus évocatrices de crises épileptiques (résumées dans le **tableau I**).

2. Signes objectifs

Une des manifestations les plus fréquentes des syncopes sont les myoclonies. Elles ont été étudiées en détail par Lempert *et al.* [16] qui ont déclenché

	Crise	Syncope
Aura	<ul style="list-style-type: none"> ● Émotionnelle (peur, anxiété...) ● Dysmnésique (déjà vu...) ● Gustative, olfactive ● Visuelle simple ou complexe ● Auditives ● Vertigineuse 	Possible (vertige, malaise, brouillage visuel)
Signes objectifs	<ul style="list-style-type: none"> ● Version, automatismes gestuels, verbaux, oro-alimentaires ● Phases tonique/cloniques marquées ● Cyanose ● Aphasie... 	<ul style="list-style-type: none"> ● Chute, modifications du tonus ● Brèves myoclonies asynchrones
Durée	1,5-2 min	< 1 min
Morsure de langue Perte d'urines	Possible	Rare
Récupération	<ul style="list-style-type: none"> ● Souvent progressive ● Déficit/confusion postcritique 	Rapide sans confusion
Stertor	+	-

TABLEAU I : Quelques caractéristiques sémiologiques des syncopes et des crises épileptiques.

des syncopes vagales chez des étudiants en médecine et ont filmé leurs manifestations. Des secousses myocloniques étaient présentes dans 90 % des cas, le plus souvent brèves, asymétriques et asynchrones. Des signes plus atypiques comme une déviation de la tête et des yeux, des modifications toniques asymétriques ont également été notés.

Les autres signes potentiellement importants pour le diagnostic différentiel sont indiqués dans le **tableau 1**. Le contexte de survenue est bien sûr primordial. À noter que les émotions sont à la fois un facteur possible de syncopes neurocardiogéniques et de crises épileptiques.

3. Évaluation EEG

L'EEG standard est le premier élément diagnostique à demander en cas de suspicion de crise épileptique. Il est à noter toutefois qu'un EEG standard normal est fréquent même en cas d'authentique épilepsie (50 % des cas environ), et ne saurait donc éliminer ce diagnostic. Un EEG de sommeil (sieste ou nuit) peut alors être indiqué, augmentant très largement la sensibilité diagnostique. L'imagerie cérébrale, notamment l'IRM, n'a pas d'indication urgente. Elle doit être discutée en fonction du contexte clinique.

Crises non épileptiques psychogènes (CNEP)

Les CNEP sont un diagnostic différentiel majeur pour les équipes s'occupant de malaises et d'épileptologie, souvent méconnu et hélas souvent mal pris en charge du fait de l'absence de structures spécifiquement dédiées [17]. Les CNEP sont des manifestations neurologiques transitoires, dominées en général par les troubles de la conscience et associées à des manifestations motrices pouvant être prises pour des crises épileptiques généralisées (secousses, "convulsions", révolutions oculaire, agitation motrice...). Il en existe plu-

sieurs types sémiologiques. Dans certains cas, la perte de conscience est isolée, ces formes pseudo-syncopales pouvant faire porter à tort un diagnostic de syncope. Il peut être utile, dans ces cas, de pratiquer une vidéo EEG couplé au *tilt test* [18].

Ces manifestations se voient surtout chez les jeunes femmes, et correspondent le plus souvent à des troubles conversifs s'intégrant dans des contextes psychopathologiques variables [17]. Le diagnostic repose sur la vidéo EEG et souvent un déclenchement par la suggestion. La prise en charge de ces patients est difficile, se faisant à travers des consultations conjointes épiléptologue/psychiatre.

Intrications crises épileptiques et syncopes

1. Crises épileptiques déclenchées par une syncope

Cette situation est rare mais possible. L'anoxie provoquée par la syncope peut

déclencher des crises épileptiques. Cela a surtout été documenté chez l'enfant [19].

2. Syncopes survenant au cours de crises focales

L'enregistrement vidéo EEG avec *monitoring* ECG permet de définir des syncopes survenant au cours d'une crise comitiale. La syncope ictale survient à la suite d'une bradycardie ou asystolie avec arrêt sinusal déclenché par une crise d'épilepsie focale (**fig. 2**). L'asystolie ictale ou la bradycardie ictale, plus ou moins suivie d'une syncope, est un signe dysautonomique dont la fréquence est assez rare mais non négligeable. Plusieurs séries de vidéo EEG retrouvent une incidence variant entre 0,27 % à 1 % [20]. Cette fréquence est probablement sous-estimée.

Ainsi, au cours d'une étude prospective, 20 patients avec épilepsie pharmacorésistante ont été enregistrés en continu sur 18 mois avec un ECG implantable [7]. Un tiers des patients de cette étude ont présenté des crises avec bradycardie. Cette cause de syncope peut être

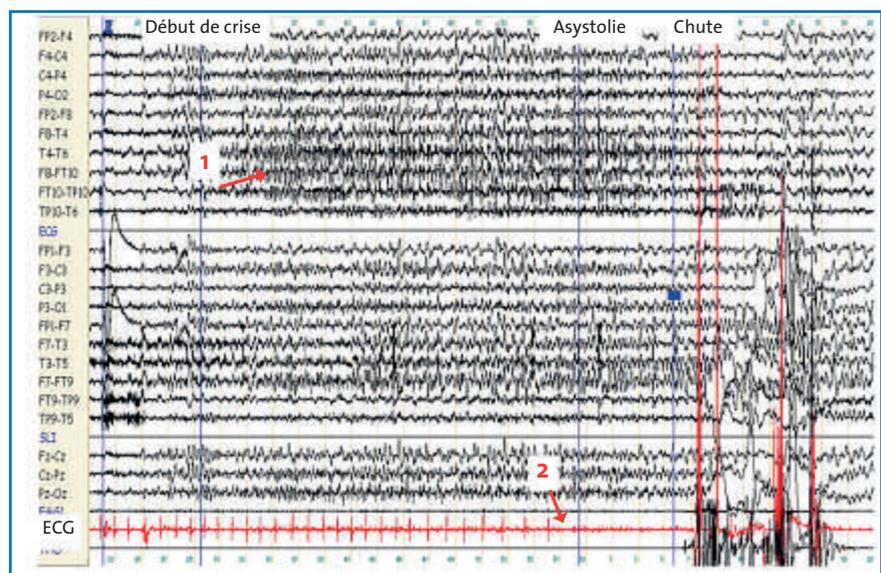


FIG. 2 : Enregistrement vidéo EEG avec une dérivation ECG. Asystolie ictale associée à une perte de connaissance. La crise débute sur les dérivations temporales droites (1). L'asystolie survient après 32 secondes (2) et est suivie d'une syncope.

LE DOSSIER

Syncope : actualités

parfois retrouvée chez des patients présentant des syncopes récidivantes sans étiologie définie. Kouakam *et al.* rapportent ainsi une série de 10 patients explorés par vidéo EEG où une asystolie ictale avec syncope a été identifiée. Cette série correspond à 0,2 % de 4500 patients explorés pour syncopes récidivantes [21]. L'asystolie ictale est symptomatique dans 80 % des cas [20]. Ces syncopes ictales doivent être suspectées sur la survenue de signes évocateurs de syncopes après le début d'une crise le plus souvent temporale. En particulier une chute avec perte de connaissance brutale au cours de crises partielles complexes doit faire suspecter ce diagnostic. L'analyse vidéo EEG comportant une dérivation ECG permet de définir des corrélations temporelles [20].

La décharge électrique cérébrale précède toujours la bradycardie survenant généralement 32 secondes après en moyenne. Elle est fréquemment suivie d'une pause sinusale avec asystolie (*fig. 2*). La décharge ictale peut continuer ou être interrompue par la répercussion électrique du bas débit avec un ralentissement de l'activité électrique, associé cliniquement à la phase atonique. Cette phase peut être marquée comme pour les syncopes vagales par l'apparition de myoclonies, ne devant pas être confondues avec une généralisation secondaire. La survenue de syncope ictale a été identifiée principalement (mais pas exclusivement) au cours des crises temporales sans prédominance de côté [7].

La prise en charge de ces épisodes passe par le contrôle des crises, avec optimisation du traitement médicamenteux antiépileptique. Les patients pharmacorésistants nécessitent alors une évaluation à visée chirurgicale afin de permettre un contrôle des crises. Lorsque cela n'est pas possible, la mise en place d'un *pace-maker* peut être une alternative dont l'efficacité a été suggérée sur des séries encore limitées de patients [22].

Conclusion

Une collaboration étroite entre cardiologues et neurologues est nécessaire pour mieux comprendre les mécanismes sous-tendant les pertes de connaissance et mieux explorer ces patients. L'incidence des crises d'épilepsie est souvent sous-estimée dans la population générale, voire au sein de la communauté médicale. L'interrogatoire détaillé de ces patients et de leur entourage reste primordial pour orienter l'origine étiologique et rechercher des causes neurologiques et épileptiques, en particulier chez les patients présentant des pertes de connaissances répétées sans causes cardiaques retrouvées. Ce bilan neurologique approfondi est alors réalisé par un neurologue entraîné à l'exploration des pertes de connaissance et des crises d'épilepsies (épileptologue). Enfin, des réunions interdisciplinaires (rythmologie cardiaque et rythmologie cérébrale) peuvent être justifiées dans les cas les plus compliqués.

Bibliographie

1. VAN DIJK JG, WIELING W. Pathophysiological basis of syncope and neurological conditions that mimic syncope. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 2013;55:345-356.
2. LOISEAU J, LOISEAU P, GUYOT M *et al.* Survey of seizure disorders in the French southwest. I. Incidence of epileptic syndromes. *Epilepsia*, 1990;31:391-396.
3. RANGEL I, FREITAS J, CORREIA AS *et al.* The usefulness of the head-up tilt test in patients with suspected epilepsy. *Seizure: the journal of the British Epilepsy Association*, 2014;23:367-370.
4. SMITH PE. Epilepsy: mimics, borderland and chameleons. *Practical Neurology*, 2012;12:299-307.
5. HEWETT R, BARTOLOMEI F. Epilepsy and the cortical vestibular system: tales of dizziness and recent concepts. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 2013;7:73.
6. TATA G, GUVELI BT, DORTCAN N *et al.* Panayiotopoulos syndrome and symptomatic occipital lobe epilepsy of childhood: a clinical and EEG study. *Epileptic disorders: international epilepsy journal with videotape*, 2014;16:197-202.
7. RUGG-GUNN FJ, SIMISTER RJ, SQUIRRELL M *et al.* Cardiac arrhythmias in focal epilepsy: a prospective long-term study. *Lancet*, 2004;364:2212-2219.
8. BAUMGARTNER C, LURGER S, LEUTMEZER F. Autonomic symptoms during epileptic

seizures. *Epileptic disorders: international epilepsy journal with videotape*, 2001; 3:103-116.

9. JOULIA F, COULANGE M, DESPLANTES A *et al.* Purinergic profile of fainting divers is different from patients with vasovagal syncope. *International Journal of Cardiology*, 2014;174:741-743.
10. OPPENHEIMER SM, GELB A, GIRVIN JP *et al.* Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology*, 1992; 42:1727-1732.
11. REIS DJ, OLIPHANT MC. Bradycardia and Tachycardia Following Electrical Stimulation of the Amygdaloid Region in Monkey. *Journal of Neurophysiology*, 1964;27:893-912.
12. RYVLIN P, NASHEF L, LHATOO SD *et al.* Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurology*, 2013;12:966-977.
13. WATANABE H, KOOPMANN TT, LE SCOUARNEC S *et al.* Sodium channel beta1 subunit mutations associated with Brugada syndrome and cardiac conduction disease in humans. *Journal of Clinical Investigation*, 2008;118:2260-2268.
14. JOHNSON JN, HOFMAN N, HAGLUND CM *et al.* Identification of a possible pathogenic link between congenital long QT syndrome and epilepsy. *Neurology*, 2009; 72:224-231.
15. SHELDON R, ROSE S, CONNOLLY S *et al.* Diagnostic criteria for vasovagal syncope based on a quantitative history. *European Heart Journal*, 2006;27:344-350.
16. LEMPERT T, BAUER M, SCHMIDT D. Syncope: a videometric analysis of 56 episodes of transient cerebral hypoxia. *Annals of Neurology*, 1994;36:233-237.
17. REUBER M, ELGER CE. Psychogenic non-epileptic seizures: review and update. *Epilepsy & behavior: E&B*, 2003;4:205-216.
18. TANNEMAAT MR, VAN NIEKERK J, REIJNTJES RH *et al.* The semiology of tilt-induced psychogenic pseudosyncope. *Neurology*, 2013;81:752-758.
19. BATTAGLIA A, GUERRINI R, GASTAUT H. Epileptic seizures induced by syncopal attacks. *J Epilepsy*, 1989;2:137-145.
20. NGUYEN-MICHEL VH, ADAM C, DINKELACKER V *et al.* Characterization of seizure-induced syncopes: EEG, ECG, and clinical features. *Epilepsia*, 2014;55:146-155.
21. KOUAKAM C, LACROIX D, KLUG D *et al.* Determinants of malignant vasovagal syncopes with asystole disclosed by the tilting test and therapeutic implications. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, 1997;46:135-143.
22. MOSELEY BD, GHEARING GR, MUNGER TM *et al.* The treatment of ictal asystole with cardiac pacing. *Epilepsia*, 2011;52:e16-19.

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

LE DOSSIER

Syncope : actualités

Les scores pronostiques après une syncope : quels patients hospitaliser ?

RÉSUMÉ : Devant la fréquence et l'hétérogénéité des causes de syncopes, il est important de définir des marqueurs de mauvais pronostic devant conduire à une évaluation rapide des patients en hospitalisation, idéalement dans une unité de syncope.

La stratification du risque doit être précoce, basée sur les *guidelines* ESC, et peut être facilitée par l'usage de scores pronostics. Parmi les éléments primordiaux de stratification du risque retrouvés dans les scores, on retrouve quasi systématiquement les anomalies ECG et la présence d'une cardiopathie.



→ P. JACON, P. DEFAYE
Hôpital Albert-Michallon,
CHU GRENOBLE.

La syncope se définit par une perte de connaissance brutale avec perte du tonus postural liée à un bas débit cérébral, sans prodrome, de durée courte, avec reprise de conscience rapide. Une fois le diagnostic posé, l'objectif principal de la prise en charge est la stratification du risque, afin d'évaluer en urgence les patients présentant un risque d'événements sévères, tout en limitant les hospitalisations coûteuses et inutiles. En dehors des critères classiques proposés par les *guidelines* ESC [1], plusieurs scores pronostiques ont été élaborés pour permettre un dépistage rapide des patients nécessitant une évaluation intensive.

Les scores : pour quoi faire ?

La syncope est un symptôme fréquent, sa prévalence est de l'ordre de 30 % dans la population générale [2]. Elle représente 1 à 6 % des consultations médicales et plus de 3 % des admissions en service d'urgence. Aux États-Unis, 30 à 40 % des patients se présentant en service d'urgence pour syncope sont admis en

hospitalisation, soit un coût annuel de 2,4 millions selon les données Medicare.

Le pronostic de la syncope va être extrêmement variable en fonction de la cause. Dans la cohorte de Framingham [3], parmi les étiologies retenues, on retrouve dans 9,4 % une origine cardiovasculaire et dans 21 % une cause vasovagale, la syncope restant de cause indéterminée dans 36 % des cas. Les syncopes d'origine cardiovasculaire sont associées à un pronostic péjoratif, alors que les patients souffrant de syncopes d'origine non cardiovasculaire auraient un pronostic proche de celui de la population générale (**fig. 1**).

Les études pronostiques réalisées sur la syncope aux urgences montrent que les événements surviennent souvent très précocement après la première évaluation, souvent dans les 48 premières heures. Les taux d'événements graves survenant dans les 7 à 31 jours suivant l'admission peuvent varier entre 7 et 23 % selon les études. Devant ces constatations, il semble important de déterminer, lors du premier examen

LE DOSSIER

Syncope : actualités

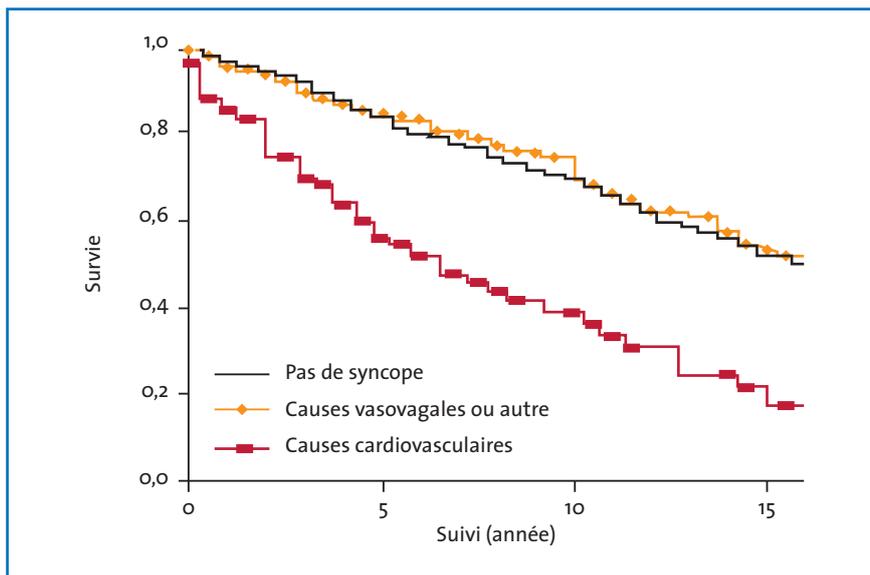


FIG. 1 : Courbes de survie des patients ayant présenté une syncope dans la cohorte Framingham. D'après [2].

mens complémentaires les plus pertinents pour la prise en charge. Cette prise en charge orientée en unité de syncope ("syncope unit") permet d'améliorer la rentabilité diagnostique tout en limitant les surcoûts liés aux hospitalisations prolongées et examens complémentaires inutiles.

La stratification du risque dans les recommandations

Pour aider le praticien dans la décision clinique pour la prise en charge du patient ayant présenté une syncope, les recommandations 2009 de la société européenne de cardiologie (ESC) pour la prise en charge des syncopes proposent une liste de critères imposant une évaluation intensive (**tableau I**).

au cabinet ou aux urgences, la gravité potentielle pour l'orientation des patients présentant une syncope.

L'objectif d'une stratification du risque rapide va être de définir les patients "à risque" nécessitant une évaluation

intensive (**fig. 2**), avec le score le plus simple et reproductible possible (et dans l'idéal pouvant être utilisable par n'importe quel médecin). Plus qu'une hospitalisation, il s'agit de guider les patients vers une unité permettant la réalisation rapide et orientée des exa-

Ces critères sont proposés par le consensus d'experts de l'ESC en adéquation avec les données de la littérature, mais leur valeur prédictive n'a pas été évaluée dans sa globalité. Leur utilisation simplifiée sous forme de logiciel est proposée dans l'étude EGSYS-2

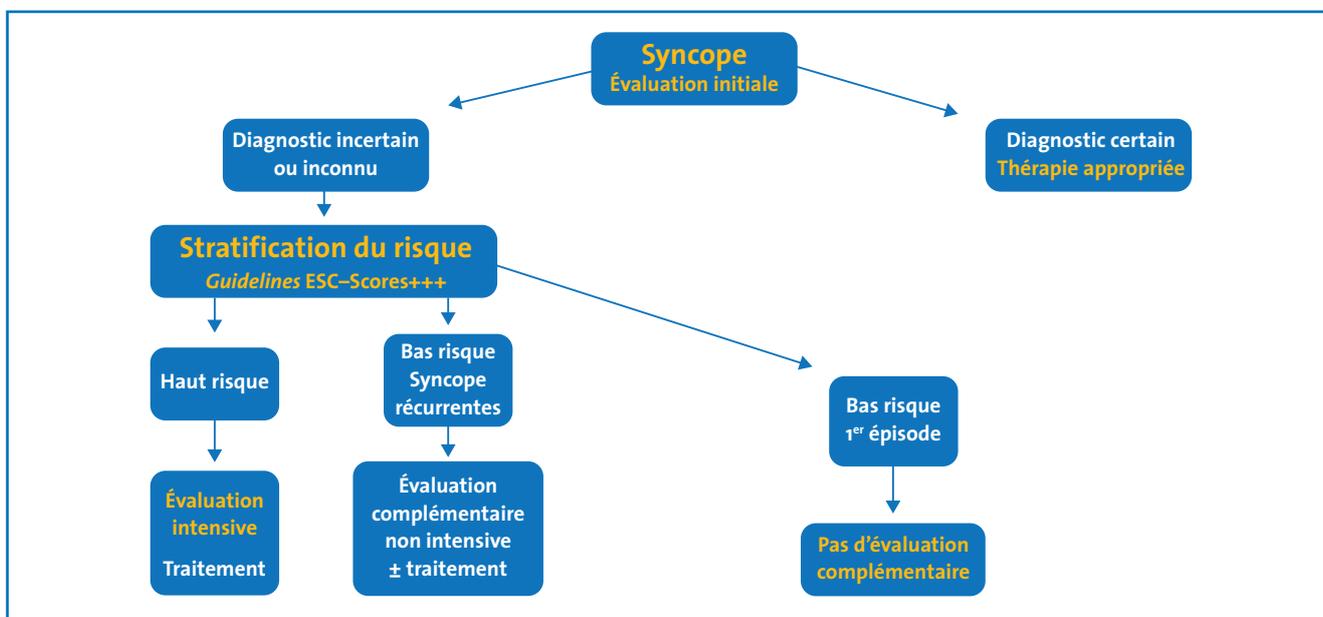


FIG. 2 : Organigramme de prise en charge des syncopes. Adapté d'après guidelines ESC 2009 [1].

Atteinte cardiaque sévère ou coronaropathie

(insuffisance cardiaque, FEVG basse ou ATCD d'IDM)

Arguments cliniques ou ECG pour une syncope d'origine rythmique

- Syncope à l'exercice ou en position allongée
- Syncope associée à des palpitations
- Histoire familiale de mort subite
- TVNS
- Bloc bifasciculaire (BBG ou BBD + HBAG ou HBPG) ou autre trouble de conduction intraventriculaire avec QRS > 120 ms
- Bradycardie sinusale inappropriée (<50/min) ou *block* sino-atrial en l'absence de traitement chronotrope négatif ou de surentraînement
- Préexcitation ventriculaire
- QT long ou QT court
- Aspect de BBD avec sus-ST V1-V3 (aspect évocateur de Brugada)
- Ondes T négatives en précordial droit, onde epsilon, évocateurs de DAVD

Comorbidités importantes

- Anémie sévère
- Troubles métaboliques

score San Francisco [5], score ROSE [6], score Boston [7], score STePS [8]. Les marqueurs de risque à court terme communs à la plupart de ces études et à considérer comme nécessitant une hospitalisation quasi systématique sont : 1 : symptômes évoquant un syndrome coronarien aigu ; 2 : antécédent ou symptômes d'insuffisance cardiaque ; 3 : cardiopathie ; 4 : ECG anormal ; 5 : anémie ; 6 : instabilité hémodynamique.

>>> Évaluation du risque à long terme (événements à 1 an) : étude de Martin *et al.* [9], STePS [8], OESIL [10], EGSYS [11]. Là encore, les antécédents cardiovasculaires et les anomalies ECG sont les éléments retrouvés le plus fréquemment associés à un pronostic péjoratif.

Les paramètres les plus fréquemment rencontrés dans ces scores rejoignent les propositions des recommandations puisqu'on retrouve l'électrocardiogramme anormal et les antécédents de cardiopathie. Cependant, une grande hétérogénéité de définition apparaît dans leur définition selon les différents scores (par exemple pour le score San Francisco, un ECG anormal correspondait à un changement de rythme ou un rythme non sinusal). Il est certainement plus simple de considérer les critères ECG ESC comme les critères ECG pertinents pour la stratification.

Les antécédents de maladie cardiaque sont également un élément majeur dans ces scores qui orientent vers une origine cardiovasculaire. Dans l'étude d'Alboni publiée en 2001 [12], ce critère isolé paraît discriminant pour la stratification du risque : l'absence de cardiopathie permet d'éliminer une origine cardiovasculaire dans 97 % des cas, et la présence d'une cardiopathie est un facteur prédictif indépendant fort de

TABLEAU I : Stratification du risque selon les recommandations ESC 2009 : Critères de gravité imposant une hospitalisation ou une évaluation intensive.

[4]. Dans une étude non randomisée comparant son usage à une démarche conventionnelle, ce type d'outil permet d'améliorer la rentabilité diagnostique, diminue les hospitalisations et la durée des séjours hospitaliers et améliore les coûts par patient.

Les scores pronostiques

Plusieurs scores simples ont été établis et validés pour la stratification du risque. La plupart ont été proposés avant la publication des recommandations 2009 et sont décrits dans celles-ci. L'intérêt de ces scores se veut pronostique, il est donc nécessaire que le diagnostic positif de syncope soit bien défini avant leur utilisation. Leur objectif est donc d'obtenir un outil simple de bonne valeur prédictive négative afin de ne pas laisser passer une syncope potentiellement grave, tout en étant suffisamment sélectif pour éviter la réalisation d'examen complémentaires inutiles.

Un résumé des principales caractéristiques de ces scores est proposé dans le **tableau II**. Tous ont leurs avantages et leurs faiblesses, en l'occurrence, tous n'ont pas fait l'objet d'un cursus de validation complet (études de dérivation, de validation interne puis de validation externe). Il faut noter également que ces scores ont été étudiés essentiellement pour le dépistage en service d'urgence, leur utilisation au cabinet n'est donc pas toujours adaptée (avec l'usage de paramètres biologiques pour certains scores). Pourtant, tout leur intérêt réside dans une utilisation très précoce, avant la réalisation d'explorations paracliniques. Cette stratification se veut donc essentiellement clinique, associée à l'analyse de l'électrocardiogramme.

Ces scores de stratification du risque peuvent être globalement classés en deux catégories en fonction de leur objectif :

>>> Évaluation du risque à court terme (événements au cours du premier mois) :

LE DOSSIER

Syncope : actualités

N	Année	Etude	Variables	Score	Objectif	Résultats	Points forts	Points faibles
1	1997	Martin <i>et al.</i>	<ul style="list-style-type: none"> • ECG anormal • ATCD d'arythmie ventriculaire • ATCD d'insuffisance cardiaque • âge > 75 ans 	0 à 4 (1 pt pour chaque item)	Décès et arythmies à 1 an	4,4 % score 0 57,6 % score 3 à 4	Une des premières études	Évaluation uniquement à long terme Non validée
2	2002	OESIL	<ul style="list-style-type: none"> • ECG anormal • ATCD cardiovasculaire • absence de prodromes • âge > 65 ans 	0 à 4 (1 pt pour chaque item)	Décès à 1 an	0 % score 0 0,6 % score 1 14 % score 2 29 % score 3 53 % score 4	Validation externe pour événements après 6 mois	Évaluation uniquement à long terme Performances modestes > 6 mois
3	2004	San Francisco Syncope Rule	<ul style="list-style-type: none"> • ECG anormal • ATCD d'insuffisance cardiaque • dyspnée • hémocrite < 30 % • Tas < 90 mmHg 	Risque si ≥ 1	Événements à 7 jours	Sensibilité 98 % Spécificité 56 %	Premier score sur l'évaluation à court terme La plus largement validée	Grandes variations dans les performances Variables ECG trop floues Inclusion événements non sévères
4	2007	Boston Syncope Rule	Compilation de 25 variables	Risque si ≥ 1	Événements sévères à 30 jours	Sensibilité 97 % Spécificité 62 %	Grande liste de variables	Pas de validation externe Peu pratique
5	2008	STePS	<ul style="list-style-type: none"> • ECG anormal • absence de prodromes • traumatisme • sexe masculin 	Risque si ≥ 1	Événements sévères à 10 jours et 1 an	Valeur prédictive positive 11-14 %	S'intéresse au rôle des admissions hospitalières	Réadmission considérée comme un événement Pas de validation
6	2008	EGSYS	<ul style="list-style-type: none"> • palpitations avant syncope (+4) • ECG anormal/cardiopathie (+3) • syncope d'effort (+3) • syncope en position allongée (+2) • prodromes dysautonomiques (-1) 	Addition des items	Probabilité de syncope cardiaque Décès à 2 ans	2 % score < 3 13 % score 3 33 % score 4 77 % score > 4 2 % score < 3 21 % score ≥ 3	Première étude avec incorporation de variables	Non généralisable (nécessité d'un avis d'expert syncope) Sensibilité 92 % en validation interne, pas de solide validation externe
7	2010	ROSE	<ul style="list-style-type: none"> • BNP > 300 pg/mL • bradycardie < 50 • hémocult+ • HB < 90 g/L • douleur thoracique associée • onde Q ECG (sauf DIII) • SaO₂ < 94 % air ambiant 	Risque si ≥ 1	Événements sévères à 30 jours	Sensibilité 87 % Spécificité 66 %	Première étude utilisant le BNP	Nécessité dosage du BNP Sensibilité moyenne

ATCD = antécédent ; OESIL = *Osservatorio Epidemiologico sulla Sincope nel Lazio* ; STePS = *Short-Term Prognosis of Syncope* ; EGSYS = *Evaluation of Guidelines in Syncope Study* ; ROSE = *Risk Stratification of Syncope in the Emergency Department*.

TABLEAU II : Principaux scores de stratification du risque dans la syncope.

syncope cardiaque avec une sensibilité de 95 % et une spécificité de 45 %.

Quelles limites pour les scores de stratification des syncopes ?

Plusieurs travaux récents remettent en cause l'utilité des scores pour réduire les

hospitalisations et les coûts tout en admettant leur valeur pronostique. Ces scores n'ont pas fait l'objet d'une comparaison entre eux, et la plupart sont validés par des travaux monocentriques. Il est difficile de définir quelle est la meilleure règle pour la pratique clinique. La méta-analyse récente de Costantino [13], comparant trois de ces grands scores (San Francisco, OESYL, EGSYS) au jugement du clini-

cienn, tend à démontrer que ces scores ne sont pas supérieurs au jugement clinique pour la prédiction d'événements à court terme (10 jours et 30 jours). Cependant, la disparité des méthodes de validation des scores, notamment en termes d'objectif, rend difficile toute comparaison directe des scores entre eux et avec le jugement du praticien. De nouveaux travaux restent en cours pour rechercher des outils de triage

LE DOSSIER

Syncope : actualités

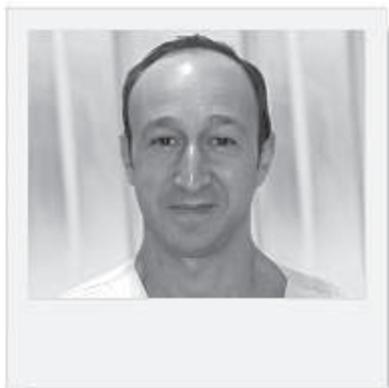
Une unité de syncope en France : dans quelles conditions ?

RÉSUMÉ : La prise en charge de la syncope représente un véritable enjeu de santé publique. En effet, la syncope est un symptôme qui survient fréquemment : 3 à 5 % des consultations aux urgences et 1 à 3 % des hospitalisations. Environ 35 % des patients vont également présenter des récurrences sur une période de suivi de 3 ans.

Les hospitalisations représentent environ 70 % des coûts d'évaluation de la syncope. Le plus souvent, l'évaluation et le traitement de la syncope sont peu méthodiques et non hiérarchisés.

Il apparaît ainsi nécessaire de développer une démarche structurée et cohérente, délivrée dans une unité centralisée, ou par l'intermédiaire d'une organisation multidisciplinaire transversale, afin d'assurer un service de qualité : ainsi est née l'unité de syncope.

La création de ces structures répond à un besoin local. Leur mise en place ne nécessitera pas de moyens financiers importants, mais une réflexion, une réorganisation et une forte implication de la communauté médicale avec une coopération privilégiée et éclairée entre les différentes spécialités.



→ S. BOVEDA
Clinique Pasteur, TOULOUSE.

La syncope : une problématique quotidienne

La prise en charge de la syncope représente un véritable enjeu de santé publique. En effet, la syncope est un symptôme qui survient fréquemment, représentant 3 à 5 % des consultations aux urgences et 1 à 3 % des hospitalisations [1-3]. Par ailleurs, près de 35 % des patients vont présenter des récurrences sur une période de suivi de 3 ans [4, 5].

Ces syncopes récurrentes sont associées à un mauvais statut fonctionnel, avec des répercussions notamment sur l'activité professionnelle : les syncopes vagues fréquentes peuvent par exemple être responsables d'un absentéisme répété, pouvant aller jusqu'à l'incapacité et la perte d'un emploi. Il est également important d'identifier les causes cardiaques de syncope parce qu'il existe des traitements efficaces permettant de réduire le risque de récurrence et de décès.

Les patients présentant des syncopes sont souvent hospitalisés et subissent des investigations répétées et onéreuses, beaucoup d'entre elles n'apportant pas le diagnostic définitif [6]. La décision d'hospitaliser un patient doit avoir deux objectifs : le diagnostic et le traitement. Lorsque l'étiologie de la syncope reste inconnue après une évaluation initiale, une stratification du risque peut être utilisée pour décider ou non d'une hospitalisation. Ainsi, la décision d'hospitaliser dépend du pronostic de l'affection sous-jacente et des traitements à proposer. En dehors de ces deux cas, l'évaluation d'une syncope se fera le plus souvent en ambulatoire.

Coordonner l'évaluation : une nécessité

Les hospitalisations à elles seules représentent 74 % des coûts d'évaluation de la syncope [7]. La durée de séjour des

admissions pour prise en charge de syncope varie de 5 à 17 jours, ce qui met en évidence la diversité des stratégies et des investigations complémentaires utilisées... Le plus souvent, l'évaluation et le traitement de la syncope sont peu méthodiques et non hiérarchisés [7, 8, 9-11]. Certains auteurs ont évalué l'impact de l'introduction de protocoles hospitaliers [8, 11]. Ces études ont montré qu'il était possible d'améliorer les taux diagnostiques et l'utilisation d'investigations complémentaires appropriées. Cependant, un nombre important d'examen complémentaires et d'admissions inutiles à l'hôpital se produisent encore.

Par conséquent, pour optimiser et faciliter l'exécution des recommandations élaborées par les sociétés savantes, il est souhaitable que des unités de syncope (US) se mettent en place. Le groupe de travail sur la syncope de la Société européenne de Cardiologie propose de développer une démarche clinique structurée et cohérente, délivrée soit dans une structure centralisée, soit dans une structure multidisciplinaire transversale, afin d'assurer un service de qualité.

Ainsi, la syncope étant un symptôme fréquent, il est nécessaire de développer des stratégies locales prenant en charge ces patients et intégrant les caractéristiques suivantes :

- l'offre de soins devra optimiser les ressources et les compétences tout en assurant la mise en place et le respect des recommandations publiées ;
- les modèles varieront d'une structure d'unité de syncope sur site unique à une pratique plus transversale où plusieurs spécialités participeront à la prise en charge de la syncope ;
- le patient pourra être adressé directement par le médecin traitant, le cardiologue, par le SAMU/SMUR, par un service d'urgences ou de court séjour ;
- la prise en charge initiale permettra de déterminer les ressources et les compétences complémentaires nécessaires à une investigation plus approfondie ;

– des échanges réguliers entre tous les acteurs (patients, médecins référents, spécialistes, infirmières, services administratifs, structures sanitaires...) devront faciliter la compréhension et l'efficacité des stratégies de prise en charge proposées, ainsi que l'optimisation de l'US qui doit être considérée comme une structure évolutive.

Plusieurs approches, une même philosophie

Les premières US se sont développées en Italie et au Royaume-Uni. Certains groupes ont adopté une approche multidisciplinaire ambulatoire des patients adressés pour syncope. Ces centres ont démontré une diminution significative du nombre d'hospitalisations pour syncope dans leurs établissements par rapport aux hôpitaux similaires non pourvus de ce type de structure. Cela s'est traduit par une économie significative des dépenses hospitalières, attribuée à une diminution des taux de réadmissions, un accès rapide et privilégié aux structures de jour et une diminution de la morbidité grâce à des stratégies thérapeutiques efficaces et ciblées [7].

D'autres modèles correspondent à une unité fonctionnelle à l'intérieur même du service de cardiologie, avec du personnel médical et paramédical dédié [12]. Les patients fréquentant cette US ont un accès privilégié à toutes les autres structures et investigations complémentaires. L'orientation vers cette unité se fera à partir du service d'urgences, ou directement par des médecins généralistes ou spécialistes ayant examiné le patient en première intention. Ce modèle améliore considérablement la prise en charge globale de la syncope par rapport aux hôpitaux similaires ne comportant pas une telle structure [12]. Il réduit le nombre d'explorations inutiles tout en augmentant le rendement diagnostique des examens : par exemple, chez 66 % des patients, moins de deux

examens ont été nécessaires pour établir le diagnostic étiologique d'une syncope précédemment inexplicite [13].

La combinaison des compétences professionnelles est indispensable ; ainsi, l'expérience et la collaboration dans des disciplines telles que la cardiologie, la neurologie, la médecine d'urgence, la gériatrie et la psychiatrie sont pertinentes. Le personnel médical et paramédical devra participer à temps plein à la prise en charge de l'US, et il sera familier avec les recommandations les plus récentes sur la syncope.

L'équipement nécessaire d'une US comprend un électrocardiographe, un matériel pour la surveillance continue par *monitoring* de la pression artérielle et du rythme cardiaque, une table pour la réalisation de tests d'inclinaison, la possibilité d'implanter des enregistreurs d'événements externes et implantables, des appareils pour la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) et des Holters ECG de 24 heures. L'US aura aussi un accès facilité à l'échocardiographie, aux explorations électrophysiologiques, aux épreuves d'effort, à l'IRM/scanner cardiaque et cérébral ainsi qu'à l'électroencéphalographie.

Par ailleurs, des locaux dédiés à l'évaluation en ambulatoire sont absolument nécessaires. Les patients devront bénéficier d'un accès privilégié à l'hospitalisation et à tout traitement éventuel de la syncope, tel que l'implantation d'un stimulateur, d'un défibrillateur, une ablation endocavitaire, etc.

Principes généraux d'organisation

La grande majorité des patients souffrant de syncope peuvent être examinés et pris en charge à titre ambulatoire. L'un des objectifs importants d'une US est de réduire le nombre d'hospitalisations en offrant d'emblée au patient un chemine-

LE DOSSIER

Syncope : actualités

ment d'évaluation bien défini, rapide et pertinent, en accord avec les recommandations des sociétés savantes.

L'US dans un centre de référence doit ainsi baser son organisation sur les dernières recommandations pour la prise en charge (diagnostic et traitement) de la syncope, publiées par la Société européenne de Cardiologie (mise à jour en 2009) [14] qui font autorité à l'heure actuelle en France et en Europe.

La stratégie diagnostique sera fondée sur l'évaluation initiale. Le point de départ de l'évaluation d'une syncope est un interrogatoire minutieux et un examen clinique comprenant la recherche d'une hypotension orthostatique. Chez la plupart des jeunes patients sans cardiopathie sous-jacente, sans antécédent familial de cardiopathie, un diagnostic de syncope réflexe peut être posé sans autre exploration. Un ECG 12 dérivations doit également faire partie de l'évaluation générale des patients.

En accord avec ces recommandations, la création d'une US pourra se faire en s'adaptant au plus près à la structure déjà existante dans la plupart des départements de cardiologie français (**fig. 1**).

Conclusion

Les études suggèrent toutes, une amélioration en termes de rendement diagnostique, lorsque la prise en charge de la syncope a lieu dans une unité spécialisée et lorsqu'elle respecte les recommandations des sociétés savantes.

L'US sera bénéfique pour le patient : il pourra être exploré rapidement et le plus souvent à titre ambulatoire, avec une meilleure chance d'avoir un diagnostic précis et un traitement approprié en raison d'une approche multidisciplinaire et du strict respect des recommandations.

L'US sera bénéfique pour les structures de soin et les équipes médicales : la prise

en charge des patients ne nécessitera généralement pas d'hospitalisation, elle sera optimisée, résultant en un gain de temps, de capacités d'hospitalisation et d'efficacité.

L'US sera aussi bénéfique en termes de coût/efficacité : l'économie en journées d'hospitalisation et explorations inutiles a été démontrée par toutes les études basées sur ce type de prise en charge des patients souffrant de syncope. Par ailleurs, l'efficacité et la qualité de l'évaluation et du traitement sont garanties par le respect des recommandations des sociétés savantes qui régissent le fonctionnement de ces unités.

La création de ces structures répond à un besoin local. Leur mise en place ne nécessitera pas de moyens financiers importants, mais une réflexion, une réorganisation et une forte implication de la communauté médicale avec une coopération privilégiée et éclairée entre les différentes spécialités.

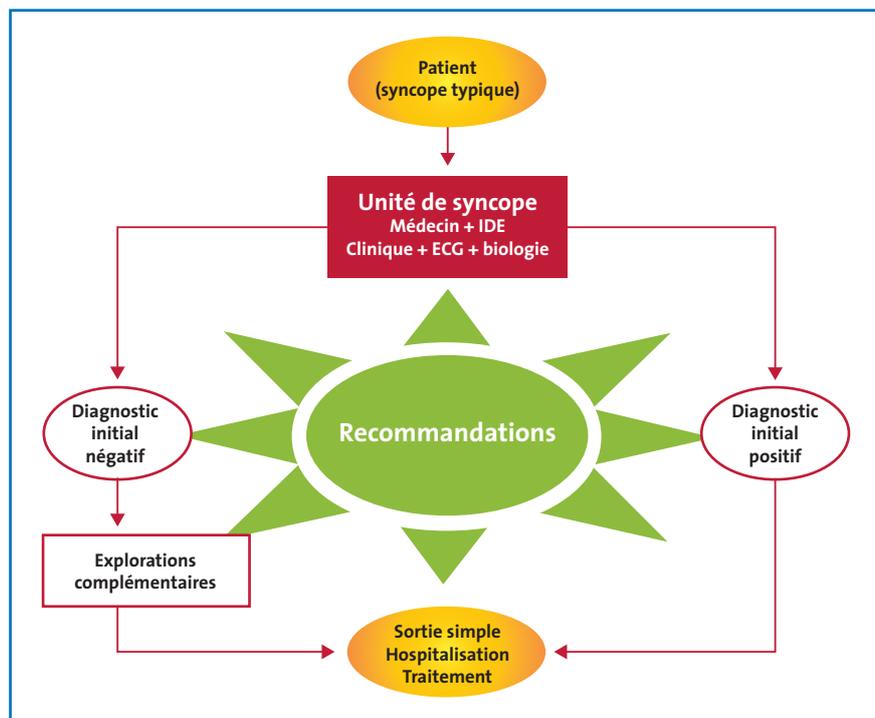


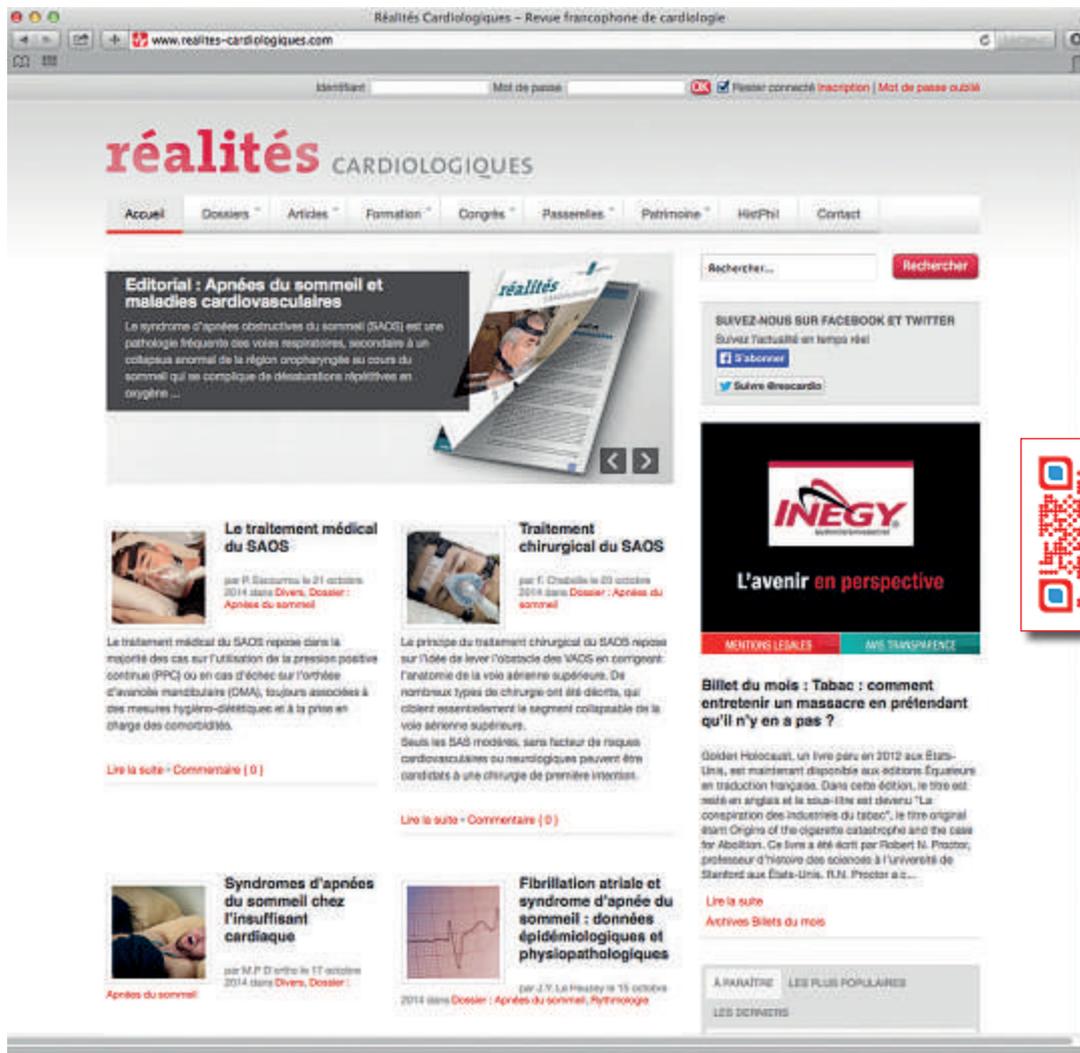
FIG. 1: Principe d'organisation d'une unité de syncope.

Bibliographie

1. DAY SC, COOK EF, FUNKENSTEIN H *et al.* Evaluation and outcome of emergency room patients with transient loss of consciousness. *Am J Med*, 1982;73:15-23.
2. SILVERSTEIN MD, SINGER DE, MULLEY A *et al.* Patients with syncope admitted to medical intensive care units. *JAMA*, 1982;248:1185-1189.
3. MORICETTI A, ASTORINO G. Epidemiological and clinical findings in 697 syncope events. *Minerva Medica*, 1998;89:211-220.
4. KAPOOR W. Evaluation and outcome of patients with syncope. *Medicine*, 1990; 69:169-175.
5. KAPOOR W, PETERSON J, WIEAND HS *et al.* Diagnostic and prognostic implications of recurrences in patients with syncope. *Am J Med*, 1987;83:700-708.
6. KAPOOR W, KARPF M, MAHER Y *et al.* Syncope of unknown origin: the need for a more cost-effective approach to its diagnostic evaluation. *JAMA*, 1982;247:2687-2691.
7. KENNY RA, O'SHEA D, WALKER HF. Impact of a dedicated syncope and falls facility for older adults on emergency beds. *Age Ageing*, 2002;31:272-275.

8. AMMIRATI F, COLIVICCHI F, SANTINI M. Diagnosing syncope in the clinical practice. Implementation of a simplified diagnostic algorithm in a multi-centre prospective trial – the OESIL 2 study (Osservatorio Epidemiologico della Sincope nel Lazio). *Eur Heart J*, 2000; 21:935-940.
9. DISERTORI M, BRIGNOLE M, MENOZZI C *et al*. Management of patients with syncope referred urgently to general hospitals. *Europace*, 2003;5:283-291.
10. AMMIRATI F, COLIVICCHI F, MINARDI G *et al*. Hospital management of syncope: the OESIL study. *G Ital Cardiol*, 1999;29: 533-539.
11. FARWELL DJ, SULKE AN. Does the use of a syncope diagnostic protocol improve the investigation and management of syncope? *Heart*, 2004;90:52-58.
12. BRIGNOLE M, DISERTORI M, MENOZZI C *et al*. The management of syncope referred urgently to general hospitals with and without syncope units. *Europace*, 2003; 5:293-298.
13. CROCI F, BRIGNOLE M, ALBONI P *et al*. The application of a standardized strategy of evaluation in patients with syncope referred to three Syncope Units. *Europace*, 2002;4:351-356.
14. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). The Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2009;30: 2631-2671.

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



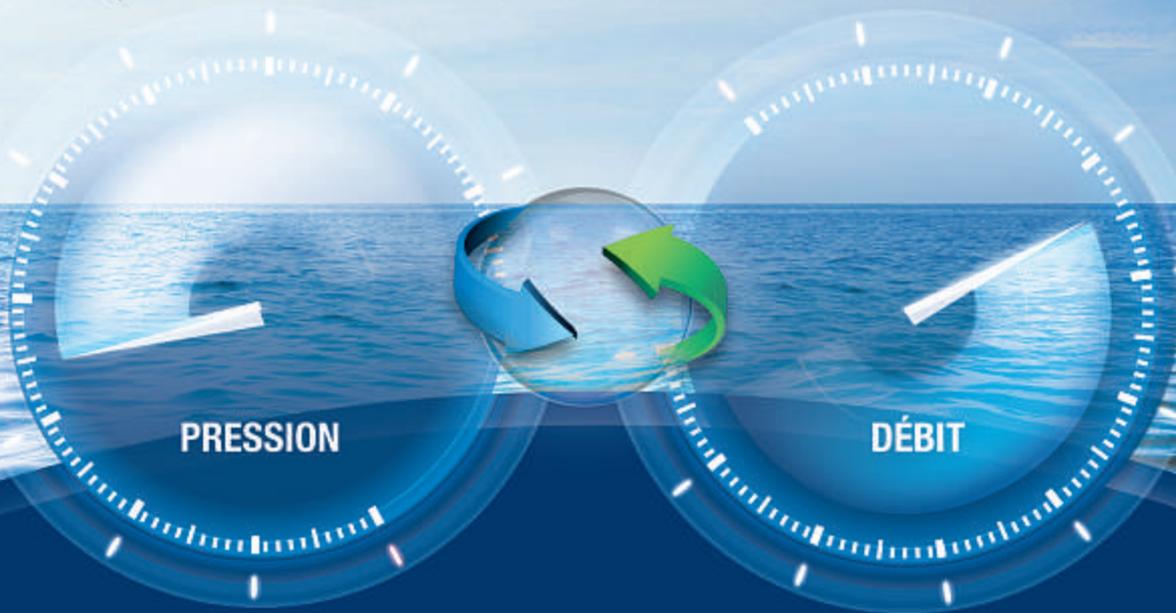
+ riche + interactif + proche de vous

COVERAM

1 comprimé par jour

Périndopril arginine - Amlodipine

Par mesure
d'efficacité



COVERAM 5 mg/5 mg, 5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg, 10 mg/10 mg, comprimés blancs **Composition***: 5 mg de périndopril arginine (pér/5 mg d'amlodipine (amlo), 5 mg pér/10 mg amlo, 10 mg pér/5 mg amlo, 10 mg pér/10 mg amlo. Excipient : lactose. **Indications**: Traitement de l'hypertension artérielle essentielle et/ou de la maladie coronaire stable, en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec périndopril et amlodipine pris simultanément à la même posologie. **Posologie et mode d'administration***: Un comprimé par jour le matin et avant le repas. Coveram n'est pas approprié pour le traitement initial. Si un changement de posologie est nécessaire, la dose peut être modifiée ou une adaptation individuelle de l'association libre peut être considérée. **Insuffisance rénale et sujet âgé**: contrôle périodique de la créatinine et du potassium. $Cl_{CR} < 60$ ml/min: non recommandé. **Insuffisance hépatique**: titration individuelle de l'association libre pér et amlo. **Enfants et adolescents**: ne doit pas être utilisé. **Contre-indications***: Hypersensibilité au périndopril ou à tout autre IEC, à l'amlodipine ou aux dérivés de la dihydropyridine, à l'un des excipients. Antécédent d'angio-œdème lié à la prise d'un IEC, angio-œdème héréditaire ou idiopathique, 2^e et 3^e trimestres de la grossesse (cf. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Grossesse et allaitement »), hypotension sévère, état de choc, incluant choc cardiogénique, obstruction au niveau du système d'éjection du ventricule gauche (ex : degré élevé de sténose aortique), insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après infarctus aigu du myocarde. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi***: **Mises en garde spéciales**: **Hypersensibilité/Angio-œdème/angio-œdème intestinal**: arrêter le traitement et surveiller jusqu'à disparition complète des symptômes. **Réactions anaphylactiques pendant une aphasie des lipoprotéines de basse densité (LDL) ou lors de désensibilisation**: éviter en interrompant provisoirement le traitement par IEC avant chaque examen. **Neutropénie/Agranulocytose/Thrombocytopenie/Anémie**: extrême prudence chez des patients présentant une maladie vasculaire du collagène, recevant un traitement immunosuppresseur, de l'allopurinol ou du procainamide ; suivi périodique du nombre de globules blancs recommandé. **Grossesse**: arrêter le traitement. Si nécessaire, débiter un traitement alternatif. **Précautions d'emploi**: **Hypotension**: un contrôle strict de la pression artérielle, de la fonction rénale et du potassium sérique doit être réalisé chez les patients à haut risque d'hypotension symptomatique (déplétion volumique ou hypertension sévère rénine-dépendante) ou présentant une ischémie cardiaque ou une pathologie cérébrovasculaire. Une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement, une fois la pression artérielle remontée suite à l'augmentation de la volémie. **Sténose de la valve mitrale et aortique/cardiomyopathie hypertrophique**: utiliser avec prudence. **Patients insuffisants cardiaques**: utiliser avec prudence. **Insuffisance rénale**: contrôle périodique du potassium et de la créatinine ; adaptation individuelle des monocomposants recommandée si $Cl_{CR} < 60$ ml/min. Chez les patients ayant une sténose de l'artère rénale, des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique sont possibles ; en cas d'hypertension rénovasculaire, risque majoré d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale. Atteinte rénale: l'amlodipine n'est pas dialysable. **Insuffisance hépatique**: arrêter le traitement en cas de jaunisse ou d'élévation importante des enzymes hépatiques. **Fonction hépatique altérée**: adaptation posologique progressive et surveillance attentive en cas d'insuffisance hépatique sévère. **Patients noirs**: périndopril peut être moins efficace et causer un taux plus important d'angio-œdème que chez les autres patients. **Toux non productive**. **Chirurgie/anesthésie**: interrompre le traitement 1 jour avant l'intervention. **Hyperkaliémie**: contrôle fréquent de la kaliémie en cas d'insuffisance rénale, de dégradation de la fonction rénale, âge (> 70 ans), diabète, déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique, utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium et de sels de potassium. **Patients diabétiques**: surveiller étroitement la glycémie pendant le premier mois. **Crise hypertensive**: sécurité et efficacité non établis. **Sujets âgés**: augmenter la posologie avec prudence. **Intolérance au galactose/malabsorption glucose-galactose/déficit en lactase de Lapp**: ne doit pas être pris. **Interactions***: **Déconseillées**: Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques ou substitués de sel contenant du potassium, lithium, éstramustine, dantrolène (perfusion), pamplemousse ou jus de pamplemousse. **Faisant l'objet de précautions d'emploi**: Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) incluant l'aspirine ≥ 3 g/jour, antidiabétiques (insulines, sulfamides hypoglycémifiants), inducteurs du CYP3A4, inhibiteurs du CYP3A4, baclofène. **A prendre en compte**: diurétiques, sympathomimétiques, or, antihypertenseurs, vasodilatateurs, corticostéroïdes, tétracosactide, alpha-bloquants (prazosine, alfuzosine, doxazosine, tamsulosine, térazosine), amifostine, antidépresseurs tricycliques, antipsychotiques, anesthésiques, autres médicaments avec propriétés antihypertensives. **Grossesse et Allaitement***: **Déconseillé pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse et pendant l'allaitement**. **Contre-indiqué aux 2^e et 3^e trimestres de la grossesse**. **Fertilité***: Modifications biochimiques réversibles des spermatozoïdes rapportées chez certains patients traités par des inhibiteurs calciques. **Conduite et utilisation de machines***: Peut être altérée en cas de sensations vertigineuses, de maux de tête, fatigue, lassitude ou de nausées. **Effets indésirables***: **Fréquents**: somnolence, étourdissements, céphalées, dysgueusie, paresthésie, vertiges, trouble de la vision, acouphènes, palpitations, flush, hypotension, dyspnée, toux, douleurs abdominales, nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhées, constipation, prurit, rash, exanthème, œdèmes des chevilles, crampes musculaires, œdème, fatigue, asthénie. **Peu fréquents**: réactions allergiques, insomnie, changement d'humeur, dépression, troubles du sommeil, tremblements, hypoesthésie, syncope, rhinite, bronchospasme, troubles du transit intestinal, bouche sèche, angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx, alopecie, purpura, décoloration de la peau, hyperhidrose, urticaire, arthralgie, myalgie, douleurs dorsales, troubles de la miction, nycturie, augmentation de la fréquence urinaire, insuffisance rénale, impuissance, gynécomastie, douleur thoracique, douleurs, malaise, gain de poids, perte de poids. **Rares**: confusion, élévation de la bilirubine sérique et des enzymes hépatiques. **Traçants**: leucopénie/neutropénie, agranulocytose ou pancytopenie, thrombocytopenie, anémie hémolytique chez les patients avec un déficit congénital en G6PDH, diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite, hyperglycémie, hypertonie, neuropathie périphérique, angor, infarctus du myocarde, arythmie, accident vasculaire cérébral, vascularite, pneumonie éosinophile, hyperplasie gingivale, pancréatite, gastrite, hépatite, jaunisse, hépatite cytolytique ou cholestasique, élévation des enzymes hépatiques, œdème de Quincke, érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson, dermatite exfoliante, photosensibilité, insuffisance rénale aiguë. **Fréquence inconnue**: hypoglycémie, augmentation de l'urée sanguine et de la créatinine sérique, hyperkaliémie, cas exceptionnels de syndromes extrapyramidaux. **Surdosage***: **Propriétés***: Le périndopril est un inhibiteur de l'enzyme qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II (Enzyme de Conversion de l'Angiotensine ECA). L'amlodipine est un inhibiteur du flux ionique calcique appartenant à la famille des dihydropyridines (bloqueur du canal calcique lent ou inhibiteur calcique) et inhibe l'entrée transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. **Prescription et délivrance**: Liste I. COVERAM 5 mg/5 mg : AMM 34009 385 802 5 9 : 30 cp, prix : 22,22 €. AMM 34009 385 806 0 0 : 90 cp, prix : 62,60 €. COVERAM 5 mg/10 mg : AMM 34009 385 814 3 0 : 30 cp, prix : 22,22 €. AMM 34009 385 819 5 9 : 90 cp, prix : 62,60 €. COVERAM 10 mg/5 mg : AMM 34009 385 827 8 9 : 30 cp, prix : 30,05 €. AMM 34009 385 831 5 1 : 90 cp, prix : 84,70 €. COVERAM 10 mg/10 mg : AMM 34009 385 839 6 0 : 30 cp, prix : 30,05 €. AMM 34009 385 843 3 2 : 90 cp, prix : 84,70 €. **CTJ**: 0,74 à 1,00 € (30 cp) - 0,70 à 0,94 € (90 cp). Collect. Remb. Sec. soc à 65 %. **Info. méd.**: Therval Medical - 35, rue de Verdun - 92284 Suresnes Cedex - Tél. 01 55 72 60 00. **Titulaire/Exploitant**: Les Laboratoires Servier - 50, rue Carnot - 92284 Suresnes Cedex, www.servier.fr AMM du 19/08/2008, rév. 11/2013. 14 PC 5012 FF

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

LE DOSSIER

Syncope : actualités

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Syncope ou épilepsies : les formes frontières

- ↳ Les crises d'épilepsies peuvent, comme les syncopes, s'accompagner de troubles transitoires de la vigilance.
- ↳ Ce sont la seconde cause de perte de consciences avec les syncopes, avec une incidence accrue après 65 ans (5 % de prévalence).
- ↳ Les signes prodromiques de syncopes, notamment vagales, peuvent être les mêmes que des auras épileptiques (en particulier des crises de la jonction pariéto-occipito-temporale).
- ↳ Les syncopes peuvent s'accompagner de signes neurologiques parfois trompeurs (myoclonies, signes latéralisés).
- ↳ Les crises d'épilepsies temporales peuvent entraîner des syncopes cardiogéniques (asystolie ictale) qui viennent compliquer le déroulement de certaines crises.
- ↳ Crises et syncopes ont un diagnostic différentiel essentiel, les crises psychogènes.

Les scores pronostiques après une syncope : quels patients hospitaliser ?

- ↳ La syncope est un symptôme fréquent, responsable de 3 % d'admissions en service d'urgence.
- ↳ Il faut différencier les syncopes d'origine cardiovasculaire, de mauvais pronostic, nécessitant une évaluation intensive, des syncopes non cardiovasculaire de bon pronostic.
- ↳ L'évaluation du risque repose essentiellement sur l'analyse des antécédents, sur l'examen clinique et l'ECG.
- ↳ Les scores pronostiques sont nombreux, de performance variable, mais se rejoignent sur les items critères essentiels imposant une évaluation intensive : antécédents et examen clinique en faveur d'une cardiopathie, ECG anormal.

Une unité de syncope en France : dans quelles conditions ?

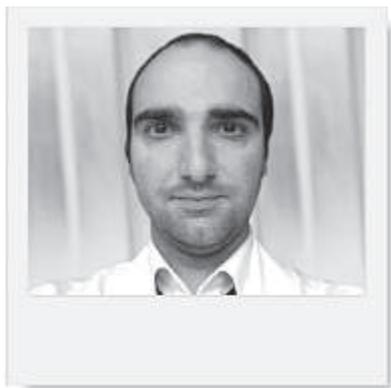
- ↳ La prise en charge de la syncope représente un véritable enjeu de santé publique, justifiant la mise en place d'une structure locale dédiée : l'unité de syncope.
- ↳ L'unité de syncope :
 - est basée sur une réorganisation locale et une coopération privilégiée et éclairée entre les différentes spécialités ;
 - sera bénéfique pour le patient : il pourra ainsi être exploré rapidement et le plus souvent à titre ambulatoire ;
 - sera bénéfique pour les structures de soin et les équipes médicales : la prise en charge des patients ne nécessitera le plus souvent pas d'hospitalisation, elle sera optimisée, résultant en un gain de temps, de capacités d'hospitalisation et d'efficacité ;
 - sera bénéfique en termes de coût/efficacité : l'économie en journées d'hospitalisation et explorations inutiles a été démontrée par toutes les études basées sur ce type de prise en charge des patients souffrant de syncope.
- ↳ Contrairement à ce qui est observé dans d'autres pays européens, les unités de syncope ne sont pas encore largement implantées dans l'Hexagone. L'intérêt de mettre en place ce type de structures n'est pourtant plus à démontrer.

Hémorragies intracérébrales : mise au point

RÉSUMÉ : Les hémorragies intracérébrales (HIC) spontanées, qui représentent 10 à 15 % de l'ensemble des accidents vasculaires cérébraux (AVC), constituent un problème de santé publique majeur puisqu'elles sont à l'origine de taux de mortalité et de dépendance élevés.

Les causes sont multiples mais l'hypertension artérielle (HTA) en est le principal facteur de risque. Les outils diagnostiques sont désormais performants mais la stratégie étiologique n'est pas standardisée.

Comparativement aux AVC ischémiques, peu de traitements ont démontré leur efficacité dans la prise en charge des HIC. Néanmoins, les connaissances sur la physiopathologie ont progressé ces dernières années et plusieurs cibles thérapeutiques potentielles ont été identifiées, faisant l'objet d'essais thérapeutiques en cours.



→ N. RAPOSO
CHU, TOULOUSE.

Les hémorragies intracérébrales (HIC) non traumatiques correspondent à un saignement cérébral intraparenchymateux spontané. Elles représentent 10 à 15 % de l'ensemble des accidents vasculaires cérébraux (AVC) [1] et sont souvent associés à un pronostic sombre.

Épidémiologie

L'incidence des HIC est en moyenne de 10 à 20 pour 100 000 habitants en France et elle augmente avec l'âge. Les HIC peuvent avoir une présentation très variable, allant d'une forme asymptomatique jusqu'au décès. La mortalité à 6 mois est estimée entre 23 et 58 % [2]. Le risque de récurrence hémorragique se situe entre 2,4 et 4 % par an [3].

Plusieurs facteurs de risque d'HIC ont été identifiés [4] : l'âge, le sexe masculin, l'alcool et l'hypertension artérielle (HTA) qui constitue le principal facteur de risque multipliant par 4 le risque d'HIC.

De nombreuses études ont montré l'association entre HTA chronique et

HIC [5]. Les HIC profondes sont souvent désignées hématomes de l'HTA en raison d'une forte association avec l'HTA. L'association entre HIC lobaire et HTA est moins claire.

Étiologies

On distingue classiquement les HIC primitives des HIC secondaires. Les HIC primitives, qui représentent environ 80 % des HIC, sont dues à la rupture spontanée de petits vaisseaux endomagés essentiellement par l'HTA ou l'angiopathie amyloïde cérébrale (AAC). Les HIC secondaires, plus rares, ont différentes causes : malformations vasculaires (malformations artérioveineuse, anévrisme intracrânien, cavernome, fistule durale), thrombose veineuse cérébrale, tumeur intracérébrale, coagulopathies, vascularites, consommation de cocaïne et d'alcool, ramollissement hémorragique d'un infarctus cérébral [1].

L'HTA et l'AAC sont les deux principales causes d'HIC primitives. L'HIC lié à l'HTA est due à la rupture d'artères perforantes de petit calibre (50-700 µm)

issue de la circulation antérieure ou postérieure, généralement sur ou à proximité d'une bifurcation artérielle. Ces artères perforantes sont le siège de lésions secondaires à l'HTA chronique: rupture de la limitante élastique externe, atrophie et fragmentation des cellules musculaires lisses de la média, dégénérescence cellulaire granulaire ou vésiculaire.

L'AAC sporadique est caractérisée par des dépôts A β sur la média et l'adventice des vaisseaux corticaux et leptoméningés, provoquant une perte de cellules musculaires lisses qui fragilise la paroi. Ainsi, l'AAC est une cause fréquente d'hémorragie intracérébrale lobaire, en particulier chez les sujets âgés [6]. Elle est la cause de 5 à 20 % de l'ensemble des hémorragies intracérébrales spontanées du sujet âgé. L'étude anatomopathologique *post-mortem* permet le diagnostic de certitude. Néanmoins, *in vivo*, le diagnostic d'AAC peut être approché avec fiabilité grâce aux critères diagnostiques de Boston qui s'appuient sur des données cliniques, radiologiques et anatomopathologiques [7]. Le diagnostic d'AAC probable ou possible est retenu chez des patients de plus de 55 ans présentant une HIC lobaire, corticale ou cortico-sous-corticale unique (AAC possible) ou multiple (AAC probable), en l'absence d'autre cause retrouvée.

La distribution des lésions vasculaires de l'AAC est différente de celle des lésions d'artériolosclérose liées à l'HTA chronique. L'AAC touche les vaisseaux corticaux et leptoméningés, sans atteinte des artères perforantes alors que l'artériolosclérose liée à l'HTA atteint les artères corticales et sous-corticales. Les *microbleeds* (MB) cérébraux correspondent à des dépôts d'hémosidérine provoqués par une extravasation minimale de sang issu d'artérols de petit calibre. Ils sont détectés en IRM par la séquence T2 EG où ils apparaissent comme une perte focale de signal. La distribution des MB aide à la distinction entre AAC et HTA chronique.

Diagnostic

Le diagnostic d'accident vasculaire cérébral est évoqué devant des signes neurologiques de focalisation de survenue brutale. L'imagerie cérébrale est alors indispensable pour distinguer l'infarctus cérébral de l'hémorragie intracérébrale, même si les troubles de la vigilance, les céphalées et les vomissements sont plus fréquents lors de l'hémorragie intracérébrale.

L'examen tomodensitométrique (TDM) cérébral sans injection de produit de contraste et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) encéphalique permet la détection précoce (dans les premières minutes) de l'hémorragie intracérébrale mais l'IRM est plus sensible pour la détection des HIC datant de plus d'une semaine.

Le diagnostic d'HIC étant posé, son étiologie reste à déterminer. Plusieurs examens complémentaires peuvent être utiles au diagnostic étiologique. L'IRM encéphalique permet la détection des signes de microangiopathie cérébrale tels que les *microbleeds*, les anomalies de la substance blanche ou les lacunes (**fig. 1**). L'aspect et la distribution de ces lésions peut orienter vers une microangiopathie hypertensive, une angiopathie amyloïde cérébrale ou des microangiopathies cérébrales génétiques. Elle permet également la détection d'une tumeur cérébrale ou d'un cavernome sous-jacente à l'hématome (**fig. 2**) ou d'une thrombose veineuse cérébrale.

Les examens angiographiques – angio-TDM, angio-IRM, artérographie conventionnelle – permettent avec des

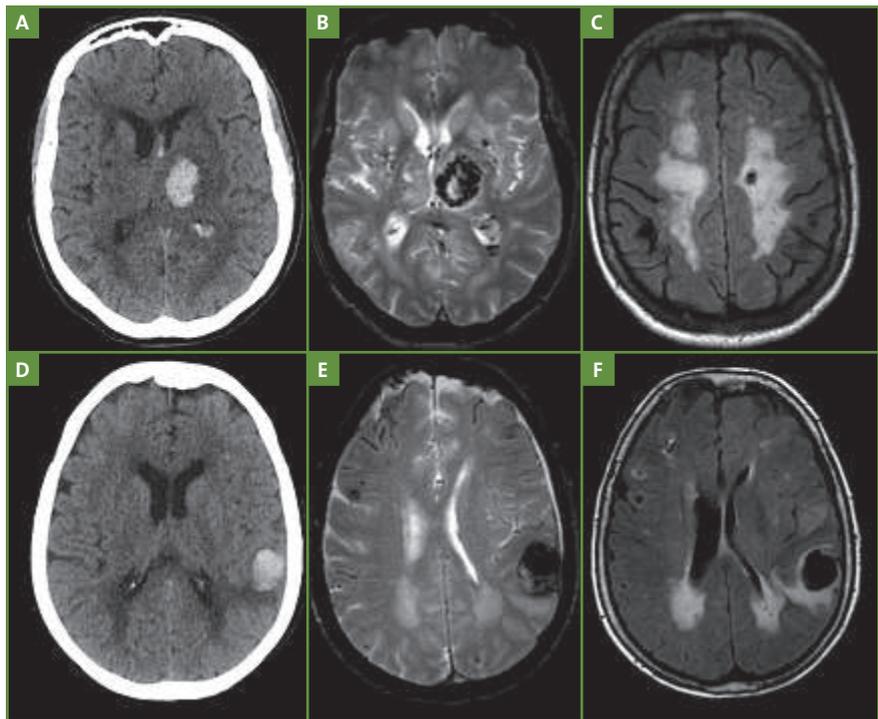


FIG. 1: HIC primitives. En haut (A, B, C), HIC sur microangiopathie hypertensive. L'examen TDM cérébrale SPC (A) retrouve un hématome profond capsulo-thalamique gauche. L'IRM encéphalique retrouve des signes de microangiopathie avec plusieurs *microbleeds* en séquence T2EG (B) dont la topographie profonde oriente vers une origine hypertensive. En séquence FLAIR (C), les hypersignaux de la substance blanche et une lacune paraventriculaire gauche complètent les signes de microangiopathie. En bas (D, E, F), HIC sur AAC. L'examen TDM cérébrale SPC (D) retrouve un hématome lobaire frontotemporal gauche. L'IRM encéphalique est typique d'une AAC avec plusieurs *microbleeds* corticaux et une hémosidérose corticale en T2EG, alors que la séquence FLAIR retrouve des hypersignaux de la substance blanche.

REVUES GÉNÉRALES

Neurologie

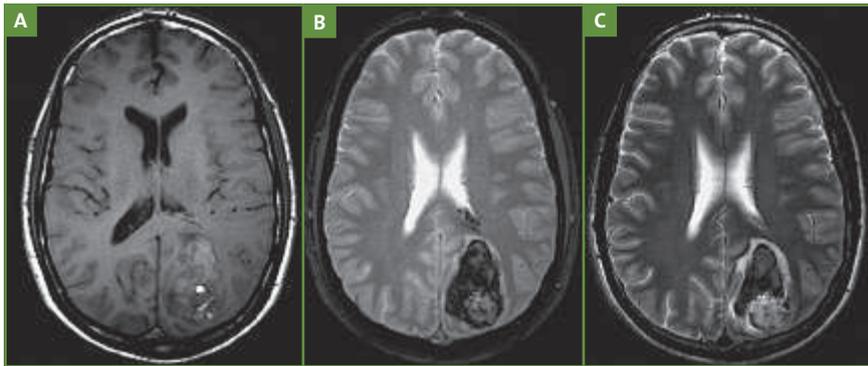


FIG. 2 : HIC secondaire à un cavernome. L'IRM encéphalique retrouve un hématome occipital gauche avec présence à sa partie postérieure un cavernome apparaissant comme une image nodulaire hétérogène en séquence T1 (A) avec une association de zones en hypersignal, isosignal et hyposignal. En séquence T2EG (B), aspect hétérogène typique en "poivre et sel" entouré d'un liseré d'hemosidérine apparaissant en hyposignal. En séquence T2 (C), aspect du cavernome en hypersignal alors que l'hématome apparaît en hyposignal.

sensibilités différentes la détection de malformations vasculaires (anévrisme, malformation artérioveineuse, fistule durale) nécessitant des traitements spécifiques pour prévenir la récurrence d'HIC (fig. 3).

Les recommandations internationales sur la stratégie étiologique des HIC reposent sur de faibles niveaux de preuve, les pratiques varient selon les centres, même si l'âge jeune, la localisation lobaire de l'HIC et l'absence d'HTA connue sont des critères d'exploration plus approfondie de la cause de l'HIC.

Facteurs pronostiques

Les principaux facteurs de mauvais pronostic après une HIC sont le volume initial de l'hématome, le score *Glasgow coma scale* (GCS), la présence d'une hémorragie intraventriculaire associée, l'âge et l'expansion de l'hématome [8]. L'expansion de l'hématome survient habituellement à la phase aiguë et se manifeste par une aggravation neurologique pouvant entraîner la mort.

L'angio-TDM cérébrale avec scanner après injection de produit de contraste, réali-

sée à la phase hyperaiguë, peut mettre en évidence dans près de 40 % des cas d'HIC un *spot sign* qui correspond à une ou plusieurs zones de fuite de produit de contraste au sein de l'HIC (fig. 4). Sa présence a récemment été identifiée comme un facteur prédictif d'expansion de l'HIC, de mortalité et dépendance [9]. L'HTA en phase aiguë est également associée à l'expansion précoce de l'hématome [10].

Traitement

La prise en charge en unité neurovasculaire réduit la mortalité des patients présentant un AVC ischémique mais également un HIC [11]. Néanmoins, à ce jour, aucun essai de phase 3 n'a pu démontrer l'efficacité de traitements médicamenteux ou chirurgicaux dans la prise en charge aiguë des HIC, même si la craniectomie postérieure dans les hématomes cérébelleux est communément reconnue comme un traitement efficace.

Durant les 5 dernières années, le nombre d'essais précliniques et cliniques sur les HIC a augmenté et d'importants progrès ont été réalisés sur les modèles animaux de cette pathologie et la compréhension des mécanismes lésionnels de l'HIC. Plusieurs cibles thérapeutiques poten-

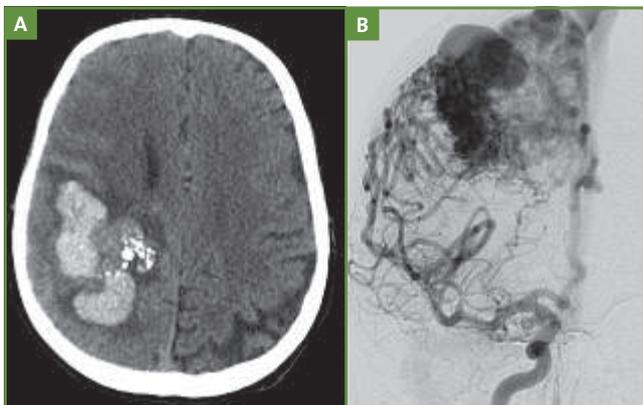


FIG. 3 : HIC par rupture d'une malformation artérioveineuse. TDM cérébrale SPC (A) montrant un hématome lobaire frontopariétal droit avec une anomalie hétérogène spontanément dense sur la partie interne de l'hématome. L'artériographie conventionnelle (B) met en évidence une volumineuse malformation artérioveineuse frontale droite.

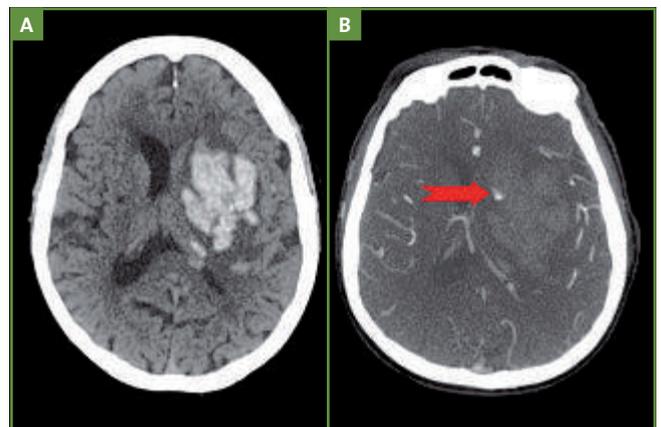


FIG. 4 : *Spot sign*. L'examen TDM cérébrale SPC (A) montre un volumineux hématome profond capsulo-lenticulaire gauche. La TDM cérébrale après injection de produit de contraste (B) met en évidence une prise de contraste sur la partie interne de l'hématome (flèche rouge) correspondant à un *spot sign*.

tielles ont pu être identifiées et sont actuellement explorées dans le cadre d'essais thérapeutiques.

1. Prévention de l'expansion précoce de l'hématome

Limiter l'expansion précoce de l'hématome constitue une cible thérapeutique dans le traitement des HIC en phase aiguë, pouvant être abordée selon deux approches : traitement hémostatique aigu et réduction de la pression artérielle.

Parmi les traitements hémostatiques évalués, le facteur VII activé recombinant (facteur VIIa) avait montré des résultats prometteurs lors d'un essai de phase II. L'essai de phase III FAST [12] a évalué l'efficacité du facteur VIIa chez 821 patients présentant une HIC de moins de 3 heures. L'expansion précoce de l'hématome était significativement réduite chez les patients traités par facteur VIIa comparativement au groupe placebo mais il n'existait aucune différence significative sur la mortalité et la dépendance à 3 mois. Plusieurs études sont actuellement en cours pour évaluer le facteur VIIa chez des patients mieux sélectionnés (HIC avec *spot sign*, HIC sous traitement antiagrégant ou anticoagulant). D'autres traitements hémostatiques sont actuellement en cours d'évaluation : transfusion plaquettaire chez les patients avec HIC sous antiagrégant plaquettaire, utilisation de l'acide aminocaproïque,

La seconde approche consiste à prévenir l'expansion de l'hématome en réduisant la pression artérielle. En effet, l'HTA en phase aiguë de l'HIC est associée à l'expansion précoce de l'hématome et à un mauvais pronostic. Plusieurs études — ATACH10, INTERACT [13] — ont démontré l'efficacité d'un traitement intensif de l'HTA en phase aiguë de l'HIC sur l'expansion précoce de l'hématome comparativement aux recommandations usuelles. L'impact de cette approche sur la mortalité et la dépendance est en cours d'évaluation (INTERACT 2, ATACH 2).

2. Prise en charge de l'effet de masse et de l'hypertension intracrânienne

L'hypertension intracrânienne induite par l'hématome, l'œdème périhématique ou l'hydrocéphalie aiguë est une cause majeure de mortalité dans les premiers jours de l'HIC. L'utilisation systématique de mannitol n'apporte aucun bénéfice sur la mortalité ou la dépendance. L'usage de mannitol doit être considéré sur de courtes périodes, dans des circonstances particulières telles que l'HIC compliquée d'un engagement ou d'une aggravation neurologique rapide avec hypertension intracrânienne. Chez les patients intubés, l'hyperventilation est recommandée pour maintenir la pression de perfusion cérébrale supérieure à 70 mmHg.

3. Évacuation chirurgicale de l'hématome

L'évacuation chirurgicale de l'hématome pourrait prévenir son expansion, réduire l'effet de masse et empêcher la libération de produit neurotoxiques. L'étude STICH [14] a comparé le traitement chirurgical précoce avec le traitement médical des HIC. 1 033 patients ont été randomisés. Aucun bénéfice sur la mortalité et la dépendance à 6 mois n'a été retrouvé. Le bénéfice de l'évacuation chirurgicale est peut être contrebalancé par les lésions neuronales et les récurrence de saignement provoquées par la chirurgie, en particulier dans les HIC profondes. Certaines sous-analyses de groupe retrouvent un bénéfice de la chirurgie dans les HIC lobaires. L'étude prospective STICH 2 est actuellement en cours pour évaluer le bénéfice de la chirurgie dans les HIC lobaires sans effraction ventriculaire.

Dans le cadre des HIC de la fosse postérieure, la chirurgie fait l'objet de recommandations américaines et européennes pour les HIC cérébelleuses avec aggravation neurologique et/ou compression du tronc cérébral et/ou hydrocéphalie.

4. Prise en charge de l'hydrocéphalie aiguë

L'hémorragie intraventriculaire complique près de 40 % des HIC spontanées et constitue un facteur de mauvais pronostic du fait du risque d'hydrocéphalie aiguë. La mise en place d'une dérivation externe permet de diminuer la pression intracrânienne ; mais ces effets bénéfiques sont contrebalancés par le risque d'occlusion du drain par caillottage et d'infection sur drain. Ce risque peut être réduit en limitant la durée du drainage ventriculaire externe.

Plusieurs études ont évalué l'utilisation de fibrinolytiques intraventriculaires visant à détruire le thrombus obstructif et faciliter le drainage du liquide cérébrospinal. Il a été démontré que l'instillation de rtPa intraventriculaire accélérerait la résorption de l'hémorragie intraventriculaire, réduisait la pression intracrânienne et diminuait la durée de la dérivation ventriculaire externe [15]. L'efficacité clinique de ce traitement est actuellement évaluée par l'étude CLEAR III.

5. Prise en charge et prévention des complications médicales

Les complications thrombo-emboliques veineuses surviennent dans 4 % des HIC. Dans le cadre de leur prévention, il est recommandé, outre l'usage des bas de contention, de débiter un traitement par héparine de bas poids moléculaire à dose préventive dès la 48^e heure chez les patients avec HIC cliniquement stable.

8 % des patients avec HIC présentent des crises comitiales cliniques dans le premier mois. Cette complication est plus fréquente dans les HIC lobaires et nécessite l'introduction d'un traitement antiépileptique. La survenue d'une crise comitiale plus de 2 semaines après le début de l'HIC augmente le risque de récurrence comitiale à distance et conduit souvent à un traitement antiépileptique prolongé.

REVUES GÉNÉRALES

Neurologie

6. Prévention de la récurrence

Le contrôle de l'HTA est un élément clé de la prévention secondaire des HIC. L'impact du traitement antihypertenseur sur le risque de récurrence après un AVC a été démontré. Une sous-analyse de l'étude PROGRESS [16] montre une réduction du risque relatif d'HIC de 50 % dans le groupe traité par perindopril ± indapamide *versus* placebo, et que ce bénéfice existe quel que soit le type d'HIC (profond ou lobaire).

Le second aspect de la prévention secondaire repose sur le traitement spécifique de la cause de l'HIC : embolisation/chirurgie d'un anévrisme, embolisation/chirurgie/radio-chirurgie d'une malformation artérioveineuse, chirurgie/embolisation d'une fistule durale, chirurgie d'un cavernome, etc.

Conclusion

Les progrès réalisés ces dernières années sur la physiopathologies des HIC à partir des études précliniques et cliniques ont permis d'identifier plusieurs cibles thérapeutiques potentielles de phase aiguë. De nombreux essais thérapeutiques sont actuellement en cours ciblant entre autre l'expansion précoce de l'hématome, l'effet de masse, le saignement intraventriculaire ou l'œdème secondaire.

Outre la prise en charge de phase aiguë, la prévention de la récurrence constitue le second objectif du clinicien, nécessitant un diagnostic étiologique précis (avec des thérapeutiques spécifiques à certaines causes d'HIC) et une prise en charge rigoureuse de l'HTA.

Bibliographie

1. QURESHI AI, TUHRIM S, BRODERICK JP *et al.* Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*, 2001;344:1450-1460.
2. FLAHERTY ML, HAVERBUSCH M, SEKAR P *et al.* Long-term mortality after intra-

POINTS FORTS

- L'HIC est une pathologie fréquente (10 à 15 % des AVC) et grave, à l'origine d'une mortalité élevée.
- Les HIC primitives (HTA et angiopathie amyloïde cérébrale) représentent 80 % des HIC spontanées.
- Les principaux facteurs de mauvais pronostic après une HIC sont le volume initial de l'hématome, le score *Glasgow coma scale* (GCS), la présence d'une hémorragie intraventriculaire associée, l'âge et l'expansion de l'hématome.
- De nombreux essais thérapeutiques sont actuellement en cours ciblant l'expansion précoce de l'hématome, l'effet de masse, le saignement intraventriculaire ou l'œdème secondaire.
- La prévention secondaire repose essentiellement sur le contrôle de la tension artérielle et le traitement de la cause sous-jacente éventuelle.

cerebral hemorrhage. *Neurology*, 2006;66:1182-1186.

3. BAILEY RD, HART RG, BENAVENTE O *et al.* Recurrent brain hemorrhage is more frequent than ischemic stroke after intracranial hemorrhage. *Neurology*, 2001;56:773-777.
4. ARIESEN MJ, CLAUS SP, RINKEL GJ *et al.* Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: A systematic review. *Stroke*, 2003;34:2060-2065.
5. WOO D, SAUERBECK LR, KISSELA BM *et al.* Genetic and environmental risk factors for intracerebral hemorrhage: Preliminary results of a population-based study. *Stroke*, 2002;33:1190-1195.
6. THANVI B, ROBINSON T. Sporadic cerebral amyloid angiopathy--an important cause of cerebral haemorrhage in older people. *Age Ageing*, 2006;35:565-571.
7. KNUDSEN KA, ROSAND J, KARLUK D *et al.* Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: Validation of the boston criteria. *Neurology*, 2001;56:537-539
8. DAVIS SM, BRODERICK J, HENNERICI M *et al.* Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2006;66:1175-1181.
9. DEMCHUK AM, DOWLATSHAHI D, RODRIGUEZ-LUNA D *et al.* Prediction of haematoma growth and outcome in patients with intracerebral haemorrhage using the ct-angiography spot sign (predict): A prospective observational study. *Lancet Neurol*, 11:307-314.
10. QURESHI AI, PALESCH YY, MARTIN R *et al.* Effect of systolic blood pressure reduction on hematoma expansion, perihematomal edema, and 3-month outcome among patients with intracerebral hemorrhage: Results from the antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage study. *Arch Neurol*, 2010;67:570-576.
11. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007:CD000197.
12. MAYER SA, BRUN NC, BEGTRUP K *et al.* Efficacy and safety of recombinant activated factor vii for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*, 2008;358:2127-2137.
13. ANDERSON CS, HUANG Y, WANG JG *et al.* Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (interact): A randomised pilot trial. *Lancet Neurol*, 2008;7:391-399.
14. MENDELOW AD, GREGSON BA, FERNANDES HM *et al.* Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the international surgical trial in intracerebral haemorrhage (stich): A randomised trial. *Lancet*, 2005;365:387-397.
15. NAFF N, WILLIAMS MA, KEYL PM *et al.* Low-dose recombinant tissue-type plasminogen activator enhances clot resolution in brain hemorrhage: The intraventricular hemorrhage thrombolysis trial. *Stroke*, 42:3009-3016.
16. ARIMA H, TZOURIO C, ANDERSON C *et al.* Effects of perindopril-based lowering of blood pressure on intracerebral hemorrhage related to amyloid angiopathy: The progress trial. *Stroke*, 2010;41:394-396.

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

REVUES GÉNÉRALES

Hypertension artérielle

Les hypertensions de la grossesse : ce que le cardiologue doit savoir...

RÉSUMÉ : Pathologie fréquente, l'hypertension artérielle (HTA) concerne 10 à 15 % des grossesses. L'HTA de la grossesse est définie par une pression artérielle (PA) systolique ≥ 140 mmHg et/ou une PA diastolique ≥ 90 mmHg, quel que soit le terme (au moins deux mesures à deux consultations différentes). Elle n'apparaît qu'après la 20^e semaine d'aménorrhée suite à une placentation défectueuse. Son diagnostic doit être conforté par une mesure ambulatoire de PA sur 24 heures, ou par une automesure tensionnelle.

Chez la femme déjà hypertendue, une visite "préconceptionnelle" permettra d'arrêter les médicaments tératogènes. Le traitement antihypertenseur ne sera initié que si l'HTA de la grossesse menace le pronostic maternel. L'objectif sera d'obtenir progressivement une PA systolique entre 130 et 155 mmHg et une PA diastolique entre 80 et 105 mmHg. À distance de l'accouchement, la prééclampsie est reconnue comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant justifiant un suivi régulier des femmes, surtout à la ménopause.



→ **C. MOUNIER-VEHIER,
F. BOUDGHENE, G. CLAISSE,
P. DELSART**

Service de Médecine vasculaire et HTA, Centre d'Excellence européen d'Hypertension, Hôpital cardiologique, CHRU, LILLE. Université de Lille 2 – Faculté de médecine Henri-Warembourg.

L'HTA gravidique est définie par une PA systolique ≥ 140 mmHg et/ou une PA diastolique ≥ 90 mmHg, quel que soit le terme de la grossesse, sur au moins deux consultations différentes. On distingue l'HTA modérée (PAS 140-159, PAD 90-109 mmHg) de l'HTA sévère ($\geq 160/110$ mmHg) [1]. Le terme de "syndromes hypertensifs de la grossesse" est plus approprié puisqu'il correspond à des tableaux cliniques très variés.

Les sociétés savantes ont ainsi proposé la classification clinico-biologique suivante :

- l'HTA préexistante diagnostiquée avant la 20^e semaine d'aménorrhée (SA) ;
- l'HTA "gestationnelle isolée" apparaissant après la 20^e SA et disparaissant au maximum dans les 42 jours du *post-partum* ;
- la prééclampsie après la 20^e SA, qui associe HTA et protéinurie, et sa variante grave le HELPP syndrome (hémolyse intravasculaire, cytolysé hépatique et thrombopénie $< 100\,000/\text{mm}^3$).

– une entité à part, "l'HTA anténatale non classable" dont le diagnostic rétrospectif, doit être confirmé dans les 42 jours du *post-partum* : si l'HTA disparaît, il s'agissait d'une HTA gestationnelle ; si l'HTA persiste, il s'agissait d'une HTA préexistante.

La prééclampsie (PE) est dite précoce si elle survient avant la 32^e SA. La PE est dite sévère si elle comprend au moins l'un des critères suivants : HTA sévère (PAS > 160 mmHg et/ou PAD > 110 mmHg) ; atteinte rénale avec oligurie < 500 mL/24 heures ou créatinine > 135 $\mu\text{mol/L}$, ou protéinurie ≥ 3 g/24 heures ; œdème aigu pulmonaire ou barre épigastrique persistante ou HELLP syndrome ; éclampsie ou troubles neurologiques rebelles (troubles visuels, réflexes ostéotendineux polycinétiques, céphalées, convulsions) ; thrombopénie $< 100\,000/\text{mm}^3$; hématome rétroplacentaire ou retentissement fœtal. Le risque évolutif à court terme est surtout lié aux formes compliquées [1-3]. À plus long terme, la PE et

REVUES GÉNÉRALES

Hypertension artérielle

le HELPP syndrome sont de véritables facteurs de risque cardio-neuro-vasculaires [2-7].

Une épidémiologie stable

Malgré une amélioration de leur prise en charge, les syndromes hypertensifs de la grossesse restent fréquents puisqu'ils concernent 10 à 15 % de l'ensemble des grossesses. Une PE modérée est observée dans 2 % des grossesses, une forme grave dans 0,6 % des grossesses. L'éclampsie survient dans 0,1 % des grossesses.

L'incidence de la PE est plus importante dans les pays en voie de développement [1, 4, 5]. Même si la PE est devenue un accident rare sous nos climats, elle est encore responsable de 30 % des décès maternels et de 20 % de la mortalité fœtale et néonatale [1, 5]. L'accès aux soins a une incidence majeure sur la PE. La précarité et le faible niveau socio-économique sont d'autres facteurs favorisant les complications chez des femmes dont l'HTA était méconnue jusqu'alors [1, 5].

Une physiopathologie complexe

Il faut comprendre qu'il s'agit d'une véritable maladie vasculaire. La grossesse normale résulte d'un état de tolérance physiologique de l'endothélium maternel vis-à-vis du trophoblaste. Lors de la nidation, le trophoblaste acquiert un phénotype "invasif", avec l'expression de typages HLA C monomorphe classique, HLA E et G spécifiques du placenta, lui permettant de coloniser l'endomètre puis l'endothélium vasculaire maternel entre 16 et 22 SA.

La colonisation trophoblastique des artères spiralées du myomètre entraîne de profondes modifications de la structure histologique des artères: désen-

dothélialisation, disparition du tissu élastique et perte des récepteurs hormonaux puis ré-endothélialisation (pseudo-vasculogénèse). Les artères utérines "musculaires" acquièrent des propriétés élastiques, devenant alors les artères utéroplacentaires. Le premier tiers de l'endomètre devient la *decidua* [8, 9]. Il s'en suivra une vasodilatation majeure avec une augmentation significative du débit artériel. La PA va baisser au cours des deux premiers trimestres pour remonter à son niveau initial au cours du 3^e trimestre de la grossesse. Sont associées une activation vagale, des modifications du baroréflexe cardiaque et du système rénine angiotensine aldostérone [10].

Deux éléments jouent un rôle pivot dans la genèse de la PE: la placentation défectueuse vers 16 SA et la réponse maternelle anormale à la placentation [1, 3, 9]. Dans une 1^{re} phase, la placentation se fait mal. Il y a un défaut de l'invasion cytotrophoblastique de la portion endométriale des artères spiralées avec parallèlement une angiogénèse défectueuse, le tout amenant à l'ischémie placentaire.

Dans une 2^e phase, le placenta en "stress oxydatif" libère dans la circulation maternelle des substances "toxiques" qui vont induire une réaction inflammatoire maternelle importante. Il s'en suit un cercle vicieux avec dysfonction endothéliale généralisée, angiogénèse défectueuse, activation de la coagulation et vasospasmes diffus. La vascularisation du placenta n'étant pas autorégulée, la pression de perfusion placentaire dépendra directement de la PA systémique. Les complications maternelles (HTA, protéinurie, vasospasmes artériolaires rénales, hépatiques, cérébrales et coagulation intravasculaire) et fœtales (retard de croissance intra-utérin [RCIU], prématurité, mort fœtale) apparaîtront beaucoup plus tardivement au cours du 2^e voire du 3^e trimestre de la grossesse [1, 3, 9].

Des facteurs de risque bien identifiés

Le risque de développer une ischémie placentaire augmente avec l'âge, l'obésité (risque $\times 3$), le diabète, la primiparité (risque $\times 6$), la poursuite d'une activité professionnelle stressante (risque $\times 3$), une histoire familiale de même nature, la précarité, le tabagisme. Il dépend aussi des antécédents personnels d'accidents vasculoplacentaires. D'autres facteurs favorisants ont été identifiés. Ils associent des causes locales mécaniques (grossesse gémellaire, petit bassin...); des lésions vasculaires chroniques; des causes immunologiques (changement récent de partenaire, dons d'ovocytes) et thrombophiliques.

Le faible niveau socioéconomique est un facteur prédisposant à la PE en raison de l'obésité plus fréquente, de l'hygiène de vie défavorable, de l'absence de suivi et de dépistage appropriés multipliant par 6 à 20 son risque de survenue [1, 3-5].

Le syndrome d'apnée du sommeil est une cause récemment identifiée très méconnue. Il survient sur un terrain favorisant (obésité, diabète gestationnel...), complique une grossesse sur 5, s'explique par des facteurs mécaniques et hormonaux. Il va induire une hypoxie chronique, une dysfonction endothéliale, majorer l'insulinorésistance et activer le système nerveux sympathique. Il multiplie par 4 le risque d'ischémie placentaire. Il peut être responsable de retard de croissance et de mort fœtale. Son dépistage est simple par une polysomnographie avec un appareillage possible par pression positive pendant la grossesse.

Le cardiologue a un rôle majeur dans le dépistage de toutes ces situations cliniques à risque d'ischémie placentaire. Il peut aussi remettre à ses patientes des brochures d'information: "cœur, artères

et femmes” de la Fédération Française de Cardiologie, téléchargeable sur www.fedecardio.org et “les hypertensions de la femme” du Comité de Lutte contre l’Hypertension, téléchargeable sur www.comitehta.org [11, 12].

Confirmer le diagnostic d’HTA chez la femme enceinte

Le diagnostic d’HTA est difficile au cours de la grossesse car ces femmes sont très sujettes à la réaction d’alarme (30 % des cas). L’automesure et la mesure ambulatoire de PA sont nécessaires pour éviter des erreurs diagnostiques et des traitements intempestifs [2, 3, 13-15]. Elles sont particulièrement indiquées si la PA est élevée en consultation, devant la suspicion d’une HTA ambulatoire et chez la femme hypertendue chronique.

1. Les mesures cliniques de consultation

Il s’agit d’une étape clé de la prise en charge étant donné les conséquences thérapeutiques. Le diagnostic d’HTA fait encore référence aux mesures faites en consultation. La mesure doit se faire aux deux bras, à distance de l’examen gynécologique. Elle est réalisée en position assise ou en décubitus latéral gauche [1, 3].

2. L’automesure tensionnelle

C’est une méthode très attractive pour surveiller les femmes à la maison. Les résultats peuvent être transmis par télésurveillance ou par Internet au centre spécialisé [13, 14]. L’automesure s’affranchit de la réaction d’alarme. Il est nécessaire d’éduquer la mère, en priviliégiant les appareils de mesure au bras.

Des limites supérieures de PA ont été proposées chez la femme enceinte normotendue en fonction du trimestre de la grossesse (95^e percentile): 116/70 mmHg

PA en mmHg	Jour (6 heures-22 heures)	Nuit (22 heures-6 heures)
Premier trimestre	120/77	102/62
Deuxième trimestre	121/77	100/64
Troisième trimestre	124/82	108/69

TABLEAU 1 : Valeurs de référence de la MAPA chez la femme enceinte normotendue.

(1^{er} trimestre); 113/70 mmHg (2^e trimestre); 118/76 mmHg (3^e trimestre). Effectuée à 18 SA, l’automesure évalue plus précisément que les mesures cliniques le risque de survenue d’une PE ou d’un RCIU. L’automesure permet d’adapter le traitement et d’aider à la décision de traiter [2, 13, 14].

3. La mesure ambulatoire de PA (MAPA) sur 24 heures

La MAPA réalise une étude de la PA sur 24 heures avec une mesure toutes les 15 minutes jour et nuit. Elle permet aussi l’évaluation de la PA pendant les périodes d’activité. Les pics tensionnels nocturnes et les anomalies du cycle nyctéméral de la PA sont prédictifs du RCIU, des complications néonatales et de la PE. Des valeurs de référence sont proposées chez la femme enceinte normotendue en fonction du trimestre de la grossesse (**tableau 1**). La MAPA permet d’ajuster le traitement et de rechercher d’éventuelles hypotensions artérielles délétères pour la croissance fœtale [1, 2, 13, 15].

Les autres éléments du suivi

Le pronostic maternel s’est considérablement amélioré avec le développement de mesures de prévention et l’éducation maternelle dans les centres spécialisés. Il est préconisé de programmer une grossesse chez la femme à risque pour anticiper les complications. La consultation “préconceptionnelle” trouve tout son intérêt chez la patiente hypertendue chronique, diabétique, obèse ou âgée de plus de 40 ans. Il conviendra d’ajuster les traitements en arrêtant les familles tératogènes [1, 2, 4, 5].

Lors de cette consultation, le cardiologue recherchera [1]: un antécédent personnel de prééclampsie (la récurrence est d’autant plus fréquente si la PE aura été précoce et sévère); un terrain familial d’HTA, de prééclampsie, de diabète; un antécédent d’HTA sous estrogènes de synthèse; les facteurs de risque CV classiques, un éventuel syndrome d’apnée du sommeil, les caractéristiques de l’environnement social et familial. Un bilan initial sera effectué le plus tôt possible (créatininémie, uricémie, bilan hépatique complet, numération formule sanguine et plaquette). L’uricémie reste un marqueur prédictif très fidèle des complications fœtales; toutefois, plus que sa valeur absolue, c’est la courbe d’uricémie qu’il conviendra de surveiller.

La mère recevra une éducation sur l’automesure tensionnelle, la bandelette urinaire (protéinurie) et les mouvements fœtaux. Les signes d’alerte clinique à enseigner à la mère sont les céphalées, les troubles visuels, les douleurs épigastriques et les acouphènes. Les œdèmes et la prise de poids ne sont alarmants que s’ils apparaissent brutalement en 24 à 48 heures [1, 3, 6].

Prise en charge thérapeutique

Les symptômes maternels ne sont que la conséquence de l’ischémie placentaire. Toute baisse intempestive de la PA peut avoir des répercussions sur la croissance et la vitalité fœtale [1-3]. La prudence est de mise pour ne pas traiter abusivement une réaction d’alarme et traiter au plus juste les véritables hypertensions, en particulier nocturnes. Le bénéfice du traitement antihypertenseur est limité

REVUES GÉNÉRALES

Hypertension artérielle

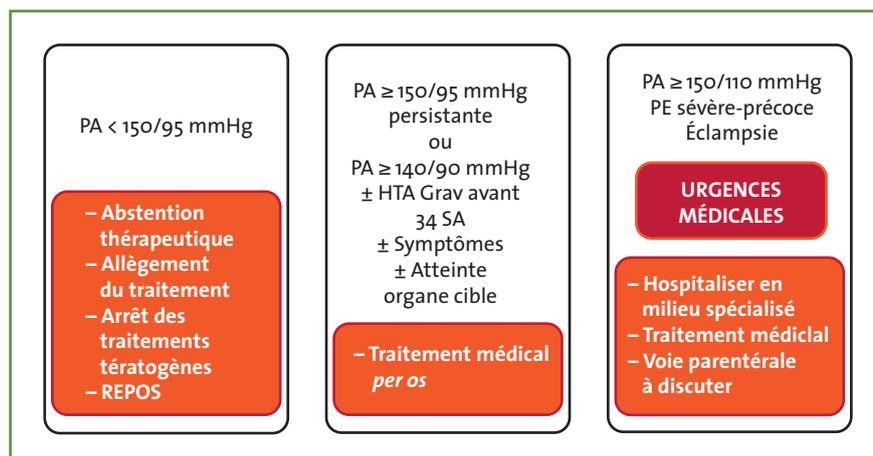


FIG. 1: Quand initier un traitement antihypertenseur ? Une fois le diagnostic établi.

à la prévention maternelle des complications de l'HTA. Les mesures hygiéno-diététiques, valables pour toutes, ont des particularités chez la femme enceinte, à savoir : repos et arrêt de travail reconnus comme seules mesures efficaces sur la croissance fœtale et l'évolution de la grossesse ; pas de régimes amaigrissants chez la femme obèse ; prise de poids modérée : entre 11,2 et 15,9 kg si index de masse corporelle (IMC) < 25 kg/m², entre 6,8 et 11,2 kg si 25 < IMC < 29,9 kg/m² et moins de 6,8 kg si IMC > 30 kg/m² ; contre-indication du régime désodé car il majore l'hypovolémie efficace ; aide au sevrage tabagique (les nicopatches ne sont pas contre-indiqués) ; dépistage du syndrome d'apnée du sommeil chez la femme à risque en s'aidant des autoquestionnaires du sommeil (Berlin, Epworth) [1, 2]. Hormis la prééclampsie, l'éclampsie et l'HTA sévère, il n'y a aucune urgence à instaurer un traitement antihypertenseur (fig. 1).

Le traitement est même souvent allégé voire arrêté au cours du 2^e trimestre chez la femme hypertendue chronique. Lorsqu'un traitement s'impose, la PA doit être abaissée très progressivement pour respecter la perfusion utéro-placentaire. La PA cible sera comprise entre 130-150 pour la PAS et 80-100 mmHg pour la PAD en vérifiant l'absence

d'hypotension et d'HTA masquée par les mesures ambulatoires [1-3, 13].

Les antihypertenseurs centraux (clonidine, alphaméthylodopamine) sont les plus prescrits en raison de leurs propriétés pharmacologiques (baisse progressive de la PA) et de leur innocuité. Les alphabloquants (prazosine) et les alphabêtabloquants (labétalol) sont aussi utilisés car ils sont relativement bien tolérés ; ils sont à préférer aux bêtabloquants purs cardioselectifs (aténolol, pindolol...) qui sont délétères pour le fœtus et le nouveau-né en induisant des bradycardies. Les inhibiteurs calciques avec

la nicardipine sont autorisés. Les diurétiques sont déconseillés car ils peuvent majorer l'hypovolémie (tableau II). Les bloqueurs du système rénine-angiotensine sont contre-indiqués au cours des deux derniers trimestres de la grossesse. En cas de découverte de la grossesse au-delà du 1^{er} trimestre chez une femme traitée par ces classes thérapeutiques, il est recommandé une surveillance de la fonction rénale fœtale et néonatale. Les formes parentérales sont à réserver aux formes très graves en milieu spécialisé.

L'arrêt de la grossesse est en réalité le seul traitement curatif pour la mère avec le retrait du placenta ischémique. L'accouchement doit être réalisé si possible dans un centre obstétrical à proximité d'une réanimation néonatale [1, 3]. Afin de prévenir la prééclampsie, les nouvelles recommandations américaines de l'*American Heart Association* (AHA) et l'*American Stroke Association* (ASA) confortent les prescriptions suivantes [4] : l'instauration d'un traitement par aspirine à faibles doses (75 mg/j) chez les patientes aux antécédents de PE et chez les patientes présentant une HTA essentielle ou secondaire dès la 12^e SA et jusqu'à l'accouchement, et une supplémentation calcique *per os* quotidienne (1 g/j) chez les femmes présentant un faible apport alimentaire

1. Antihypertenseurs centraux : traitement de première intention

- Alphaméthylodopamine (Aldomet) : entre 250 mg 2 ×/j et 500 mg 3 ×/j
- Clonidine (Catapressan) : ½ cp × 2/j puis ½ cp × 3/j...

2. Alpha-bêtabloquant : labétalol (Trandate 100 mg) : ½ cp × 3 à 1cp × 3/j

3. Calcium-bloqueurs : nicardipine (Loxen 50 LP) : 1 cp × 2/j

4. Bêtabloquants (métoprolol, pindolol) si Marfan, insuffisance cardiaque

- risque de retard de croissance intra-utérin, d'hypotrophie et de bradycardie fœtales

5. Diurétiques thiazidiques possibles si rétention hydrosodée

- attention au risque de majoration de l'hypovolémie efficace

6. Formes parentérales à réserver strictement aux urgences hypertensives : labétalol, hydralazine, nitroprussiate de sodium, nicardipine...

7. Aténolol, IEC, ARA2, inhibiteurs de la rénine : contre-indiqués.

TABLEAU II : Quelles classes thérapeutiques utiliser ?

calcique (< 600 mg/j). L'aspirine n'est plus une contre-indication à l'anesthésie périmédullaire (consensus). L'héparine de bas poids moléculaire doit être prescrite dans les situations à risque thrombotique et n'est pas recommandée dans la prévention de la PE [1]. Le sulfate de magnésium sera prescrit en prévention de l'éclampsie dans la PE et l'HTA sévère [1, 3]. L'allaitement n'élève pas la pression artérielle. La bromocriptine (Parlodel), qui bloque la montée laiteuse, peut induire une HTA ou majorer une HTA préexistante. Elle est donc déconseillée en cas d'HTA sévère, de prééclampsie et d'éclampsie. Tous les antihypertenseurs passent à faible dose dans le lait maternel. Seuls le propranolol et la nifédipine passent à pleine dose dans le lait. Les recommandations européennes [1-3] préconisent en 1^{re} intention au cours de la lactation les traitements antihypertenseurs suivants : nicardipine, captopril, énalapril et bédazépril. Le diltiazem, le vérapamil et le labétalol sont autorisés en 2^e intention au cours de l'allaitement. Les diurétiques (furosémide, hydrochlorothiazide et spironolactone) sont également autorisés, mais ils diminuent la production de lait. L'alphaméthildopa et la clonidine sont déconseillées au cours de l'allaitement en raison d'un risque de syndrome dépressif du *post-partum*. Enfin, l'acébutolol et de l'aténolol sont formellement contre-indiqués durant l'allaitement [1, 2].

Le suivi après la naissance

Une réévaluation du traitement antihypertenseur sera faite à distance de l'accouchement pour réajuster la prise en charge et arrêter le traitement antihypertenseur en cas de normalisation complète des chiffres tensionnels. Si l'HTA et/ou la protéinurie persistent à 3 mois, un bilan d'HTA et du risque CV est recommandé. Un bilan de thrombophilie est recommandé en cas d'antécédent familial ou personnel de maladie

POINTS FORTS

- ➔ Les HTA de la grossesse sont la conséquence d'une placentation défectueuse.
- ➔ Les mesures ambulatoires de PA sont nécessaires pour conforter le diagnostic d'HTA et dépister des hypotensions sous traitement.
- ➔ Le traitement antihypertenseur ne sera prescrit que dans les formes sévères, à doses progressives, avec des objectifs tensionnels modérés, le placenta n'étant pas autorégulé.
- ➔ Les bloqueurs du système rénine angiotensine sont tératogènes d'où la nécessité d'une consultation préconceptionnelle.
- ➔ Un bilan d'HTA et du risque CV est recommandé à distance de l'accouchement.
- ➔ La prééclampsie et le HELLP syndrome sont des facteurs de risque CV spécifiques, justifiant un suivi régulier, en particulier à la périménopause.

veineuse thromboembolique, de PE précoce (< 34 SA+++) ou de HELPP syndrome, de RCIU, de mort fœtale, d'hématome rétroplacentaire. En cas d'HTA chronique connue, il convient de reprendre le traitement habituel à l'arrêt de l'allaitement.

Les classes thérapeutiques de choix sont les bloqueurs du système rénine angiotensine mais il faudra être attentif au souhait de nouvelle grossesse ! [1, 2, 13]. Le syndrome d'apnée du sommeil sera réévalué [2, 4, 5, 11-13]. La contraception avec estrogènes de synthèse est contre-indiquée pendant les 6 semaines du *post-partum*. À distance, la contraception estroprogestative peut être prescrite selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé parues en juillet 2013 (www.has-sante.fr).

Les conséquences à long terme

La PE est aujourd'hui reconnue comme un facteur de risque cardio-cérébrovasculaire indépendant [1, 2, 4-7]. À titre d'exemple, Magnussen *et al.* ont montré qu'après une PE, le risque relatif de développer une HTA était $\times 4$; le risque de

diabète et de syndrome métabolique $\times 3$; le risque de coronaropathie et d'accident vasculaire cérébral $\times 2$ [7].

Une nouvelle classification américaine du risque CV chez la femme a été publiée en 2011 prenant en compte les syndromes hypertensifs de la grossesse [5]. Les recommandations européennes sur la prise en charge du risque cardiovasculaire chez la femme enceinte en 2011 [1] ainsi que les dernières recommandations américaines sur la prévention de l'AVC chez la femme [4], reconnaissent aussi la PE et le diabète gestationnel comme des facteurs de risques cardio-cérébrovasculaires spécifiques chez la femme.

Perspectives

Malgré une meilleure compréhension de la physiopathologie de l'ischémie placentaire, la conduite thérapeutique des syndromes hypertensifs de la grossesse n'a pas fondamentalement changé. La grossesse est considérée comme un équivalent de stress métabolique et vasculaire. Elle est une opportunité pour identifier les femmes à risque CV, surtout celles en précarité. Au décours

REVUES GÉNÉRALES

Hypertension artérielle

de leur grossesse, celles-ci relèveront de mesures de prévention et d'éducation, notamment lors de la ménopause [1, 4, 5]. Les femmes, leur médecin généraliste et leur cardiologue doivent être alertés sur ces spécificités hormonales du risque CV pour organiser un suivi efficace et coordonné.

C'est dans cet objectif qu'a été mis en place au CHRU de Lille le circuit "cœur, artères et femmes" [1] visant à améliorer le partenariat cardio-gynécologique, en partageant les connaissances sur les risques CV de la prééclampsie et de la contraception hormonale, sur les opportunités du dépistage des facteurs de risque CV avec une utilisation plus systématique des mesures ambulatoires de PA lors du suivi de grossesse et de la mise en place de la contraception. Les retombées directes de ce parcours de soins seront une cohésion dans le suivi des femmes avec une amélioration des pratiques professionnelles pour agir concrètement sur la réduction des événements cardio-neurovasculaires, toujours premières causes de mortalité chez la femme aujourd'hui [1, 4].

Bibliographie

1. REGITZ-ZAGROSEK V, BLOMSTROM LUNDQVIST C, BORCHI C *et al.* European Society of Gynecology (ESG), Association for European Paediatric Cardiology (AEPC), German Society for Gender Medicine (DGesGM), ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2011;32:3147-3197.
2. MANCIA G, FAGARD R, NARKIEWICZ K *et al.* 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*, 2013;31:1281-1357.
3. WILLIAMS D, CRAFT N. Pre-eclampsia. *BMJ*, 2012;345:e4437.
4. BUSHNELL C, MCCULLOUGH LD, AWAD IA *et al.* on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Council for High Blood Pressure Research. Guidelines for the Prevention of Stroke in Women: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke J Cereb Circ*, 2014;45:1545-1588.
5. MOSCA L, BENJAMIN EJ, BERRA K *et al.* Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011 update: a guideline from the American heart association. *Circulation*, 2011;123:1243-1262.
6. BROWN MC, BEST KE, PEARCE MS *et al.* Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*, 2013; 28:1-19.
7. MAGNUSSEN EB, VATTEN LJ, SMITH GD *et al.* Hypertensive disorders in pregnancy and subsequently measured cardiovascular risk factors. *Obstet Gynecol*, 2009; 114:961-970.
8. LEVINE RJ, MAYNARD SE, QIAN C *et al.* Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*, 2004; 350: 672-683.
9. BROSENS J, PIJNENBORG A, ROBERT B *et al.* The myometrial junctional zone spiral arteries in normal and abnormal pregnancies: A review of the literature. *AJOG Reviews. Am J Obstet and Gynecol*, 2002;187: 1416-1423.
10. HERMIDA RC, AYALA DE, MOJÓN A *et al.* Differences in circadian blood pressure variability during gestation between healthy and complicated pregnancies. *Am J Hypertens*, 2003;16:200-208.
11. OLIVAREZ SA, FERRES M, ANTONY K *et al.* Obstructive sleep apnea screening in pregnancy, perinatal outcomes, and impact of maternal obesity. *Am J Perinatol*, 2011;28: 651-658.
12. LOUIS JM1, AUCKLEY D, SOKOL RJ *et al.* Maternal and neonatal morbidities associated with obstructive sleep apnea complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 2010;202: 261.e1-5.
13. BLACHER J, HALIMI J-M, HANON O *et al.* Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Recommandations 2013 de la Société française d'hypertension artérielle. *Presse Médicale*, 2013;42:819-825.
14. DENOLLE T. Automesure chez la femme enceinte. *Presse Med*, 2014;43:827-830.
15. FERGUSON JH, BLAKE L, SHAAR CJ. Ambulatory blood pressure monitoring during pregnancy. Establishment of standards of normalcy. *AJH*, 1994;7:838-843.
16. MOUNIER-VEHIER C, BOUDGHENE F, DELSART P *et al.* Cœur, artères et femmes, un circuit de soins dédié aux femmes à risque cardiovasculaire. *Annales de Cardiologie et Angéiologie*, 2014;63:192-196.

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

Medtronic lance Medtronic Assistance

À quelques jours de la Journée Mondiale du Cœur, Medtronic annonce le lancement de Medtronic Assistance, un nouveau service d'assistance technique téléphonique destiné à l'ensemble de la chaîne des utilisateurs des prothèses cardiaques Medtronic, patients ou équipes soignantes. Il s'agit là du premier et du seul service de ce type proposé par un industriel du domaine du dispositif médical implantable.

Medtronic Assistance est accessible du lundi au vendredi de 9 h à 18 h via un numéro vert unique : le 0800 38 17 00.

Ce nouveau service s'adresse également aux professionnels de santé avec l'objectif de fournir un support technique fiable aux équipes médicales et paramédicales en matière de lecture des télétransmissions ou de programmation du moniteur.

J.N.

D'après un communiqué de presse de Medtronic

Dyslipidémie et diabète

RÉSUMÉ : Les anomalies lipidiques sont fréquentes et particulières chez les patients diabétiques de type 2. Elles sont définies par des taux élevés de triglycérides, des taux bas d'HDL-C et des anomalies qualitatives des lipoprotéines athérogènes. Plusieurs études ont démontré la relation linéaire entre les taux de LDL-C et le risque cardiovasculaire.

Les traitements par statines ont prouvé leur efficacité sur la diminution du LDL-C et la réduction des événements cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2. Malgré un LDL-C dans l'objectif cible, il persiste chez ces patients un risque cardiovasculaire résiduel. Ce risque est en partie lié au fait que les statines agissent principalement sur le LDL-C et faiblement sur les anomalies typiques de la dyslipidémie athérogène du patient diabétique de type 2. Des thérapeutiques complémentaires ont été envisagées, mais leurs niveaux de preuve sont encore faibles.



→ **B. TANGUY, V. ABOYANS**
Service de Cardiologie,
CHU de LIMOGES.

La présence d'une dyslipidémie est fréquente chez les patients diabétiques de type 2 : elle touche près de 50 % de ces patients et aggrave le risque de pathologies cardiovasculaires chez ces patients déjà à haut risque cardiovasculaire. Les anomalies lipidiques typiques du patient diabétique de type 2 sont particulières car elles associent l'hypertriglycémie à un HDL-C bas. Le contrôle de ces anomalies lipidiques chez le diabétique est l'un des objectifs thérapeutiques primordiaux dans la prévention des complications cardiovasculaires. Or, ces anomalies restent largement incontrôlées chez ces patients malgré les traitements par statines qui agissent principalement sur le LDL-C.

Spécificités des anomalies lipidiques

La perturbation du métabolisme lipidique semble être un événement précoce dans le développement de diabète de type 2, et pourrait précéder la maladie de plusieurs années. Les désordres de l'insuline (insulinorésistance et déficit "relatif" en insuline) semblent jouer un rôle majeur dans les modifications du métabolisme lipidique. Les

anomalies observées sont à la fois quantitatives et qualitatives. Les principales anomalies quantitatives, observées chez 50 % des patients diabétiques de type 2, sont l'augmentation des triglycérides plasmatiques et la diminution du HDL-C. Le taux plasmatique du LDL-C est le plus souvent normal ou légèrement augmenté. Des anomalies similaires sont observées chez les intolérants au glucose et parfois chez les obèses non diabétiques.

Les anomalies qualitatives, observées au cours du diabète de type 2, sont susceptibles de favoriser la survenue d'accidents cardiovasculaires, en raison de leur caractère athérogène. On note comme principales anomalies : des particules de VLDL de grande taille et riches en triglycérides, une modification de la composition des LDL-C qui sont denses et de petite taille, une augmentation de l'oxydation du LDL-C, un enrichissement du HDL-C en triglycérides et une augmentation de la glycation des apolipoprotéines. Les LDL oxydés et glyqués ont *in vitro* une clairance réduite, leur élimination par les macrophages est responsable de la formation de cellules spumeuses qui initient le processus d'athérogenèse. Les mêmes anomalies

REVUES GÉNÉRALES

Métabolisme

sont retrouvées chez les sujets insulino-résistants non encore diabétiques.

Dyslipidémie et risque cardiovasculaire

De nombreuses études ont étudié la relation entre les anomalies lipidiques et le risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques de type 2.

1. LDL-C et risque cardiovasculaire

Plusieurs études ont montré la relation linéaire entre le taux de LDL-C et la survenue d'événements cardiovasculaires aussi bien en prévention primaire que secondaire (**fig. 1**) [1]. Les taux élevés de LDL-C sont plus pathogènes chez les personnes diabétiques de type 2 en raison de la présence de petites particules denses de LDL et d'autres lipoprotéines potentiellement athérogènes telles que la lipoprotéine VLDL et de densité intermédiaire (IDL).

Des analyses de sous-groupes de patients diabétiques ont apporté la preuve de l'efficacité des statines dans la réduction du risque cardiovasculaire chez les diabétiques de type 2 dans certaines études (4S, HPS) mais pas dans d'autres (ALLHAT-LLT, ASPEN, 4D) [2] (**tableau 1**). L'étude CARDS, première grande étude spécifiquement réalisée chez les patients diabétiques de type 2, a apporté la preuve de l'efficacité de l'atorvastatine pour réduire

le risque cardiovasculaire [3]. Chez 3000 patients diabétiques de type 2 ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire, le traitement par atorvastatine 10 mg comparé au placebo était associé à une réduction de 37 % du risque d'événement cardiovasculaire majeur.

La récente méta-analyse réalisée par les *Cholesterol Treatment Trialists'* (CTT), incluant 26 études randomisées et 170 000 patients, a montré qu'un traitement par statines réduit l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs à 5 ans d'environ 20 % pour une réduction de 1 mmol/L de LDL-C quel que soit le taux initial de LDL-C [2].

Une controverse quant à l'utilisation des statines est récemment apparue suite à la publication d'une méta-analyse [4] rapportant une augmentation de 9 % de l'incidence du diabète chez les patients traités par statines. Ces résultats ne doivent pas remettre en cause l'usage des statines en prévention cardiovasculaire. En revanche, cela doit remettre en question l'usage des statines chez les personnes à faible risque en pesant le rapport risque/bénéfice.

2. HDL-C, triglycérides et risque cardiovasculaire résiduel

Le LDL-C n'est pas le seul responsable du risque cardiovasculaire des patients atteints de diabète de type 2. Les anomalies des triglycérides et du HDL-C que l'on désigne sous le nom de dys-

lipidémie athérogène sont caractéristiques du diabète et sont à l'origine de complications macrovasculaires et microvasculaires.

Dans l'étude TNT, les patients ayant des taux de HDL-C < 0,37 g/L ont eu un risque de 40 % supérieur comparé aux patients dont le HDL-C était > 0,55 g/L malgré un LDL-C < 0,7 g/L [5]. De même, dans l'essai PROVE IT-TIMI 22 [6], malgré un taux de LDL cholestérol < 0,70 g/L sous statines, les patients dont les triglycérides étaient > 2,0 g/L ont eu un risque de décès, d'infarctus du myocarde ou de syndrome coronaire aigu 56 % supérieur à celui des patients qui avaient des triglycérides < 2 g/L. Enfin, dans STENO 2, plus de 50 % des patients ont présenté des complications microvasculaires malgré un traitement intensif incluant des statines [7].

Le risque cardiovasculaire résiduel des patients diabétiques de type 2 est en partie lié à la non correction de la dyslipidémie athérogène sous traitement par statines. D'autres anomalies participent également à ce risque résiduel. Les anomalies lipidiques qualitatives (VLDL1 enrichies en cholestérol et triglycérides, des LDL et des HDL enrichies en triglycérides, une augmentation de l'oxydation des LDL, une glycation des apolipoprotéines) ne sont pas non plus corrigées par les statines et sont susceptibles de participer au risque cardiovasculaire résiduel. Enfin, le diabète de type 2 est responsable d'anomalies athérogènes propres : hyperglycémie chronique, inflammation et stress oxydatif.

Objectifs du traitement

Les recommandations conjointes de la Société européenne de cardiologie (ESC) et de la Société européenne d'athérosclérose (EAS) [8] préconisent comme principal objectif un taux de LDL-C < 1,0 g/L pour l'ensemble des patients diabétiques de type 2. L'objectif secondaire pour

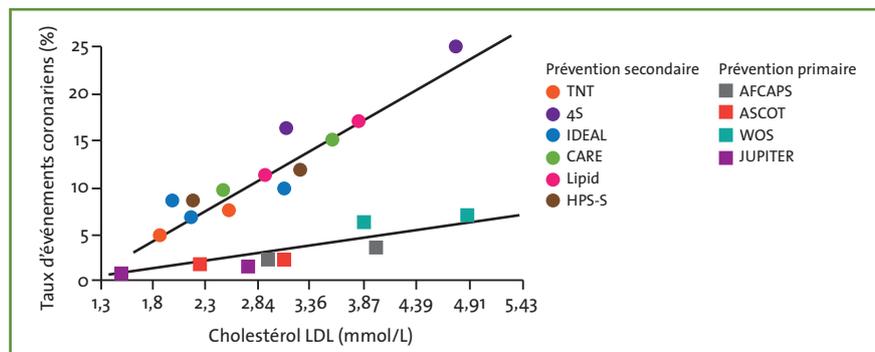


Fig. 1: Relation linéaire entre la concentration de LDL-C et les événements coronariens.

Étude	Traitement	Nombre total de sujets	Nombre de patients diabétiques (%)	Âge moyen des patients	Critères d'inclusion	Durée moyen de suivi	Résultats
4S	Simvastatine 20 à 40 mg vs placebo	1444	202 (14 %)	60 ans	ATCD d'IDM ou d'angor	5,4 ans	Réduction de 55 % du risque d'accident cardiovasculaire (p = 0,002)*
HPS	Simvastatine 40 mg vs placebo	20 536	5 963 (29 %)	64 ans	ATCD de maladie coronarienne ou d'artériopathie occlusive	5 ans	Réduction de 33 % (p = 0,0003) du risque de survenue d'événements cardiovasculaires*
ALLHAT-LLT	Pravastatine 40 mg vs traitement habituel	10 355	3 638 (35 %)	66 ans	HTA traitée et au moins 3 autres FDR CV associés	4,9 ans	Réduction non significative de la morbidité cardiovasculaire* chez les diabétiques comme chez les non diabétiques
ASPEN	Atorvastatine 10 mg vs placebo	2 410	2 410 (100 %)	61 ans	Avec ou sans ATCD d'IDM ou de revascularisation coronarienne	4 ans	Réduction non significative du critère primaire composite (décès cardiovasculaire, événements cardiovasculaires)
4D	Atorvastatine 20 mg vs placebo	1 255	1 255 (100 %)	66 ans	Insuffisants rénaux hémodialysés	4 ans	Réduction non significative du critère primaire (IDM, décès cardiaque, AVC)
CARDS	Atorvastatine 10 mg vs placebo	2 838	2 838 (100 %)	62 ans	1 FDR CV associé	4 ans	Réduction de 37 % (p = 0,001) du risque relatif d'événements cardiovasculaires majeurs (AVC, revascularisation coronarienne, IDM)
VA-HIT	Gemfibrozil vs placebo	2 528	769 (30 %)	64 ans	ATCD de coronaropathie, HDL-C ≤ 0,4 g/L et taux de LDL-C ≤ 1,40 g/L	5 ans	Réduction de 32 % (p = 0,004) du risque de survenue d'IDM, de décès d'origine cardiaque ou d'AVC*
FIELD	Fénofibrate 200 mg vs placebo	9 795	9 795 (100 %)	62 ans	CT entre 1,16 et 2,51 g/L, ratio CT/HDL-C ≥ 4 et triglycéridémie entre 0,88 et 4,42 g/L	5 ans	Réduction non significative du risque d'événements coronariens
ACCORD-Lipid	Simvastatine 20 à 40 mg + fénofibrate vs simvastatine 20 à 40 mg + placebo	5 518	5 518 (100 %)	62 ans	Maladie CV ou au moins 2 FDR CV associés	4,7 ans	Réduction non significative du critère primaire (IDM non fatal, AVC non fatal et décès cardiovasculaires)

*: Analyse du sous-groupe des patients diabétiques. ATCD : antécédents ; CV : cardiovasculaire ; CT : cholestérol total ; FDR : facteur de risque ; IDM : infarctus du myocarde.

TABEAU I : Efficacité des statines et des fibrates chez les patients diabétiques.

ces patients est un taux de non-HDL-C < 1,3 g/L et un taux d'apoB < 1,0 g/L. Le non-HDL-C est une estimation du nombre de particules plasmatiques athérogènes (VLDL + IDL + LDL) et peut être facilement calculé en utilisant la formule

suivante : cholestérol total - HDL-C. Elle permet d'évaluer le risque athérogène même si le LDL ne peut être calculé quand le taux de TG est > 4 g/L, situation fréquente notamment lors d'un diabète non équilibré. Pour les patients diabé-

tiques de plus de 40 ans avec un autre facteur de risque cardiovasculaire ou une atteinte d'un organe cible, l'objectif principal est encore plus strict : LDL-C < 0,7 g/L. Un non-HDL < 1 g/L et une Apo B < 0,8 g/L sont les cibles secondaires.

REVUES GÉNÉRALES

Métabolisme

Traitement

1. Mesures hygiéno-diététiques

Les mesures hygiéno-diététiques font systématiquement partie du traitement, que le patient soit sous traitement pharmacologique ou non. Les conseils diététiques doivent être adaptés à chaque patient selon ses besoins [8]. La réduction des taux sériques de cholestérol total et de LDL-C peut être obtenue par une diminution de la consommation d'acides gras saturés et d'acides gras trans ainsi que par la consommation de fibres et de phytostérols.

Les mesures les plus efficaces sur la baisse des triglycérides sont la réduction pondérale, la réduction de la consommation d'alcool et de sucres ainsi que la lutte contre la sédentarité. La supplémentation en acides gras oméga 3 est également citée par les recommandations européennes. Enfin, l'augmentation du niveau d'activité physique, la réduction pondérale et la diminution des apports en graisses saturées et en sucres se sont montrés efficaces pour augmenter le HDL-C.

2. Traitement médicamenteux

Selon les recommandations européennes, pour les patients diabétiques de type 2, âgés de moins de 40 ans, dont le traitement diabétique est récent, sans autre facteur de risque cardiovasculaire et sans complications, le traitement médicamenteux hypolipémiant n'est pas indispensable si le LDL-C < 1,0 g/L [8].

● Statines

Ces molécules ont bien démontré leur effet dans la réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire en réduisant le LDL-C. La baisse de LDL-C dépend à la fois de la molécule et du dosage utilisé (**tableau II**) [9].

Les statines agissant principalement sur le LDL-C, des thérapeutiques com-

plémentaires peuvent être envisagées pour réduire les taux de triglycérides et augmenter les taux de HDL-C, et réduire ainsi le risque cardiovasculaire résiduel. Mais les preuves de l'efficacité de ces associations restent encore limitées.

● Statines et fibrates

Le fénofibrate en association avec des statines peut être prescrits avec prudence afin d'atteindre les objectifs thérapeutiques [8], mais le niveau de preuve reste encore faible avec ces molécules. Dans le sous-groupe des patients diabétiques de l'étude VA-HIT, le traitement par gemfibrozil a permis une réduction de 32 % du risque relatif et de 10 % du risque absolu d'événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, décès d'origine cardiaque) [10].

Dans l'étude FIELD, le traitement par le fénofibrate n'a pas permis de montrer une réduction significative des événements coronaires [11]. En revanche, une analyse post hoc a montré que le fénofibrate réduisait les événements cardiovasculaires de 27 % chez les patients avec des taux de triglycérides élevés et des taux de HDL-C bas.

Dans l'étude ACCORD-Lipids, les patients qui ont à la fois un taux de TG élevé et un HDL-C bas ont semblé profiter de l'ajout du fénofibrate à la simvastatine,

avec une réduction du risque d'événements cardiovasculaires majeurs à la limite de la significativité [12]. Une méta-analyse utilisant des fibrates en prévention cardiovasculaire chez des patients diabétiques de type 2 montre que les fibrates réduisent significativement le risque d'infarctus non fatal de 21 %, mais n'ont aucun effet sur la mortalité coronarienne ou le risque de mortalité totale [13].

● Statines et acide nicotinique

La combinaison d'acide nicotinique avec des doses modérées de statines peut également être utilisée chez les patients diabétiques de type 2 [8]. Elle permet une augmentation significative du taux de HDL-C et une réduction de triglycérides. Des études nous suggèrent l'efficacité de cette association sur les lésions d'athérome.

Dans l'étude HATS, l'association de simvastatine et d'acide nicotinique chez des patients dont le taux de HDL-C était bas a permis une diminution significative des lésions coronariennes et une réduction de 60 % du nombre d'événements cardiovasculaires majeurs [14]. Dans l'étude ARBITER 6-HALTS qui incluait des patients à haut risque cardiovasculaire (dont 36 % de patients diabétiques), l'association de l'acide nicotinique à la simvastatine ralentissait la progression de l'athérosclérose mesurée par l'épaisseur intima-média après

Molécules	Baisse moyenne de LDL-C [IC 95 %]
Pravastatine 10 mg	20 % [17 %-22 %]
Simvastatine 10 mg	27 % [25 %-29 %]
Simvastatine 20 mg	32 % [30 %-34 %]
Simvastatine 40 mg	37 % [35 %-40 %]
Atorvastatine 10 mg	37 % [34 %-41 %]
Rosuvastatine 5 mg	38 % [36 %-40 %]
Rosuvastatine 10 mg	43 % [41 %-45 %]
Rosuvastatine 20 mg	48 % [46 %-51 %]
Atorvastatine 80 mg	55 % [48 %-62 %]

TABLEAU II : Réduction du LDL-C selon le type de statines utilisé.

1 an de traitement [15]. L'hypothèse d'une amélioration de la prévention par le HDL-C a toutefois été remise en question récemment par les résultats de l'étude AIM-HIGH. Cette étude a été interrompue prématurément en raison de l'inefficacité de l'acide nicotinique sur les événements cliniques malgré une efficacité sur le taux de HDL-C.

Il faudra attendre les résultats de l'étude HPS2-THRIVE qui a inclus 25 000 patients pour avoir des éléments de réponse quant à l'intérêt d'un traitement par acide nicotinique.

Conclusion

La prise en charge des anomalies lipidiques, en raison de leur grande fréquence et de leur implication directe dans l'augmentation du risque cardiovasculaire, représente un enjeu majeur dans la prise en charge du patient diabétique de type 2. La réduction du taux de LDL-C reste le principal objectif. Néanmoins, il persiste chez les patients diabétiques un risque cardiovasculaire résiduel malgré un LDL-C dans l'objectif cible. Ce risque résiduel est lié en partie au fait que les statines agissent principalement sur le LDL-C mais peu sur la dyslipidémie athérogène du patient diabétique. Pour réduire ce risque, nous devons prendre en charge l'hypertriglycéridémie et le HDL-C bas par des thérapeutiques complémentaires aux statines ; mais le niveau de preuve de ces molécules est encore faible.

Bibliographie

1. LAROSA JC, GRUNDY SM, WATERS DD *et al.* Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2005;352:1425-1435.
2. BAIGENT C, BLACKWELL L, EMBERSON J *et al.* Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*, 2010;376:1670-1681.

POINTS FORTS

- ➔ Les anomalies lipidiques typiques de la dyslipidémie athérogène du patient diabétique de type 2 associent une hypertriglycéridémie, une diminution du taux de HDL-C et des anomalies qualitatives des lipoprotéines athérogènes.
- ➔ La réduction du LDL-C est la priorité de la prise en charge de la dyslipidémie chez le patient diabétique de type 2.
- ➔ Les recommandations européennes 2011 préconisent des valeurs cibles de LDL-C abaissées par rapport aux recommandations SFC/ALFEDIAM de 2004, < 1 g/L pour les patients à haut risque et < 0,7 g/L pour les patients à très haut risque cardiovasculaire.
- ➔ Malgré un LDL-C dans l'objectif thérapeutique, il persiste un risque cardiovasculaire résiduel chez les patients diabétiques de type 2.

3. COLHOUN HM, BETTERIDGE DJ, DURRINGTON PN *et al.* Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004;364:685-696.
4. SATTAR N, PREISS D, MURRAY HM *et al.* Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*, 2010;375:735-742.
5. SHEPHERD J, BARTER P, CARMENA R *et al.* Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care*, 2006;29:1220-1226.
6. MILLER M, CANNON CP, MURPHY SA *et al.* PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*, 2008;51:724-730.
7. GAEDE P, VEDEL P, LARSEN N *et al.* Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2003;348:383-393.
8. REINER Z, CATAPANO AL, DE BACKER G *et al.* ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*, 2011;32:1769-1818.
9. LAW MR, WALD NJ, RUDNICKA AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2003;326:1423.
10. RUBINS HB, ROBINS SJ, COLLINS D *et al.* Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). *Arch Intern Med*, 2002;162:2597-2604.
11. KEECH A, SIMES RJ, BARTER P *et al.* FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9 795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*, 2005;366:1849-1861.
12. ACCORD Study Group, GINSBERG HN, ELAM MB *et al.* Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2010;362:1563-1574.
13. SAHA SA, ARORA RR. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Int J Cardiol*, 2010;141:157-166.
14. ZHAO XQ, MORSE JS, DOWDY AA *et al.* Safety and tolerability of simvastatin plus niacin in patients with coronary artery disease and low high-density lipoprotein cholesterol (The HDL Atherosclerosis Treatment Study). *Am J Cardiol*, 2004;93:307-312.
15. VILLINES TC, STANEK EJ, DEVINE PJ *et al.* The ARBITER 6-HALTS Trial (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis): final results and the impact of medication adherence, dose, and treatment duration. *J Am Coll Cardiol*, 2010;55:2721-2726.

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

Ultra-endurance : quel bilan ? Quelles précautions ?

RÉSUMÉ : L'ultra-endurance est un monde à part, réservé à des sportifs avides d'efforts de très longue durée. Ce monde est exigeant pour le corps et l'esprit, tant lors de la préparation que lors des épreuves.

Les heures d'entraînement réorientent les fibres musculaires et façonnent le mental. Sans oublier les adaptations des structures ostéo-articulaires et cardiovasculaires. Cela ne doit pas se faire sans un bilan médical préalable exhaustif, au contenu adapté à chaque âge. Le sportif de l'ultra doit se connaître et respecter son organisme lors des épreuves sous peine d'être contraint à l'abandon...

Les conditions de la réussite :

- avant : pratiquer un bilan médical personnalisé, se préparer, connaître son corps ;
- pendant : gérer son effort, respecter les signes d'intolérance de l'organisme ;
- après : savoir récupérer et analyser l'épreuve passée...



→ J.-C. VERDIER

Président du Club des Cardiologues du Sport, Institut Cœur Effort Santé, PARIS.

Ultra-endurance : de quoi s'agit-il ?

- Une définition : toute activité d'endurance durant plus de 4 heures.
- L'ultra-endurance concerne essentiellement la course à pied, le cyclisme, la natation et le ski de fond, isolés ou combinés.
- Les épreuves les plus emblématiques en sont :
 - le Badwater (États-Unis), 135 miles (course) ;
 - les 100 km de Millau (France) ;
 - la Diagonale des Fous (la Réunion), 145 km avec 8 700 mètres de dénivelé positif (course) ;
 - l'Ultratrail du Mont-Blanc, 163 km avec 9 000 mètres de dénivelé positif (course) ;
 - le Marathon des Sables (Sahara sud-marocain), 220 km en 6 étapes (course) ;
 - l'Ironman d'Hawaï, 3,8 km de natation, 180 km de vélo et 42,195 km de course.

Ces épreuves sont en pleine expansion, en France comme ailleurs...

Quel bilan ?

Il doit être adapté au sportif en fonction de :

- l'âge : près de 70 % des coureurs ont plus de 40 ans ;
- l'expérience : on oppose de façon arbitraire les sportifs de "toujours" qui ont fait de nombreux marathons, voire quelques ultra-marathons, aux "nouveaux" qui n'ont fait que quelques semi-marathons, voire un marathon.

Tous ces sportifs doivent bénéficier d'une visite médicale d'aptitude (VMA) pratiquée au mieux par un médecin du Sport, comprenant un ECG de repos. En présence de facteurs de risque cardiovasculaire, d'anomalie clinique ou électrique ; l'avis d'un spécialiste est souhaitable.

Les examens complémentaires les plus contributifs sont selon les cas, l'écho-

graphie cardiaque, l'épreuve d'effort ou le Holter rythmique.

Une épreuve d'effort est souhaitable pour les hommes de plus de 45 ans et pour les femmes de plus de 55 ans. Sa fréquence dépend des facteurs de risque cardiovasculaires et d'éventuels signes fonctionnels liés à l'effort.

Les réalités du terrain :

- les abandons sont nombreux : de 30 à 50 % selon les épreuves !
- les causes d'abandon ne sont pas cardiaques : essentiellement musculotendineuses et ostéo-articulaires ; puis digestives, cutanées ; enfin épuisements et malaises non étiquetés.

Il existe des explications à la bonne tolérance cardiaque de ce type d'épreuve :

- les sportifs arrivant à ce stade d'endurance ont été "sélectionnés" : les porteurs de cardiopathie se sont révélés lors d'efforts de plus courte durée, plus intenses (10 000 mètres, cross, semi-marathons, marathons) ;
- le cœur est "protégé" de contraintes fréquentielles excessives par la durée de l'effort. Si le sportif veut pouvoir "tenir", le coût énergétique de son activité ne doit pas dépasser 60 % de sa $VO_2\text{max}$, afin d'utiliser préférentiellement les lipides, obéissant au "crossover concept" (fig. 1). Les FC sont alors sous-maximales : illustrations par la cinétique de la FC lors d'épreuves de course comme l'Ultratrail du Mont-Blanc (fig. 2), l'ascension du Mont Toubkal (4 167 m) (fig. 3) ;
- la thermorégulation impose une redistribution vasculaire progressive avec majoration du débit sanguin sous-cutané entraînant une baisse des contraintes tensionnelles maximales.

La recherche d'une éventuelle souffrance myocardique, portant sur les marqueurs biologiques (NT-proBNP, CTN D...) et échographiques (fonctions VG et VD) sont en cours de réalisation par plusieurs équipes à travers le monde.

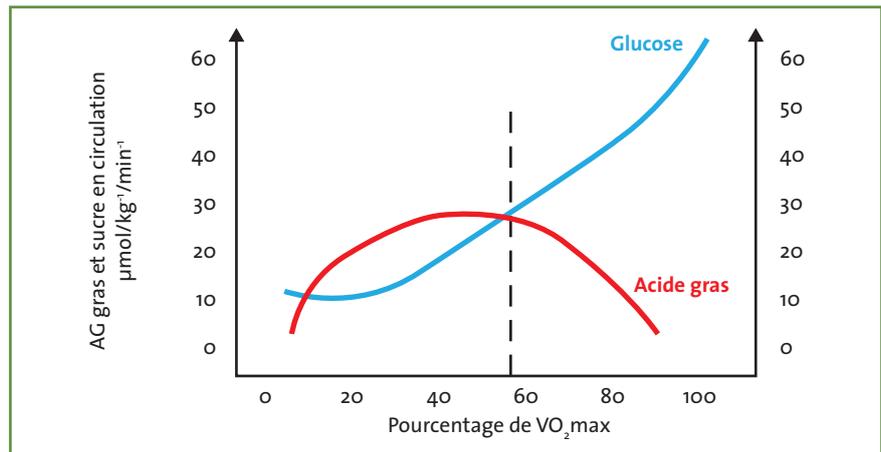


FIG. 1 : Utilisation des substrats énergétiques : "crossover concept".



FIG. 2 : Exemple de cinétique moyennée de la FC lors d'une course d'endurance d'une durée de 24 heures (Ultratrail du Mont-Blanc). (photo : © The North Face / Franck Oddoux)

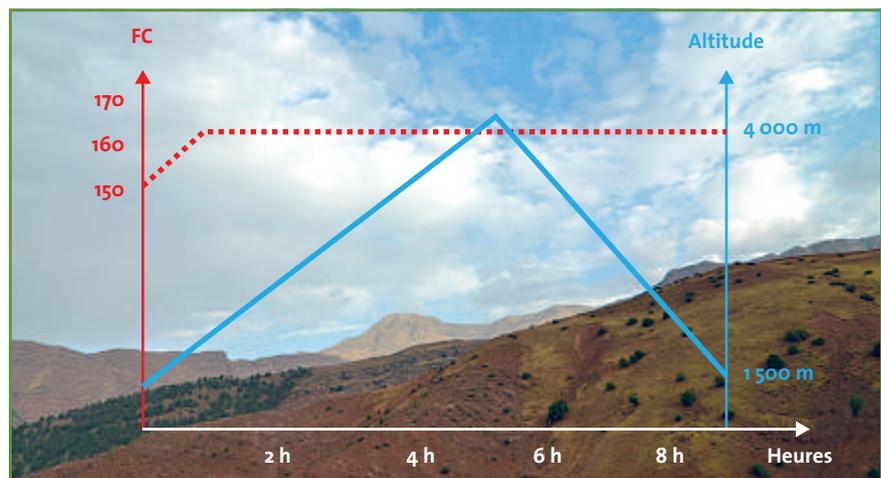


FIG. 3 : Exemple de cinétique moyennée de la FC lors de l'ascension du mont Toubkal (4127 m) au Maroc.

REVUES GÉNÉRALES

Sport

Quelles précautions ?

1. Avant

- **Un entraînement adapté.** Un grand nombre d'heures d'entraînement est indispensable pour que toutes les structures mises en jeu supportent ces heures de travail ininterrompu :
 - muscles et tendons ;
 - peau : pieds, mamelons, périnée...
 - système digestif : hydratation et alimentation fractionnés sur un système "ballotté" ;
 - cerveau : volonté, résistance à la fatigue.

Les séances de longue durée à faible intensité favorisent l'utilisation des lipides dont le stock est important dans l'organisme, permettant la poursuite de l'effort (*fig. 1*).

La participation à des épreuves de plus courte durée (moins de 4 heures) est une bonne école.

2. Pendant

- **Savoir s'hydrater et s'alimenter.** De façon classique, on conseille de respecter la formule "peu mais souvent". On voit apparaître, sur des épreuves spécifiques, des athlètes avec une autre approche : essayer de tout faire avec le minimum d'apports... À déconseiller chez les sujets de plus de 45 ans !
- **Savoir s'adapter.** Aux baisses de régime bien sûr mais aussi aux condi-

POINTS FORTS

- ➔ S'entraîner : le passage à l'ultra-endurance impose une grande charge d'entraînement conduisant à une adaptation des fibres musculaires.
- ➔ Se connaître : les tolérances aux conditions climatiques, à l'alimentation fractionnée, aux contraintes psychologiques... sont propres à chacun.
- ➔ Respecter les signes d'intolérance, que ces signes soient musculaires, ventilatoires ou thoraciques ; savoir écouter son organisme pour aller loin.
- ➔ Récupérer : trop souvent écourtée, la récupération est nécessaire aux progrès, tant entre deux séances d'entraînement qu'entre deux épreuves...

tions météorologiques : température, degré hydrométrique, précipitations, ensoleillement, etc.

- **Respecter les signes fonctionnels.** La symptomatologie cardiaque "classique" avec ses précordialgies et ses palpitations est rare chez les sportifs d'ultra-endurance. Plus fréquents sont les signes "bâtards" dont la signification n'est pas univoque :
 - douleurs digestives,
 - nausées,
 - vertiges,
 - essoufflements,
 - fatigue extrême d'apparition soudaine,
 - ...

Dans tous les cas, le sportif doit accepter de réduire son allure, voire de s'arrêter.

Des équipes de surveillance, placées régulièrement sur le trajet, ont pour mission de détecter les sujets "out" et de les conseiller, au besoin de les sortir de la course.

Pour en savoir plus

1. Fédération Française de la Randonnée Pédestre. Guide pratique du randonneur, 2004.
2. BILLAT V. L'entraînement en pleine nature ; 2005 Éditions De Boeck & Larcier.
3. NEIL ALEXANDER MC. Energetics and optimization of human walking and running: The 2000 Raymond Pearl Memorial Lecture. *Am J Hum Biol*, 2002;14:641-648.

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

www.realites-cardiologiques.com

Le site de Réalités Cardiologiques

+ riche + interactif + proche de vous



Le suivi à long terme d'un essai thérapeutique

À propos d'études présentées lors du congrès de la Société européenne de cardiologie de 2014

RÉSUMÉ : Des études analysant le suivi à long terme de patients inclus dans un essai thérapeutique contrôlé, qui peut être ou non terminé, sont régulièrement présentées et/ou publiées. Le terme "suivi à long terme" couvre de fait plusieurs cas de figure et pose plusieurs questions sur la valeur des renseignements fournis et sur la nature des enseignements apportés par ces études.

Lors du congrès de l'ESC 2014, les suivis à long terme de plusieurs essais thérapeutiques ont été présentés et parfois publiés concomitamment. Le report des résultats de trois de ces études permet d'illustrer quelques-uns des problèmes rencontrés dans les suivis à long terme des patients inclus dans des essais thérapeutiques.



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

Divers cas de figure

1. Traitement initial, suivi planifié

Dans certains cas, il est prévu qu'une étude aura un suivi nettement plus prolongé que celui pendant lequel un traitement est appliqué. C'est essentiellement le cas lorsqu'un traitement est effectué sur une période courte et que l'on souhaite connaître son effet sur le pronostic à long terme.

Les données recueillies pendant ou juste après la période d'application du traitement permettent d'en évaluer la sécurité et les risques. Les données à court, moyen et long terme permettent, outre une appréciation de la sécurité différée, d'en évaluer l'apport sur le pronostic de la maladie prise en charge. Dans ce cas de figure, plusieurs résultats peuvent être régulièrement présentés et/ou publiés, concernant des périodes intermédiaires de suivi et des critères divers. C'est ainsi qu'à divers congrès seront présentés les résultats à 30 jours, 1 an, 3 ans et 5 ans de ces études.

Il en est ainsi, par exemple, des stratégies de prise en charge de maladies aiguës comme l'infarctus du myocarde (IDM), permettant d'évaluer les effets différés de divers traitements comme l'angioplastie primaire, des stents particuliers ou divers antithrombotiques. Cela peut être aussi le cas de traitements destinés à des maladies chroniques mais supposés être "préventif" ou "curatif" d'emblée. C'est le cas, par exemple, lorsque l'on compare la chirurgie de pontage à l'angioplastie coronaire dans la maladie coronaire stable. Dans ce cas, que l'étude soit conduite en ouvert ou en aveugle, le choix de départ n'est plus modifiable, l'effet de la randomisation perdure même si, dans certaines situations, il y a des possibilités qu'un patient change de groupe au fil du temps (*crossover*). Ce qui caractérise ces études est que le suivi est prévu d'emblée, accepté – notamment par le patient qui a signé un consentement pour un tel suivi – codifié, planifié et financé.

>>> Dans le premier exemple cité, celui de l'IDM, si une étude évalue l'effet d'un

CONGRÈS European Society of Cardiology

traitement administré de façon brève pour une situation aiguë (fibrinolyse par exemple), il est nécessaire de savoir si ce traitement a des effets à court et long terme et/ou dans quels délais un effet peut apparaître et/ou si un effet constaté se maintient dans le temps... Le suivi prolongé est donc nécessaire, et il est utile qu'il soit planifié dès la conception de l'étude.

>>> Dans le deuxième exemple cité, celui de la revascularisation coronaire, les traitements comparés peuvent avoir des effets respectifs dépendant du temps. Ainsi, dans une étude comparant pontages et angioplasties coronaires, le pronostic peut être initialement meilleur avec l'angioplastie et secondairement meilleur avec la chirurgie sur certains événements, mais ces différences auront-elles une influence sur la mortalité totale à long terme ? Le suivi prolongé est, là aussi, indispensable et doit être planifié dès la conception de l'essai.

L'avantage de cette situation, c'est-à-dire lorsque le suivi est planifié d'emblée, est que théoriquement la qualité du suivi est assurée, notamment il peut (et devrait) être prévu que les événements survenus pendant le suivi soient évalués par un comité spécifique. L'inconvénient de cette situation est que l'aveugle, lorsqu'il y en avait, est rapidement levé. Dans certains cas, il n'y a plus possibilité de changer de groupe, dans d'autres cas cela reste possible. Dans ce dernier cas, que vont faire les médecins et les patients sachant qu'un traitement exerce un effet différent d'un autre ? S'ils demandent à aller vers le groupe pour lequel un bénéfice est démontré, cela va-t-il modifier l'appréciation de l'effet d'une des deux stratégies à long terme ?

2. Traitement prolongé, essai arrêté, suivi aléatoire

Dans de nombreux essais thérapeutiques contrôlés, un suivi moyen est planifié selon un nombre d'événements

à atteindre pour permettre à un résultat d'avoir une puissance acceptable. En pratique, ce suivi oscille le plus souvent entre 18 mois et 5 ans. Au terme de ce suivi, mais aussi parfois lors d'une analyse intermédiaire, un résultat en faveur d'un traitement a une certaine puissance, ou la poursuite de l'essai n'est pas utile car aucune différence n'apparaît entre les groupes, l'aveugle est donc levé et les résultats sont présentés. De ce fait, tant les médecins investigateurs que les patients savent quelle stratégie, parmi celles évaluées, apporte un bénéfice ou non, voire est nocive. À la fin de l'essai, les attributs de l'aveugle ne sont plus présents, mais il arrive que les investigateurs, le sponsor et/ou les agences souhaitent connaître les effets des traitements évalués à un terme plus long que celui de l'étude.

Dans ce cas, des accords et des modalités spécifiques, dont le financement, pour un suivi prolongé n'ont peut-être pas été prévus lors de la conception de l'essai. Il faut donc établir un nouveau protocole permettant de savoir comment et quels patients vont être suivis.

Ce type de suivi a plusieurs limites, des limites pratiques mais surtout une limite conceptuelle. Parmi les limites pratiques, il y a celle de la qualité du suivi des patients qui risque d'être imparfait, celle de la disparition des attributs de la randomisation (comme le biais de sélection des survivants par exemple) et surtout de l'aveugle au terme de l'étude. Un tel suivi devient donc un suivi de cohorte, celle de la sélection des patients qui seront suivis, notamment les survivants, en sachant qu'il peut y en avoir davantage dans un groupe que dans un autre... La limite conceptuelle est qu'il est difficile de juger de la valeur des renseignements et/ou enseignements obtenus par un suivi de cohorte dont les groupes comparés ne diffèrent plus au terme de l'essai en termes de traitements pris, car à la fin de l'essai les prises en charges vont le plus souvent tendre à

s'uniformiser dans les divers groupes créés initialement par randomisation.

3. Exposition variable à un marqueur ou facteur de risque

Enfin, les essais thérapeutiques contrôlés évaluent souvent des traitements actifs sur des critères intermédiaires, voire substitutifs, comme la pression artérielle ou le LDL par exemple. Lors de l'essai, par principe, il y a une différence de niveau de ces critères intermédiaires entre les groupes comparés, et ce tant que les patients ayant le traitement évalué le prennent et tant que les patients des groupes contrôles ne prennent pas ce traitement ou le prennent à une dose moindre. À la fin de l'étude, la différence de niveau dans la valeur du critère intermédiaire disparaît souvent entre les deux groupes comparés puisque les stratégies thérapeutiques appliquées aux patients des divers groupes tendent à se rejoindre. La question alors posée est : une différence entre deux groupes dans le niveau d'un critère intermédiaire et pendant une période donnée entraîne-t-elle un effet qui perdure, disparaît, s'amplifie ? C'est à ce type de questions que tentent de répondre les études faisant un suivi prolongé au-delà du terme de certains essais cliniques. Les réponses apportées, compte tenu de la méthode ouverte de suivi, de la sélection des patients suivis, des modalités de recueil des données ne seront qu'imparfaites mais étayeront ou généreront quelques hypothèses sur les effets possibles à long terme des traitements évalués.

Mais revenons à l'ESC.

Un cas en théorie simple : le suivi à 1 an de l'étude TASTE

L'étude TASTE est le plus grand essai, en termes de nombre de patients inclus, ayant évalué la thromboaspiration par rapport à l'absence de thromboaspiration préalablement à une angioplastie primaire dans l'IDM aigu.

Dans cet essai randomisé, 7 244 patients ont été inclus, et il était d'emblée prévu de fournir les résultats concernant le critère principal évalué: la mortalité totale, à deux périodes de suivi, c'est-à-dire à 30 jours, ce qui constituait le critère primaire et à 1 an, ce qui constituait le principal critère secondaire.

Les résultats à 30 jours de l'étude TASTE ont été présentés et publiés en septembre 2013. Ils n'ont montré aucun effet de la thromboaspiration sur la mortalité totale (décès: 103 patients sur 3 621 soit 2,8 % avec aspiration et 110 sur 3 623 soit 3,0 % sans aspiration; RR: 0,94; IC 95 % : 0,72-1,22; p = 0,63).

Ce résultat était en contradiction avec ceux d'études de plus faible taille préablement publiées. Par ailleurs, il semblait apparaître un léger écart entre les courbes de survie, faisant dire aux tenants de la thromboaspiration qu'un mois de suivi était peut-être trop court pour juger de l'apport de la technique.

Les résultats à 1 an de l'étude TASTE ont été présentés lors de l'ESC 2014 et publiés concomitamment. Aucun des patients n'a été perdu de vue. Ces résultats à 1 an n'ont montré aucun effet de la thromboaspiration sur la mortalité totale (décès: 191 patients sur 3 621 soit 5,3 % avec aspiration et 202 sur 3 623 soit 5,6 % sans aspiration; RR: 0,94; IC 95 % : 0,78-1,15; p = 0,57).

Il n'y a pas eu de différence non plus entre les groupes comparés à 1 an en termes de réhospitalisations pour infarctus du myocarde (RR: 0,97; IC 95 % : 0,73-1,28; p = 0,81) ni en termes de thromboses de stents (RR: 0,84; IC 95 % : 0,50-1,40; p = 0,51).

Ici, le cas est simple: un traitement effectué en une seule fois, en phase aiguë, n'a pas d'effet à court et long terme dans une étude où le suivi à long terme était d'emblée programmé et a été exceptionnel en qualité. TASTE constitue la

plus grande étude disponible dans ce domaine, et son résultat devrait contribuer à changer les pratiques.

À noter que, lors du congrès du TCT quelques jours après l'ESC, plusieurs orateurs ont défendu l'utilité de la thromboaspiration en indiquant qu'il n'y avait aucune raison de ne pas l'utiliser lorsque la charge thrombotique était importante, notamment pour diminuer le risque de thrombose précoce de stent. Cependant, cette remarque n'a pas pris en compte les résultats complémentaires de l'étude TASTE: d'une part, dans TASTE, il n'y a pas de réduction des thromboses de stents; d'autre part, les analyses complémentaires de cette étude à 1 an ont montré que l'effet sur le critère primaire était homogène dans tous les sous-groupes, notamment indépendants de la charge thrombotique et du flux TIMI avant angioplastie.

Mais un cas simple comme TASTE peut être plus complexe qu'il n'y paraît: si l'étude TASTE semblait avoir tranché le débat de l'utilité de la thromboaspiration lors de l'angioplastie primaire d'un IDM, deux reproches lui sont fait:

– le premier est celui d'une randomisation non usuelle car faite à partir de patients consécutifs inclus dans les registres SWEDEHEART et SCAAR, registres de suivi de patients scandinaves, et non selon les critères classiques d'une sélection de patients pour un essai randomisé. Si certains y ont vu un avantage, d'autres y ont vu un problème (les éléments de ce débat sont présentés dans l'éditorial de M.S. Lauer et R.B. D'Agostino ayant accompagné la publication des résultats à 30 jours de l'étude TASTE dans la *NEJM*);

– le deuxième est le manque potentiel de puissance de l'étude puisqu'à 30 jours il n'y a eu que 213 décès, et à 1 an il n'y en a eu "que" 391. Si les chiffres paraissent importants, ils sont toutefois inférieurs à ceux ayant servi à bâtir l'hypothèse statistique (456 décès à 30 jours), et l'étude n'avait donc pas la puissance

suffisante pour exclure une diminution de mortalité de 20 à 30 %

C'est ainsi qu'un nouvel essai a débuté, l'étude TOTAL, devant enrôler 11 000 patients, et conduit jusqu'à ce qu'un nombre prédéterminé des événements du critère primaire (décès cardiovasculaires, "ré-infarctus", chocs ou insuffisance cardiaque) soient survenus.

Un cas emblématique: le suivi à 1 an de l'étude SYMPLICITY HTN3

L'étude SYMPLICITY HTN3 avait comme objectif d'évaluer si une dénervation rénale pouvait être supérieure à une procédure simulée de dénervation pour réduire de plus de 5 mmHg la pression artérielle systolique (PAS) à 6 mois chez des patients ayant une hypertension artérielle (HTA) résistante.

Dans cet essai, à 6 mois de suivi, la PAS a diminué dans le groupe de patients ayant eu une dénervation effective mais aussi dans le groupe ayant eu une procédure simulée, et la différence de PAS entre les groupes n'a pas été supérieure à 5 mmHg. La conclusion de cet essai, au terme de ce suivi, est que la dénervation rénale effective n'a pas plus d'effet qu'une procédure simulée de dénervation rénale sur les chiffres de PAS. Cela a fait logiquement évoquer un effet placebo de la technique de dénervation rénale.

Une fois le résultat de cette étude connu, plusieurs partisans de la technique de dénervation rénale ont jugé qu'un recul de 6 mois était trop faible pour évaluer l'apport de la technique, et nombre de commentateurs ont alors écrit "*Attendons les résultats à long terme afin de mieux connaître l'effet réel de la technique.*"

Selon le protocole de l'étude, le critère primaire devait être évalué à 6 mois, et un suivi de 3 ans des patients a été

CONGRÈS European Society of Cardiology

d'emblée prévu pour connaître les effets à long terme de la technique. Lors de l'ESC 2014, les résultats à 1 an de l'étude SYMPPLICITY HTN3 ont été présentés, mais ils ont réservé plusieurs surprises.

En effet, si un suivi à long terme de l'étude a bien été prévu, au terme des 6 premiers mois moyens de suivi de l'ensemble des patients, l'aveugle a été levé et donc – tant les médecins que les patients – ont pu savoir si le patient avait eu ou non une dénervation effective.

>>> Premier paradoxe : le suivi prolongé devait donc être fait en ouvert, ce qui limite la valeur d'une évaluation dans un essai où un effet placebo est plausible.

>>> Deuxième paradoxe, lors de la levée de l'aveugle, les patients qui n'avaient pas eu initialement de dénervation pouvaient alors choisir d'en avoir une ou pas. Si, comme l'indique le résultat à 6 mois de l'étude, l'effet de la dénervation peut être un effet placebo, c'est-à-dire un effet clinique influencé par le fait que le patient pense avoir reçu ou non un traitement, suivre 6 mois de plus des patients alors qu'ils savent s'ils ont eu ou non le traitement et alors qu'ils peuvent choisir de l'avoir s'ils ne l'ont pas déjà eu, ne permet plus de savoir quel est l'effet réel, spécifique, de ce traitement.

>>> Troisième paradoxe, parmi les 171 patients n'ayant pas eu initialement la dénervation, alors que celle-ci est sans effet sur la PAS, 60 % (n = 101) vont choisir d'avoir une dénervation rénale, 40 % (n = 70) choisissant de ne pas en avoir.

>>> Et quatrième paradoxe, que les patients aient eu une dénervation rénale initiale (sans le savoir) ou qu'ils l'aient eu à 6 mois, selon leur choix, ou qu'ils n'aient pas eu de dénervation rénale du tout à 1 an de suivi moyen après la randomisation, il n'y eut aucune différence significative de PAS entre ces trois groupes.

Ce qui rend cette étude emblématique, c'est qu'au terme des premiers résultats, il y a une forte présomption que la baisse de pression artérielle obtenue avec une dénervation soit la résultante d'un effet placebo. Et ce parce que dans le groupe ayant eu une procédure simulée, c'est-à-dire ayant cru avoir la procédure, la pression artérielle a aussi diminué, sans différence significative par rapport au groupe ayant eu la dénervation effective. Dès lors, lever l'aveugle au terme de 6 mois devrait modifier profondément les données et ne pas permettre d'évaluer correctement l'effet spécifique de la dénervation à long terme. Le paradoxe le plus criant dans cette étude est qu'au terme de 6 mois, parmi les patients ayant eu la procédure simulée qui apprennent qu'ils n'ont pas eu de dénervation et que celle-ci n'est pas plus efficace qu'une procédure simulée, 60 % demandent à avoir une dénervation...

On aura aussi compris qu'il sera impossible d'interpréter la valeur des résultats à 3 ans...

Un cas particulier : le suivi à 10 ans de l'étude ADVANCE

Les résultats de l'étude ADVANCE, branche pression artérielle (PA), ont été présentés et publiés en septembre 2007. Cette étude, en double aveugle contre placebo, avait comme objectif d'évaluer l'effet d'une diminution de la PA par une association d'un IEC et d'un diurétique (périndopril-indapamide) sur l'incidence des événements micro et macrovasculaires chez des diabétiques de type 2 (DNID). À noter que l'étude ADVANCE a été construite en plan factoriel afin d'évaluer aussi, mais en ouvert, l'apport d'un sulfamide hypoglycémiant, le gliclazide, sur le pronostic du DNID. Cette partie de l'étude, dénommée ADVANCE branche glycémié, ne sera pas rapportée dans les lignes qui suivent, seule la branche PA étant rapportée.

Les événements macrovasculaires étaient constitués des IDM non fatals, des AVC non fatals ou des décès d'origine CV et les événements microvasculaires des aggravations d'une néphropathie ou d'une rétinopathie.

L'étude ADVANCE PA avait permis d'inclure 11 140 patients, et son suivi moyen avait été de 4,3 ans.

À l'inclusion, la PA était en moyenne à 145/81 mmHg et, dans le bras actif, par rapport au bras contrôle et durant l'essai, la PA a été plus basse de 5,6 mmHg pour la PAS (IC 95 % : 5,2-6,0 ; p < 0,0001) et de 2,2 mmHg pour la PAD (IC 95 % : 2,0-2,4 ; p < 0,0001).

Dans le groupe sous traitement actif, par rapport au groupe sous placebo, il y a eu une diminution significative de la somme des événements macro et microvasculaires avec une réduction relative du risque de 9 % (IC 95 % : 0 à 17) sans diminution significative de chacun de ces critères pris séparément (taux moindre d'événements macrovasculaires de 8 %, IC 95 % : -4 à 19 et d'événements microvasculaires de 9 %, IC 95 % : -4 à 20). La mortalité totale a été significativement réduite de 14 % (IC 95 % : 2 à 25) de même que la mortalité CV de 18 % (IC 95 % : 2 à 32).

À la suite d'ADVANCE, un suivi prolongé de patients inclus dans cette étude a pu être effectué, et le suivi total de ces patients a donc été en moyenne de 9,9 ans. Cette étude de suivi prolongé post-essai a été dénommée ADVANCE-ON (*ADVANCE post-trial observational study*). Lors du suivi prolongé, les patients étaient pris en charge par leur médecin traitant sans que les investigateurs de l'étude n'exercent une influence sur les traitements pris. Le critère principal de l'étude prolongée a été la mortalité totale, mais ont aussi été évalués séparément les IDM non fatals, les AVC non fatals et les décès CV, essentiellement sur données déclai-

ratives des patients et/ou des médecins investigateurs.

Les résultats présentés lors de l'ESC ont montré que :

- parmi les 11 140 patients inclus dans l'étude ADVANCE PA, à l'issue de l'étude initiale, 10 261 (92 %) étaient encore vivants et donc éligibles pour le suivi prolongé. Parmi ces patients, 8 494 (83 % des survivants) ont accepté de se soumettre au suivi prolongé. Pendant le suivi prolongé, 1 215 sont décédés et 2 148 n'ont pas eu de visite finale. À la fin du suivi prolongé, il y a donc eu 5 131 patients qui ont été soumis à la visite finale;

- lors de la première visite du suivi prolongé, à 2,9 ans, la pression artérielle était la même dans le groupe de patients initialement soumis au traitement et dans celui initialement soumis au placebo, soit une valeur moyenne de 137/75 mmHg;

- les traitements reçus par les patients durant la période de suivi prolongé étaient comparables (moins de 10 % dans chaque groupe recevaient l'association de perindopril et d'indapamide);
- à la fin de la période totale d'observation de 9,9 ans, la mortalité totale était significativement moindre (RR : 0,91 ; IC 95 % : 0,84-0,99 ; p = 0,03) dans le groupe initialement assigné au traitement par perindopril et indapamide que dans le groupe assigné au placebo. Il en était de même pour la mortalité CV (RR : 0,88 ; IC 95 % : 0,77-0,99 ; p = 0,04) ;

- en prenant en compte les diverses périodes de l'étude et en ne considérant que la mortalité totale, dans le groupe initialement sous traitement par rapport au groupe initialement sous placebo, il y a une réduction significative de la mortalité à l'issue de l'essai (RR : 0,86 ; IC 95 % : 0,75-0,98 ; p = 0,03), il n'y a pas de réduction significative de la mortalité pendant la période allant de la fin de l'essai à la fin du suivi prolongé (RR : 0,94 ; IC 95 % : 0,85-1,05), et il y a une réduction significative de la mortalité en prenant

en compte la totalité des 9 ans de suivi (RR : 0,91 ; IC 95 % : 0,84-0,99 ; p = 0,03).

On peut donc conclure, malgré les limites d'un tel suivi prolongé, que la persistance significative des bénéfices observés à l'issue des 9,9 années de suivi est due à l'effet initial de la baisse de PA par l'association de perindopril et d'indapamide durant l'essai ADVANCE.

Les résultats de l'étude ADVANCE-ON ont été publiés dans le *NEJM*, 20 jours après leur présentation à l'ESC, dans un article associant le suivi prolongé de la branche PA et celui de la branche glycémie (dont les résultats ont été présentés à l'EASD en septembre 2014).

Dans leur publication, les auteurs d'ADVANCE-ON ont évoqué des limites de leur travail parmi lesquelles :

- la prolongation du suivi a été prévue après la fin de l'essai, et il a fallu 2 ans pour créer les conditions de ce suivi, expliquant que la première visite post-étude n'ait eu lieu que 2,9 ans en moyenne après la fin de l'étude en aveugle ;

- tous les patients initialement randomisés n'ont pu être inclus dans le suivi prolongé et parmi les patients inclus, tous n'ont pas eu la dernière visite programmée, les données présentées ont donc pris en compte les dernières données connues pour chaque patient ;

- les données recueillies pendant le suivi prolongé n'ont pas été évaluées par un comité externe et indépendant mais ont été celles rapportées par le patient (entretien téléphonique, questionnaires...) voire ses proches, par leurs médecins, ou par la consultation du dossier médical ; les données cliniques et/ou biologiques n'ont été recueillies que sur un échantillon de 2 000 patients parmi ceux inclus dans le suivi prolongé ;

- comme de multiples comparaisons ont été faites en termes d'évaluation des critères, la puissance statistique des résultats est limitée. Par ailleurs, aucun ajustement n'a été fait dans l'analyse des critères évalués.

Ainsi, après avoir évoqué les limites mentionnées ci-dessus, les auteurs de l'étude concluent que, chez les patients diabétiques de type 2, la baisse de PA induite par l'association de perindopril et d'indapamide pendant une durée de 4,3 ans est associée à une réduction atténuée, mais qui reste significative à long terme, de la mortalité totale et cardiovasculaire. Ils ajoutent "*les comparaisons de la période post-étude de ce travail... sont génératrices d'hypothèses*".

Qu'attend-t-on des études de suivi à long terme ?

Dans les trois exemples présentés, les enseignements attendus du suivi à long terme sont différents.

- **Dans la première étude**, on souhaite savoir si un traitement proposé en phase aiguë d'une maladie peut avoir un effet, voire un effet persistant ou se modifiant avec le temps. L'hypothèse évaluée est simple et plausible : proposer une thromboaspiration avant une angioplastie primaire devrait permettre de réduire tant les conséquences de l'infarctus (moindre dégâts myocardiques) que d'améliorer la situation coronaire (moins de risque de thrombose de stent). Ces bénéfices escomptés devraient se traduire par une moindre incidence des insuffisances cardiaques et/ou des infarctus et donc par un bénéfice progressivement croissant dans le temps, notamment en termes de mortalité. Pour le moment, l'étude TASTE indique qu'il n'en est rien.

- **Dans la deuxième étude**, de même, on souhaite savoir si la dénervation rénale produit un effet tensionnel spécifique, c'est-à-dire différent de celui que produirait une procédure simulée et si cet effet est persistant voire se modifie avec le temps. Cette hypothèse résulte d'études préalables qui ont montré une diminution importante de la pression artérielle lors de la réalisation d'une dénervation

CONGRÈS European Society of Cardiology

rénale, mais ces essais n'avaient pas eu de groupe contrôle avec une procédure simulée. Toutefois, l'hypothèse évaluée dans l'étude SYMPICITY HTN3 est devenue caduque lorsqu'il est apparu que la dénervation rénale n'était pas plus efficace qu'une procédure simulée. Par ailleurs, la levée de l'aveugle et la possibilité d'effectuer une dénervation rénale à 6 mois chez les patients du groupe contrôle ont rendu impossible une évaluation fiable de l'effet à long terme de la dénervation rénale et ce, d'une part, du fait d'un probable effet placebo qui n'est plus éliminé par la levée de l'aveugle et, d'autre part, par le manque de puissance dès lors que l'on divise en deux groupes les patients du groupe contrôle, un groupe ayant une dénervation différée, un groupe ne souhaitant pas avoir de dénervation.

● **Dans la troisième étude**, pour comprendre les enjeux de la réflexion, il peut être utile de raisonner au moyen d'analogies inverses.

>>> **Première analogie**, la vitesse automobile. Il existe une relation directe entre la vitesse d'une automobile et le risque d'accident de la route, toutes conditions de conduite étant égales par ailleurs. Cette donnée d'observation serait probablement démontrée en demandant à un groupe de conducteurs de rouler en moyenne à 100 km/h en ville et à un autre de ne rouler qu'à 40 km/h. Le taux d'accidents devrait être plus élevé chez les conducteurs roulant le plus vite. Supposons qu'un tel essai de démonstration soit effectué, qu'il soit positif, c'est-à-dire conforme aux hypothèses générées par les données d'observation, et supposons que l'on demande, à l'issue de cet essai, à tous les conducteurs de rouler à 50 km/h en ville. Que va-t-on observer : le taux d'accident devrait être le même dans le groupe de conducteurs à qui il avait été demandé de rouler vite et dans celui à qui il avait été demandé de rouler plus lentement. À la fin de cette deuxième partie de l'expé-

rience, le nombre de morts et d'accidentés aura été plus élevé dans le groupe ayant roulé vite initialement, mais uniquement parce qu'il a été plus élevé dans ce groupe pendant la période durant laquelle il lui a été demandé de rouler vite. Il s'agit en quelque sorte d'un effet *on/off* : le risque existe lorsqu'on y est exposé, et disparaît lorsqu'on n'y est plus exposé. Les résultats de l'étude ADVANCE-ON sont, en quelque sorte, en faveur de ce type de risque, la pression artérielle expose à un surrisque lorsqu'elle reste élevée. Le surrisque disparaît lorsque la pression artérielle est abaissée.

>>> **Deuxième analogie**, le tabac. Les données d'observation ont clairement montré que le tabagisme est associé à une augmentation du risque de décès. Cette donnée d'observation serait probablement démontrée en demandant à un groupe de personnes de fumer et à un autre groupe de ne pas fumer. Supposons que cette étude soit faite et qu'au-delà d'un certain délai, on demande au groupe fumeur d'arrêter de fumer et que l'on suive pendant une durée donnée les personnes enrôlées dans les deux groupes de l'étude. Qu'observera-t-on ? Il est possible dans ce cas que, dans la période de suivi pendant laquelle plus personne ne fume, chez les patients ayant initialement fumé, le nombre de décès continue d'augmenter par rapport au groupe de patients n'ayant jamais fumé, et cela parce que le tabac a provoqué une atteinte de certains organes qui continue à évoluer indépendamment de la persistance du tabac.

Si ces conclusions peuvent paraître logiques et ces résultats attendus, il pourrait cependant en être tout autre car les effets observés pourraient aussi être dépendants de plusieurs facteurs : la susceptibilité du patient à l'exposition au risque, l'intensité du risque et enfin la durée d'exposition au risque mais aussi un biais de sélection des patients survivants à la fin d'une l'étude. Prenons quelques exemples relatifs à nos analogies.

>>> Dans l'exemple de la vitesse automobile, il est possible que dans le groupe auquel il a été demandé de rouler vite, les survivants de ce groupe à la fin de cette première période soient les meilleurs conducteurs du groupe, les mauvais conducteurs étant décédés. Lorsque tous les conducteurs enrôlés dans l'essai devront rouler à 50 km/h lors du suivi prolongé, la sélection dans un groupe des meilleurs conducteurs pourrait amener, si la puissance le permet à faire en sorte que dans le suivi prolongé, il y ait moins de morts dans le groupe roulant initialement plus vite que dans le groupe roulant initialement plus lentement. Ainsi, une éventuelle différence de mortalité apparue au cours de l'essai initial pourrait disparaître, voire s'inverser, et laisser croire que rouler vite n'a pas d'effet sur la mortalité à long terme, voire a un effet bénéfique... Ce résultat serait la conséquence d'un biais de sélection des patients dans la phase de suivi prolongée de l'étude et comme les conditions expérimentales ont été modifiées, ce biais de sélection pourrait contribuer à modifier les résultats en défaveur de l'hypothèse évaluée.

>>> Dans l'exemple concernant le tabac, imaginons que dans le groupe assigné à fumer, la durée et/ou l'intensité du tabagisme aient été faibles, il est possible que, durant la période de suivi prolongé, celle sans tabac, il ne survienne pas plus de décès dans le groupe ayant initialement fumé que dans le groupe n'ayant pas fumé. L'exposition au risque ayant été trop faible pour induire des lésions qui évolueront de façon autonome. Ainsi, il pourrait être conclu d'un suivi prolongé que le tabac n'a pas d'effets nocifs à long terme et n'est éventuellement nocif que lors qu'il y a exposition directe. Tout cela pour dire que l'interprétation d'un suivi à long terme après un essai ayant eu pour objectif de diminuer une exposition à un risque est très aléatoire car elle dépend notamment :
– de la qualité du suivi, de la sélection des patients et des données mesurées,

donc de la fiabilité de ces dernières : tous les patients ou certains, tous les événements colligés de façon adéquate ou seulement certains et selon des sources directes ou indirectes... ;

– de la nature du marqueur ou facteur de risque, de l'intensité et de la durée d'exposition à ce facteur et/ou de l'ampleur et de la durée de sa réduction... voire du moyen utilisé pour le réduire...

Chacun de ces éléments peut probablement influencer les résultats qui seront observés lors d'études de suivis à long terme. Cela doit donc rendre prudent dans les interprétations qui en seront faites.

En pratique

Pour connaître l'effet réel et spécifique d'un traitement, il faut recourir à une méthode expérimentale dénommée essai thérapeutique contrôlé, méthode qui répond à certaines règles permettant d'obtenir un résultat fiable selon les critères actuels de l'obtention de la preuve scientifique.

Le suivi à long terme d'un essai thérapeutique est le plus souvent assimilé au

suivi des patients au-delà de la période pendant laquelle ils reçoivent un traitement en évaluation.

Dans certains cas, ce suivi est impératif puisque le traitement à l'étude est administré de façon brève et transitoire et est supposé avoir un effet différé. Le protocole expérimental propre à l'évaluation de l'effet du traitement est donc prédéfini comme devant être plus prolongé que la période pendant laquelle le traitement est appliqué. L'étude se poursuit à long terme en préservant plusieurs des critères de la méthode expérimentale, ce qui garantit une certaine fiabilité des résultats (cas de l'étude TASTE). Encore faut-il que, lors de la connaissance de résultats intermédiaires et de la levée de l'aveugle, les patients ne puissent pas changer volontairement de groupe de traitement (cas de l'étude SYMPPLICITY HTN3), auquel cas la fiabilité des résultats à long terme n'est plus préservée.

Dans d'autres cas, le suivi à long terme a lieu au-delà de la période pendant laquelle est appliquée la méthode expérimentale, c'est-à-dire lorsque la période propre de l'essai thérapeutique contrôlé est terminée. Les résultats fournis dans

ce type d'étude vont conjuguer trois types de données : celles *a priori* fiables car recueillies pendant la période expérimentale, celles affectées de très nombreux biais (biais de sélection, biais d'attrition, biais de suivi...) car recueillies pendant la période non expérimentale et, enfin, celles conjuguant les données des deux périodes précédentes. Et ce n'est pas parce qu'une partie des données de ce dernier type contient des données fiables que le résultat final sera lui aussi fiable.

Les résultats obtenus après la période expérimentale – qu'ils correspondent uniquement à la période non expérimentale ou au cumul des données obtenues lors de la période expérimentale et lors de la période non expérimentale – perdent leur valeur de démonstration d'un effet. Ces données ne fournissent que des renseignements indicatifs dont la valeur est de générer des hypothèses, lesquelles justifient d'être évaluées.

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

Stent actif hybride à mailles ultra-fines Orsiro

Biotronik a annoncé tout récemment la mise sur le marché d'Orsiro, un stent actif hybride associant un revêtement actif BIOLute et un revêtement passif proBIO. Cette mise sur le marché fait suite à une succession d'études ayant démontré l'innocuité et l'efficacité d'Orsiro dans le cadre du traitement des lésions sténotiques *de novo* ainsi que des lésions resténotiques intra-stent.

L'étude BIOFLOW-II – un essai prospectif, international, multicentrique et randomisé – a ainsi évalué l'innocuité et l'efficacité d'Orsiro comparativement à Xience Prime. Les analyses de sous-groupes de BIOFLOW-II et -III, publiées cette année, ont démontré les bonnes performances d'Orsiro dans le cadre du traitement de patients présentant des lésions simples et des lésions complexes de type B2/C. L'étude BIOSCIENCE, investigateur initié, menée sur une plus grande population a comparé le stent Orsiro au stent Xience Prime dans la pratique courante. Cette étude a confirmé la position d'Orsiro parmi les meilleurs stents actifs sur le marché.

J.N.

D'après un communiqué de presse de Biotronik

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 ≥ 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

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 ≥ 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 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