

# réalités

## CARDIOLOGIQUES

**JE SUIS  
CHARLIE**

**LE DOSSIER :**

**Formes particulières de l'AOMI**

**Le billet du mois de François Diévert**

**Recommandations européennes  
sur la cardiomyopathie hypertrophique**

**Observance des traitements anticoagulants**

**Bactériémies à staphylocoque doré et risque d'endocardite**



# Bipreterax 10/2,5

PÉRINDOPRIL Arginine 10 mg + INDAPAMIDE 2,5 mg

HTA essentielle, en substitution, chez les patients déjà contrôlés par péridopril et indapamide pris simultanément à la même posologie

# Bipreterax 5/1,25

PÉRINDOPRIL Arginine 5 mg + INDAPAMIDE 1,25 mg

HTA essentielle chez les patients insuffisamment contrôlés par le péridopril seul

# Preterax 2,5 /0,625

PÉRINDOPRIL Arginine 2,5 mg + INDAPAMIDE 0,625 mg

Hypertension artérielle essentielle  
Médicament de 1<sup>ère</sup> intention <sup>(1)</sup>

Perfusion

**Composition :** PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg : péridopril arginine : 2,5 mg – indapamide : 0,625 mg ; BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg : péridopril arginine : 5 mg – indapamide : 1,25 mg ; BIPRETERAX 10 mg/2,5 mg : péridopril arginine : 10 mg – indapamide : 2,5 mg. Excipient : lactose monohydraté : 74,455 mg (PRETERAX) ; 71,33 mg (BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg) et 142,66 mg (BIPRETERAX 10 mg/2,5 mg).

**Forme pharmaceutique\* :** PRETERAX et BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg : Comprimé pelliculé blanc, bâtonnet, BIPRETERAX 10 mg/2,5 mg : comprimé pelliculé blanc, rond.

**Indications :** PRETERAX : Hypertension artérielle essentielle. BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg : Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les patients pour lesquels la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par péridopril seul. BIPRETERAX 10 mg/2,5 mg : Traitement de l'hypertension artérielle essentielle, en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec péridopril et indapamide pris simultanément à la même posologie.

**Posologie et mode d'administration\* :** 1 cp/j le matin avant repas. Sujet âgé : PRETERAX : 1 cp/j ; BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg et BIPRETERAX 10 mg/2,5 mg : traitement doit être instauré en fonction de la réponse tensionnelle et de l'état de la fonction rénale. BIPRETERAX 10 mg/2,5 mg : créatininémie doit être ajustée en fonction de l'âge, du poids et du sexe. Insuffisance rénale : contrôle périodique de la créatinine et du potassium. Si  $Cl_{Cr} \geq 60$  ml/min : aucun ajustement posologique. Si  $Cl_{Cr}$  : 30-60 ml/min : PRETERAX\* : 1 cp/j maximum. Si  $Cl_{Cr} < 30$  ml/min : contre-indiqué. **Contre-indications :** • hypersensibilité au péridopril ou à d'autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), à l'indapamide ou aux autres sulfamides ou à l'un des excipients • antécédents d'angio-œdème (œdème de Quincke) lié à la prise d'un IEC • angio-œdème héréditaire ou idiopathique • hypokaliémie

• insuffisance rénale sévère ( $Cl_{Cr} < 30$  ml/min) pour PRETERAX 2,5mg/0,625mg et BIPRETERAX 5mg/1,25mg • insuffisance rénale modérée ou sévère ( $Cl_{Cr} < 60$  ml/min) pour BIPRETERAX 10mg/2,5mg • encéphalopathie hépatique • insuffisance hépatique sévère • en cas d'association avec des médicaments non antiarythmiques pouvant causer des torsades de pointes (cf § Interactions avec d'autres médicaments) • 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres de la grossesse et allaitement (cf § Grossesse et allaitement) • en raison du manque de données, PRETERAX/BIPRETERAX ne doivent pas être utilisés chez les patients dialysés et les patients en insuffisance cardiaque décompensée non traitée.

**Mises en garde spéciales\* :** • lithium • diurétiques épargneurs de potassium et sels de potassium : non recommandé • neutropénie/agranulocytose, thrombocytopénie et anémie : utiliser avec précaution chez patients présentant une maladie vasculaire du collagène, recevant un traitement immunosuppresseur, de l'allopurinol ou du procainamide, surveillance régulière des globules blancs conseillée • hypersensibilité/angio-œdème/angio-œdème intestinal : arrêter le traitement et surveiller jusqu'à disparition complète des symptômes • réactions anaphylactoides lors de désensibilisation : utiliser avec précaution chez les patients allergiques traités pour désensibilisation et éviter chez ceux qui vont recevoir une immunothérapie par venin • réactions anaphylactoides pendant une apherèse des LDL : éviter en suspendant temporairement le traitement par IEC avant chaque apherèse et/ou hémodialyse avec des membranes de haute perméabilité • Grossesse : arrêter le traitement et si nécessaire débiter un traitement alternatif • encéphalopathie hépatique : arrêter le traitement • photosensibilité : arrêter le traitement. **Précautions d'emploi\* :** • insuffisance hépatique : arrêter le traitement si jaunisse ou élévation marquée des enzymes hépatiques • insuffisance rénale fonctionnelle : arrêter le traitement et reprise éventuelle à posologie réduite ou avec un seul des constituants ; contrôle périodique créatinine et  $K^+$  • hypertension rénovasculaire : instaurer le traitement à l'hôpital ; surveillance de la fonction rénale et du  $K^+$  • risque d'hypotension artérielle et/ou d'insuffisance rénale en cas de déplétion hydrosodée chez les patients avec une PA initialement basse, en cas de sténose artérielle rénale, d'insuffisance cardiaque congestive ou de cirrhose

œdémato-ascitique : mise en route du traitement à posologie faible puis augmentation progressive. • brusque hypotension en cas de déplétion sodique préexistante (en particulier sténose de l'artère rénale) : rétablir volémie et PA, reprendre le traitement soit à posologie réduite soit avec un seul des constituants • insuffisance cardiaque sévère (stade IV) ou diabétiques de type I : instaurer le traitement sous surveillance médicale avec une posologie initiale réduite. • sténose valve mitrale ou aortique • cardiomyopathie hypertrophique • prudence si obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche • athérosclérose :

débiter à faible posologie si cardiopathie ischémique ou insuffisance circulatoire cérébrale • toux sèche • kaliémie : contrôle régulier • 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 • hypokaliémie : risque élevé chez les sujets âgés et/ou dénutris, les cirrhotiques avec œdèmes et ascite, les coronariens et les insuffisants cardiaques, les sujets présentant un QT long ; dans tous les cas, contrôles plus fréquents de la kaliémie nécessaires • natrémie : contrôler avant la mise en route du traitement, et plus fréquemment chez les sujets âgés et les cirrhotiques • hypercalcémie : arrêter le traitement avant exploration de la fonction parathyroïdienne • hyperuricémie : tendance aux accès de goutte augmentée • anesthésie : arrêter le traitement recommandé la veille de l'intervention • problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, déficit en lactase de Lapp ou syndrome de malabsorption du glucose et du galactose : ne doit pas être administré • diabétiques : réaction glycémique en particulier en cas d'hypokaliémie • race noire : fréquence d'angio-œdème plus élevée et apparemment moins efficace sur la baisse de PA que chez les autres patients. • enfant et adolescent : efficacité et tolérance non établies • Sports : réaction positive des tests antidopage possible. **Interactions\* :** • Déconseillées : lithium, diurétiques épargneurs de potassium, sels de potassium • Avec précautions d'emploi : Baclofène, AINS (y compris acide acétylsalicylique à fortes doses), anti-diabétiques, médicaments induisant des torsades de pointes, hypokaliémants, digitaliques • A prendre en compte : anti-dépresseurs imipraminiques (tricycliques), neuroleptiques, corticostéroïdes, tétracocales, autres anti-hypertenseurs, allopurinol, agents cytostatiques, immunodépresseurs, corticoïdes (voie générale), procainamide, anesthésiques, diurétiques, or, méformine, produits de contraste iodés, sels de calcium, ciclosporine. **Grossesse, allaitement\* :** déconseillé pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse. **Contre-indiqué aux 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres de la grossesse et pendant l'allaitement\* :** peut être diminuée en raison de la faible PA qui peut survenir chez certains patients. **Effets indésirables\* :** Fréquents : hypokaliémie, paresthésie, céphalées, asthénie, étourdissements, vertiges, troubles de la vision, acouphènes, hypotension orthostatique ou non, toux sèche, dyspnée, constipation, bouche sèche, nausées, vomissements, douleurs abdominales, dysgueusie, dyspepsie, diarrhée, rash, prurit, éruptions maculopapuleuses, crampes musculaires. Peu fréquents : troubles de l'humeur, du sommeil, bronchospasme, angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx, urticaire, réactions d'hypersensibilité, principalement dermatologiques (chez sujets prédisposés aux réactions allergiques ou asthmatiques), purpura, aggravation possible lupus érythémateux disséminé, insuffisance rénale, impuissance, transpiration. Rares : hypercalcémie, Très rares : thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie, agranulocytose, anémie aplasique, anémie (transfusibles rénaux, hémodialysés), confusion, arythmie dont bradycardie, tachycardie ventriculaire, fibrillation auriculaire, angine de poitrine et infarctus du myocarde (secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque), pneumonie eosinophile, rhinite, pancréatite, hépatite cytotyrique ou cholestastique, érythème multiforme, nécrose épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, photosensibilité, insuffisance rénale aiguë. **Fréquence indéterminée :** syncope, torsades de pointes (potentiellement fatales), encéphalopathie hépatique (en cas d'insuffisance hépatique), allongement du QT à l'EGC, élévation de la glycémie et de l'uricémie au cours du traitement, élévation des taux d'enzymes hépatiques, augmentation modérée de l'urée et de la créatinine plasmatiques (réversible à l'arrêt du traitement), déplétion potassique avec hypokaliémie particulièrement importante dans populations à risque, élévation des taux plasmatiques de potassium (habituellement transitoire), hyponatrémie avec hypovolémie à l'origine de déshydratation et d'hypotension orthostatique.

**Surdosage\* Propriétés\* :** Code ATC : C09BA04. PRETERAX/BIPRETERAX est une association de péridopril sel d'arginine, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, et d'indapamide, sulfamide apparenté aux diurétiques thiazidiques sur le plan pharmacologique, avec un effet anti-hypertenseur dose-dépendant sur les pressions artérielles diastolique et systolique, en position couchée et en position debout. **Prescription et délivrance :** Liste I. PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg : AMM 34009 378 232 2 7 (30 cp) : 9,42 €. AMM 34009 378 234 5 6 (90 cp) : 26,51 €. BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg : AMM 34009 378 240 5 7 (30 cp) : 9,42 €. AMM 34009 378 242 8 6 (90 cp) : 26,51 €. BIPRETERAX 10 mg/2,5 mg : AMM 34009 393 154 9 2 (30 cp) : 22,15 €. AMM 34009 393 158 4 3 (90 cp) : 62,41 €. CTJ : 0,31 € à 0,74 € (30 cp) – 0,29 à 0,69 € (90 cp). Collect. Remb. Sec. soc. à 65 %. **Info. Méd. :** Therval Médical - 35 rue de Verdun 92284 Suresnes Cedex - Tél. 01 55 72 60 00. **Titulaire/exploitant :** Les Laboratoires Servier – 50, rue Carnot 92284 Suresnes Cedex. PRETERAX/BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg : AMM du 13/02/2007, rév. 08/2012. BIPRETERAX 10 mg/2,5 mg : AMM du 24/03/2009, rév. 02/2014. 14 PR 5006 FF.

**Surveillance\* :** • insuffisance hépatique : arrêter le traitement si jaunisse ou élévation marquée des enzymes hépatiques • insuffisance rénale fonctionnelle : arrêter le traitement et reprise éventuelle à posologie réduite ou avec un seul des constituants ; contrôle périodique créatinine et  $K^+$  • hypertension rénovasculaire : instaurer le traitement à l'hôpital ; surveillance de la fonction rénale et du  $K^+$  • risque d'hypotension artérielle et/ou d'insuffisance rénale en cas de déplétion hydrosodée chez les patients avec une PA initialement basse, en cas de sténose artérielle rénale, d'insuffisance cardiaque congestive ou de cirrhose œdémato-ascitique : mise en route du traitement à posologie faible puis augmentation progressive. • brusque hypotension en cas de déplétion sodique préexistante (en particulier sténose de l'artère rénale) : rétablir volémie et PA, reprendre le traitement soit à posologie réduite soit avec un seul des constituants • insuffisance cardiaque sévère (stade IV) ou diabétiques de type I : instaurer le traitement sous surveillance médicale avec une posologie initiale réduite. • sténose valve mitrale ou aortique • cardiomyopathie hypertrophique • prudence si obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche • athérosclérose :

débiter à faible posologie si cardiopathie ischémique ou insuffisance circulatoire cérébrale • toux sèche • kaliémie : contrôle régulier • 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 • hypokaliémie : risque élevé chez les sujets âgés et/ou dénutris, les cirrhotiques avec œdèmes et ascite, les coronariens et les insuffisants cardiaques, les sujets présentant un QT long ; dans tous les cas, contrôles plus fréquents de la kaliémie nécessaires • natrémie : contrôler avant la mise en route du traitement, et plus fréquemment chez les sujets âgés et les cirrhotiques • hypercalcémie : arrêter le traitement avant exploration de la fonction parathyroïdienne • hyperuricémie : tendance aux accès de goutte augmentée • anesthésie : arrêter le traitement recommandé la veille de l'intervention • problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, déficit en lactase de Lapp ou syndrome de malabsorption du glucose et du galactose : ne doit pas être administré • diabétiques : réaction glycémique en particulier en cas d'hypokaliémie • race noire : fréquence d'angio-œdème plus élevée et apparemment moins efficace sur la baisse de PA que chez les autres patients. • enfant et adolescent : efficacité et tolérance non établies • Sports : réaction positive des tests antidopage possible. **Interactions\* :** • Déconseillées : lithium, diurétiques épargneurs de potassium, sels de potassium • Avec précautions d'emploi : Baclofène, AINS (y compris acide acétylsalicylique à fortes doses), anti-diabétiques, médicaments induisant des torsades de pointes, hypokaliémants, digitaliques • A prendre en compte : anti-dépresseurs imipraminiques (tricycliques), neuroleptiques, corticostéroïdes, tétracocales, autres anti-hypertenseurs, allopurinol, agents cytostatiques, immunodépresseurs, corticoïdes (voie générale), procainamide, anesthésiques, diurétiques, or, méformine, produits de contraste iodés, sels de calcium, ciclosporine. **Grossesse, allaitement\* :** déconseillé pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse. **Contre-indiqué aux 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres de la grossesse et pendant l'allaitement\* :** peut être diminuée en raison de la faible PA qui peut survenir chez certains patients. **Effets indésirables\* :** Fréquents : hypokaliémie, paresthésie, céphalées, asthénie, étourdissements, vertiges, troubles de la vision, acouphènes, hypotension orthostatique ou non, toux sèche, dyspnée, constipation, bouche sèche, nausées, vomissements, douleurs abdominales, dysgueusie, dyspepsie, diarrhée, rash, prurit, éruptions maculopapuleuses, crampes musculaires. Peu fréquents : troubles de l'humeur, du sommeil, bronchospasme, angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx, urticaire, réactions d'hypersensibilité, principalement dermatologiques (chez sujets prédisposés aux réactions allergiques ou asthmatiques), purpura, aggravation possible lupus érythémateux disséminé, insuffisance rénale, impuissance, transpiration. Rares : hypercalcémie, Très rares : thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie, agranulocytose, anémie aplasique, anémie (transfusibles rénaux, hémodialysés), confusion, arythmie dont bradycardie, tachycardie ventriculaire, fibrillation auriculaire, angine de poitrine et infarctus du myocarde (secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque), pneumonie eosinophile, rhinite, pancréatite, hépatite cytotyrique ou cholestastique, érythème multiforme, nécrose épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, photosensibilité, insuffisance rénale aiguë. **Fréquence indéterminée :** syncope, torsades de pointes (potentiellement fatales), encéphalopathie hépatique (en cas d'insuffisance hépatique), allongement du QT à l'EGC, élévation de la glycémie et de l'uricémie au cours du traitement, élévation des taux d'enzymes hépatiques, augmentation modérée de l'urée et de la créatinine plasmatiques (réversible à l'arrêt du traitement), déplétion potassique avec hypokaliémie particulièrement importante dans populations à risque, élévation des taux plasmatiques de potassium (habituellement transitoire), hyponatrémie avec hypovolémie à l'origine de déshydratation et d'hypotension orthostatique.

**Surdosage\* Propriétés\* :** Code ATC : C09BA04. PRETERAX/BIPRETERAX est une association de péridopril sel d'arginine, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, et d'indapamide, sulfamide apparenté aux diurétiques thiazidiques sur le plan pharmacologique, avec un effet anti-hypertenseur dose-dépendant sur les pressions artérielles diastolique et systolique, en position couchée et en position debout. **Prescription et délivrance :** Liste I. PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg : AMM 34009 378 232 2 7 (30 cp) : 9,42 €. AMM 34009 378 234 5 6 (90 cp) : 26,51 €. BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg : AMM 34009 378 240 5 7 (30 cp) : 9,42 €. AMM 34009 378 242 8 6 (90 cp) : 26,51 €. BIPRETERAX 10 mg/2,5 mg : AMM 34009 393 154 9 2 (30 cp) : 22,15 €. AMM 34009 393 158 4 3 (90 cp) : 62,41 €. CTJ : 0,31 € à 0,74 € (30 cp) – 0,29 à 0,69 € (90 cp). Collect. Remb. Sec. soc. à 65 %. **Info. Méd. :** Therval Médical - 35 rue de Verdun 92284 Suresnes Cedex - Tél. 01 55 72 60 00. **Titulaire/exploitant :** Les Laboratoires Servier – 50, rue Carnot 92284 Suresnes Cedex. PRETERAX/BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg : AMM du 13/02/2007, rév. 08/2012. BIPRETERAX 10 mg/2,5 mg : AMM du 24/03/2009, rév. 02/2014. 14 PR 5006 FF.

**Surveillance\* :** • insuffisance hépatique : arrêter le traitement si jaunisse ou élévation marquée des enzymes hépatiques • insuffisance rénale fonctionnelle : arrêter le traitement et reprise éventuelle à posologie réduite ou avec un seul des constituants ; contrôle périodique créatinine et  $K^+$  • hypertension rénovasculaire : instaurer le traitement à l'hôpital ; surveillance de la fonction rénale et du  $K^+$  • risque d'hypotension artérielle et/ou d'insuffisance rénale en cas de déplétion hydrosodée chez les patients avec une PA initialement basse, en cas de sténose artérielle rénale, d'insuffisance cardiaque congestive ou de cirrhose œdémato-ascitique : mise en route du traitement à posologie faible puis augmentation progressive. • brusque hypotension en cas de déplétion sodique préexistante (en particulier sténose de l'artère rénale) : rétablir volémie et PA, reprendre le traitement soit à posologie réduite soit avec un seul des constituants • insuffisance cardiaque sévère (stade IV) ou diabétiques de type I : instaurer le traitement sous surveillance médicale avec une posologie initiale réduite. • sténose valve mitrale ou aortique • cardiomyopathie hypertrophique • prudence si obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche • athérosclérose :

débiter à faible posologie si cardiopathie ischémique ou insuffisance circulatoire cérébrale • toux sèche • kaliémie : contrôle régulier • 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 • hypokaliémie : risque élevé chez les sujets âgés et/ou dénutris, les cirrhotiques avec œdèmes et ascite, les coronariens et les insuffisants cardiaques, les sujets présentant un QT long ; dans tous les cas, contrôles plus fréquents de la kaliémie nécessaires • natrémie : contrôler avant la mise en route du traitement, et plus fréquemment chez les sujets âgés et les cirrhotiques • hypercalcémie : arrêter le traitement avant exploration de la fonction parathyroïdienne • hyperuricémie : tendance aux accès de goutte augmentée • anesthésie : arrêter le traitement recommandé la veille de l'intervention • problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, déficit en lactase de Lapp ou syndrome de malabsorption du glucose et du galactose : ne doit pas être administré • diabétiques : réaction glycémique en particulier en cas d'hypokaliémie • race noire : fréquence d'angio-œdème plus élevée et apparemment moins efficace sur la baisse de PA que chez les autres patients. • enfant et adolescent : efficacité et tolérance non établies • Sports : réaction positive des tests antidopage possible. **Interactions\* :** • Déconseillées : lithium, diurétiques épargneurs de potassium, sels de potassium • Avec précautions d'emploi : Baclofène, AINS (y compris acide acétylsalicylique à fortes doses), anti-diabétiques, médicaments induisant des torsades de pointes, hypokaliémants, digitaliques • A prendre en compte : anti-dépresseurs imipraminiques (tricycliques), neuroleptiques, corticostéroïdes, tétracocales, autres anti-hypertenseurs, allopurinol, agents cytostatiques, immunodépresseurs, corticoïdes (voie générale), procainamide, anesthésiques, diurétiques, or, méformine, produits de contraste iodés, sels de calcium, ciclosporine. **Grossesse, allaitement\* :** déconseillé pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse. **Contre-indiqué aux 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres de la grossesse et pendant l'allaitement\* :** peut être diminuée en raison de la faible PA qui peut survenir chez certains patients. **Effets indésirables\* :** Fréquents : hypokaliémie, paresthésie, céphalées, asthénie, étourdissements, vertiges, troubles de la vision, acouphènes, hypotension orthostatique ou non, toux sèche, dyspnée, constipation, bouche sèche, nausées, vomissements, douleurs abdominales, dysgueusie, dyspepsie, diarrhée, rash, prurit, éruptions maculopapuleuses, crampes musculaires. Peu fréquents : troubles de l'humeur, du sommeil, bronchospasme, angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx, urticaire, réactions d'hypersensibilité, principalement dermatologiques (chez sujets prédisposés aux réactions allergiques ou asthmatiques), purpura, aggravation possible lupus érythémateux disséminé, insuffisance rénale, impuissance, transpiration. Rares : hypercalcémie, Très rares : thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie, agranulocytose, anémie aplasique, anémie (transfusibles rénaux, hémodialysés), confusion, arythmie dont bradycardie, tachycardie ventriculaire, fibrillation auriculaire, angine de poitrine et infarctus du myocarde (secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque), pneumonie eosinophile, rhinite, pancréatite, hépatite cytotyrique ou cholestastique, érythème multiforme, nécrose épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, photosensibilité, insuffisance rénale aiguë. **Fréquence indéterminée :** syncope, torsades de pointes (potentiellement fatales), encéphalopathie hépatique (en cas d'insuffisance hépatique), allongement du QT à l'EGC, élévation de la glycémie et de l'uricémie au cours du traitement, élévation des taux d'enzymes hépatiques, augmentation modérée de l'urée et de la créatinine plasmatiques (réversible à l'arrêt du traitement), déplétion potassique avec hypokaliémie particulièrement importante dans populations à risque, élévation des taux plasmatiques de potassium (habituellement transitoire), hyponatrémie avec hypovolémie à l'origine de déshydratation et d'hypotension orthostatique.

**Surdosage\* Propriétés\* :** Code ATC : C09BA04. PRETERAX/BIPRETERAX est une association de péridopril sel d'arginine, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, et d'indapamide, sulfamide apparenté aux diurétiques thiazidiques sur le plan pharmacologique, avec un effet anti-hypertenseur dose-dépendant sur les pressions artérielles diastolique et systolique, en position couchée et en position debout. **Prescription et délivrance :** Liste I. PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg : AMM 34009 378 232 2 7 (30 cp) : 9,42 €. AMM 34009 378 234 5 6 (90 cp) : 26,51 €. BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg : AMM 34009 378 240 5 7 (30 cp) : 9,42 €. AMM 34009 378 242 8 6 (90 cp) : 26,51 €. BIPRETERAX 10 mg/2,5 mg : AMM 34009 393 154 9 2 (30 cp) : 22,15 €. AMM 34009 393 158 4 3 (90 cp) : 62,41 €. CTJ : 0,31 € à 0,74 € (30 cp) – 0,29 à 0,69 € (90 cp). Collect. Remb. Sec. soc. à 65 %. **Info. Méd. :** Therval Médical - 35 rue de Verdun 92284 Suresnes Cedex - Tél. 01 55 72 60 00. **Titulaire/exploitant :** Les Laboratoires Servier – 50, rue Carnot 92284 Suresnes Cedex. PRETERAX/BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg : AMM du 13/02/2007, rév. 08/2012. BIPRETERAX 10 mg/2,5 mg : AMM du 24/03/2009, rév. 02/2014. 14 PR 5006 FF.

**Surveillance\* :** • insuffisance hépatique : arrêter le traitement si jaunisse ou élévation marquée des enzymes hépatiques • insuffisance rénale fonctionnelle : arrêter le traitement et reprise éventuelle à posologie réduite ou avec un seul des constituants ; contrôle périodique créatinine et  $K^+$  • hypertension rénovasculaire : instaurer le traitement à l'hôpital ; surveillance de la fonction rénale et du  $K^+$  • risque d'hypotension artérielle et/ou d'insuffisance rénale en cas de déplétion hydrosodée chez les patients avec une PA initialement basse, en cas de sténose artérielle rénale, d'insuffisance cardiaque congestive ou de cirrhose œdémato-ascitique : mise en route du traitement à posologie faible puis augmentation progressive. • brusque hypotension en cas de déplétion sodique préexistante (en particulier sténose de l'artère rénale) : rétablir volémie et PA, reprendre le traitement soit à posologie réduite soit avec un seul des constituants • insuffisance cardiaque sévère (stade IV) ou diabétiques de type I : instaurer le traitement sous surveillance médicale avec une posologie initiale réduite. • sténose valve mitrale ou aortique • cardiomyopathie hypertrophique • prudence si obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche • athérosclérose :

débiter à faible posologie si cardiopathie ischémique ou insuffisance circulatoire cérébrale • toux sèche • kaliémie : contrôle régulier • 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 • hypokaliémie : risque élevé chez les sujets âgés et/ou dénutris, les cirrhotiques avec œdèmes et ascite, les coronariens et les insuffisants cardiaques, les sujets présentant un QT long ; dans tous les cas, contrôles plus fréquents de la kaliémie nécessaires • natrémie : contrôler avant la mise en route du traitement, et plus fréquemment chez les sujets âgés et les cirrhotiques • hypercalcémie : arrêter le traitement avant exploration de la fonction parathyroïdienne • hyperuricémie : tendance aux accès de goutte augmentée • anesthésie : arrêter le traitement recommandé la veille de l'intervention • problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, déficit en lactase de Lapp ou syndrome de malabsorption du glucose et du galactose : ne doit pas être administré • diabétiques : réaction glycémique en particulier en cas d'hypokaliémie • race noire : fréquence d'angio-œdème plus élevée et apparemment moins efficace sur la baisse de PA que chez les autres patients. • enfant et adolescent : efficacité et tolérance non établies • Sports : réaction positive des tests antidopage possible. **Interactions\* :** • Déconseillées : lithium, diurétiques épargneurs de potassium, sels de potassium • Avec précautions d'emploi : Baclofène, AINS (y compris acide acétylsalicylique à fortes doses), anti-diabétiques, médicaments induisant des torsades de pointes, hypokaliémants, digitaliques • A prendre en compte : anti-dépresseurs imipraminiques (tricycliques), neuroleptiques, corticostéroïdes, tétracocales, autres anti-hypertenseurs, allopurinol, agents cytostatiques, immunodépresseurs, corticoïdes (voie générale), procainamide, anesthésiques, diurétiques, or, méformine, produits de contraste iodés, sels de calcium, ciclosporine. **Grossesse, allaitement\* :** déconseillé pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse. **Contre-indiqué aux 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres de la grossesse et pendant l'allaitement\* :** peut être diminuée en raison de la faible PA qui peut survenir chez certains patients. **Effets indésirables\* :** Fréquents : hypokaliémie, paresthésie, céphalées, asthénie, étourdissements, vertiges, troubles de la vision, acouphènes, hypotension orthostatique ou non, toux sèche, dyspnée, constipation, bouche sèche, nausées, vomissements, douleurs abdominales, dysgueusie, dyspepsie, diarrhée, rash, prurit, éruptions maculopapuleuses, crampes musculaires. Peu fréquents : troubles de l'humeur, du sommeil, bronchospasme, angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx, urticaire, réactions d'hypersensibilité, principalement dermatologiques (chez sujets prédisposés aux réactions allergiques ou asthmatiques), purpura, aggravation possible lupus érythémateux disséminé, insuffisance rénale, impuissance, transpiration. Rares : hypercalcémie, Très rares : thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie, agranulocytose, anémie aplasique, anémie (transfusibles rénaux, hémodialysés), confusion, arythmie dont bradycardie, tachycardie ventriculaire, fibrillation auriculaire, angine de poitrine et infarctus du myocarde (secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque), pneumonie eosinophile, rhinite, pancréatite, hépatite cytotyrique ou cholestastique, érythème multiforme, nécrose épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, photosensibilité, insuffisance rénale aiguë. **Fréquence indéterminée :** syncope, torsades de pointes (potentiellement fatales), encéphalopathie hépatique (en cas d'insuffisance hépatique), allongement du QT à l'EGC, élévation de la glycémie et de l'uricémie au cours du traitement, élévation des taux d'enzymes hépatiques, augmentation modérée de l'urée et de la créatinine plasmatiques (réversible à l'arrêt du traitement), déplétion potassique avec hypokaliémie particulièrement importante dans populations à risque, élévation des taux plasmatiques de potassium (habituellement transitoire), hyponatrémie avec hypovolémie à l'origine de déshydratation et d'hypotension orthostatique.

**Surdosage\* Propriétés\* :** Code ATC : C09BA04. PRETERAX/BIPRETERAX est une association de péridopril sel d'arginine, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, et d'indapamide, sulfamide apparenté aux diurétiques thiazidiques sur le plan pharmacologique, avec un effet anti-hypertenseur dose-dépendant sur les pressions artérielles diastolique et systolique, en position couchée et en position debout. **Prescription et délivrance :** Liste I. PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg : AMM 34009 378 232 2 7 (30 cp) : 9,42 €. AMM 34009 378 234 5 6 (90 cp) : 26,51 €. BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg : AMM 34009 378 240 5 7 (30 cp) : 9,42 €. AMM 34009 378 242 8 6 (90 cp) : 26,51 €. BIPRETERAX 10 mg/2,5 mg : AMM 34009 393 154 9 2 (30 cp) : 22,15 €. AMM 34009 393 158 4 3 (90 cp) : 62,41 €. CTJ : 0,31 € à 0,74 € (30 cp) – 0,29 à 0,69 € (90 cp). Collect. Remb. Sec. soc. à 65 %. **Info. Méd. :** Therval Médical - 35 rue de Verdun 92284 Suresnes Cedex - Tél. 01 55 72 60 00. **Titulaire/exploitant :** Les Laboratoires Servier – 50, rue Carnot 92284 Suresnes Cedex. PRETERAX/BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg : AMM du 13/02/2007, rév. 08/2012. BIPRETERAX 10 mg/2,5 mg : AMM du 24/03/2009, rév. 02/2014. 14 PR 5006 FF.

**Surveillance\* :** • insuffisance hépatique : arrêter le traitement si jaunisse ou élévation marquée des enzymes hépatiques • insuffisance rénale fonctionnelle : arrêter le traitement et reprise éventuelle à posologie réduite ou avec un seul des constituants ; contrôle périodique créatinine et  $K^+$  • hypertension rénovasculaire : instaurer le traitement à l'hôpital ; surveillance de la fonction rénale et du  $K^+$  • risque d'hypotension artérielle et/ou d'insuffisance rénale en cas de déplétion hydrosodée chez les patients avec une PA initialement basse, en cas de sténose artérielle rénale, d'insuffisance cardiaque congestive ou de cirrhose œdémato-ascitique : mise en route du traitement à posologie faible puis augmentation progressive. • brusque hypotension en cas de déplétion sodique préexistante (en particulier sténose de l'artère rénale) : rétablir volémie et PA, reprendre le traitement soit à posologie réduite soit avec un seul des constituants • insuffisance cardiaque sévère (stade IV) ou diabétiques de type I : instaurer le traitement sous surveillance médicale avec une posologie initiale réduite. • sténose valve mitrale ou aortique • cardiomyopathie hypertrophique • prudence si obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche • athérosclérose :

débiter à faible posologie si cardiopathie ischémique ou insuffisance circulatoire cérébrale • toux sèche • kaliémie : contrôle régulier • 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 • hypokaliémie : risque élevé chez les sujets âgés et/ou dénutris, les cirrhotiques avec œdèmes et ascite, les coronariens et les insuffisants cardiaques, les sujets présentant un QT long ; dans tous les cas, contrôles plus fréquents de la kaliémie nécessaires • natrémie : contrôler avant la mise en route du traitement, et plus fréquemment chez les sujets âgés et les cirrhotiques • hypercalcémie : arrêter le traitement avant exploration de la fonction parathyroïdienne • hyperuricémie : tendance aux accès de goutte augmentée • anesthésie : arrêter le traitement recommandé la veille de l'intervention • problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, déficit en lactase de Lapp ou syndrome de malabsorption du glucose et du galactose : ne doit pas être administré • diabétiques : réaction glycémique en particulier en cas d'hypokaliémie • race noire : fréquence d'angio-œdème plus élevée et apparemment moins efficace sur la baisse de PA que chez les autres patients. • enfant et adolescent : efficacité et tolérance non établies • Sports : réaction positive des tests antidopage possible. **Interactions\* :** • Déconseillées : lithium, diurétiques épargneurs de potassium, sels de potassium • Avec précautions d'emploi : Baclofène, AINS (y compris acide acétylsalicylique à fortes doses), anti-diabétiques, médicaments induisant des torsades de pointes, hypokaliémants, digitaliques • A prendre en compte : anti-dépresseurs imipraminiques (tricycliques), neuroleptiques, corticostéroïdes, tétracocales, autres anti-hypertenseurs, allopurinol, agents cytostatiques, immunodépresseurs, corticoïdes (voie générale), procainamide, anesthésiques, diurétiques, or, méformine, produits de contraste iodés, sels de calcium, ciclosporine. **Grossesse, allaitement\* :** déconseillé pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse. **Contre-indiqué aux 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres de la grossesse et pendant l'allaitement\* :** peut être diminuée en raison de la faible PA qui peut survenir chez certains patients. **Effets indésirables\* :** Fréquents : hypokaliémie, paresthésie, céphalées, asthénie, étourdissements, vertiges, troubles de la vision, acouphènes, hypotension orthostatique ou non, toux sèche, dyspnée, constipation, bouche sèche, nausées, vomissements, douleurs abdominales, dysgueusie, dyspepsie, diarrhée, rash, prurit, éruptions maculopapuleuses, crampes musculaires. Peu fréquents : troubles de l'humeur, du sommeil, bronchospasme, angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue

## Des raisons d'être optimiste

**E**n analysant l'actualité cardiologique de l'année 2014, il est évident qu'il y a eu des études majeures pour la pratique, c'est-à-dire des études qui vont permettre une amélioration de la santé cardiovasculaire (CV) des populations. Cela est ou sera possible par l'utilisation de traitements pour lesquels un bénéfice clinique a été démontré. Mais, cela sera également possible par l'interruption transitoire ou définitive, voire la non utilisation, de certains traitements dont le rapport bénéfice/risque n'est pas apparu favorable dans les essais. Certaines des études de 2014 qui m'ont paru importantes pour la pratique seront synthétisées dans la première partie de ce billet.

Une deuxième partie sera consacrée à plusieurs publications qui me semblent majeures car inattendues alors que, paradoxalement, elles n'ont été que peu mises en avant dans les derniers mois. Elles témoignent d'une évolution de l'épidémiologie du diabète. Pour en envisager l'importance, en considérant les données acquises et largement développées ces dernières années, diriez-vous que l'incidence et la prévalence du diabète ont "explosé" et dépassé les prévisions au cours des dernières années? Ou plutôt qu'elles ont suivi une évolution attendue? Ou, enfin, qu'elles ont régressé? Par ailleurs, alors que les traitements hypoglycémifiants sont de plus en plus nombreux et de plus en plus prescrits et alors qu'ils n'ont aucun effet de prévention des complications CV associées au diabète mais peut-être un effet de protection rénale, diriez-vous que les diabétiques ont de plus en plus de risque de décéder d'une maladie CV ou d'une insuffisance rénale? Enfin, quelle est d'après vous la première manifestation clinique d'une maladie CV chez les diabétiques: un infarctus du myocarde (IDM)? Un AVC? Une artérite symptomatique? Une insuffisance cardiaque? Une mort subite? Voyons ce que nous ont appris quelques publications de 2014 sur toutes ces questions.



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

### Les études majeures pour la pratique

#### 1. L'étude POISE 2 : il est préférable d'arrêter transitoirement l'aspirine lors d'une chirurgie chez un patient à risque cardiovasculaire

L'étude POISE 2 a évalué le rapport bénéfice/risque de l'aspirine comparativement au placebo chez des patients à risque cardiovasculaire élevé devant avoir une chirurgie non cardiaque, qu'ils soient en prévention cardiovasculaire primaire ou secondaire et qu'ils reçoivent ou non de l'aspirine au long cours. Chez les patients prenant de l'aspirine au long cours, celle-ci devait être arrêtée au moins 3 jours avant la chirurgie. Le traitement évalué contre placebo a été l'aspirine à une dose de 200 mg, administrée juste avant la chirurgie et continuée à la dose de 100 mg par jour pendant 30 jours chez les patients ne recevant pas d'aspirine préalablement à l'étude, et pendant 7 jours

## BILLET DU MOIS

chez ceux en prenant préalablement. Ces derniers reprenaient alors ensuite l'aspirine au long cours en ouvert.

Le résultat de cette étude est clair : l'aspirine n'a pas d'effet bénéfique et augmente le risque d'hémorragies majeures. Ainsi, comparativement au placebo et en post-opératoire à 30 jours sur l'ensemble de la population évaluée (10 010 patients), l'aspirine ne diminue ni le risque d'infarctus du myocarde (624 événements au total ; HR : 0,98 ; IC 95 % : 0,84-1,15) ni le risque d'AVC (35 événements au total ; HR : 0,84 ; IC 95 % : 0,43-1,64) ni celui de décès toutes causes (127 événements au total ; HR : 1,05 ; IC 95 % : 0,74-1,49) ou de décès cardiovasculaire (70 événements au total ; HR : 1,00 ; IC 95 % : 0,63-1,60). Elle ne diminue pas non plus le risque de thrombose veineuse profonde (60 événements ; HR : 0,72 ; IC 95 % : 0,43-1,20), d'embolie pulmonaire (64 événements ; HR : 1,07 ; IC 95 % : 0,65-1,74). En revanche, elle augmente significativement le risque d'hémorragies majeures (418 événements au total ; HR 1,23 ; IC 95 % : 1,01-1,49).

L'implication pratique est donc simple : dès lors que le rapport bénéfice/risque n'est pas en sa faveur, l'aspirine peut (et devrait) être transitoirement interrompue et ne pas être proposée lors d'une chirurgie non cardiaque chez un patient à risque cardiovasculaire élevé.

Ce constat doit être accompagné de remarques, questions et limites. En premier, ce résultat ne doit pas être appliqué en cas de pose de stent coronaire nu de moins de 6 semaines, de stent coronaire actif de moins de 1 an et de syndrome coronaire aigu de moins de 1 an (critères d'exclusion de l'étude). En second lieu, ce résultat ne doit pas être appliqué à la chirurgie cardiaque, notamment la chirurgie de pontage coronaire. En troisième lieu, une question se pose : quels doivent être les délais et durées d'arrêt transitoire de l'aspirine chez les patients en rece-

vant ? En l'absence d'autres données validées que celles de l'étude POISE 2 et qui pourraient rendre compte d'un rapport bénéfice/risque plus favorable de l'aspirine, l'arrêt de l'aspirine serait d'au moins 3 jours avant une chirurgie et jusqu'à 7 jours après. Enfin, les analyses en sous-groupes et celles critères par critères font envisager de nombreuses hypothèses en ce qui concerne l'utilisation périopératoire de l'aspirine. Il a été notamment suggéré que l'aspirine pourrait effectivement réduire le risque d'infarctus, mais que l'absence de bénéfice sur ce critère serait une conséquence d'infarctus induits par des situations hémorragiques. Il a été également suggéré que le rapport bénéfice/risque de l'aspirine pourrait être différent selon que les patients en recevaient préalablement ou non... Ce ne sont là que des hypothèses qui justifient d'être évaluées dans d'autres études avant d'en tirer des implications cliniques. Pour l'instant, le résultat global de l'étude est simple et son implication en pratique doit le rester.

### **2. L'étude JPPP : l'aspirine n'a toujours aucune place en prévention cardiovasculaire primaire**

Encore l'aspirine ! Mais évaluée en ouvert dans un essai dénommé JPPP et conduit au Japon, en prévention cardiovasculaire primaire, chez 14 464 sujets âgés de 60 à 80 ans. Comme tous les essais antérieurs dans cette même situation clinique, JPP a montré que l'aspirine ne permet pas de réduire significativement l'ensemble des événements CV majeurs (400 premiers décès CV, IDM ou AVC ischémique ou hémorragique ; HR : 0,94 ; IC 95 % : 0,77-1,15) mais augmente significativement les hémorragies extracrâniennes justifiant une transfusion ou une hospitalisation (96 événements au total ; HR 1,85 ; IC 95 % : 1,22-2,81). Comme dans toutes les autres études, l'aspirine ne permet aucune réduction de la mortalité CV (115 décès cardiovasculaires au total ; HR : 1,03 ; IC 95 % :

0,71-1,48) ou totale (600 décès au total ; HR : 0,99 ; IC 95 % : 0,85-1,17). Le résultat sur le critère primaire est homogène, que les patients soient des hommes ou des femmes, diabétiques ou non et qu'ils aient eu, lors de la randomisation, plus ou moins de 70 ans.

Une fois de plus, cette étude rappelle que, quelles que soient les recommandations, les incitations de prescription de l'aspirine en prévention primaire chez des patients diabétiques ou non, plus ou moins âgés, ne reposent pas sur la démonstration d'un bénéfice clinique net de l'aspirine en prévention primaire des maladies CV. L'aspirine est donc un traitement dont on peut éviter l'utilisation en prévention primaire, ce qui simplifie encore une fois la pratique.

### **3. L'étude STICS : les statines n'apportent pas de bénéfice périopératoire en cas de chirurgie cardiaque**

L'étude STICS a évalué l'effet d'une statine à forte dose sur le risque de survenue d'une fibrillation atriale et la valeur moyennée de l'élévation de la troponine dans les 5 jours suivant une chirurgie cardiaque. Elle a inclus 1 922 patients qui pouvaient ou non recevoir un traitement au long cours par une statine. S'ils prenaient une statine, celle-ci devait être arrêtée au moins 3 jours avant la chirurgie. Le traitement évalué ou son placebo étaient prescrits dès 8 jours avant l'intervention et jusqu'à 5 jours après.

Là encore, le résultat est simple : il n'y a aucune différence significative dans l'incidence des fibrillations atriales (incidence moyenne de 20 % ; OR : 1,04 ; IC 95 % : 0,84-1,30) dans tous les sous-groupes évalués (traitement préalable à l'étude par une statine ou non, statine évaluée dans l'étude débutée dans les dernières 48 heures ou avant les dernières 48 heures...) et aucune différence entre les groupes dans les valeurs de troponine, la différence des moyennes

d'aire sous la courbe ayant été de +2 % (IC 95 % : -8 à 14 % ; p = 0,72).

Ainsi, contrairement à ce que suggèraient des études préalables imparfaites, cet essai démontre que les statines n'ont pas d'utilité, sur deux critères importants (bien que l'un soit un critère intermédiaire), en périopératoire de chirurgie cardiaque. L'implication pratique est simple : les statines peuvent être transitoirement interrompues lors d'une chirurgie cardiaque et ne sont pas indiquées lors d'une telle chirurgie.

Ici encore, des remarques et limites s'imposent :

- La première est que ces résultats sont, pour le moment, incomplets car présentés uniquement lors d'un congrès et non encore publiés.
- La deuxième est qu'un des deux critères d'évaluation était un critère intermédiaire (la valeur d'un biomarqueur) mais, dans le cadre de la chirurgie cardiaque, il paraît adapté de comparer son évolution dans les deux groupes évalués.
- La troisième est que le résultat est certes évalué au terme d'un délai court, 5 jours, mais les principales complications évaluées surviennent effectivement en grande majorité lors des 5 premiers jours suivants la chirurgie.
- La quatrième remarque est qu'il ne peut être exclu, bien que peu probable, qu'un autre schéma thérapeutique puisse apporter un bénéfice clinique.
- Enfin, la cinquième est que l'étude ne concerne que des patients ayant eu une chirurgie cardiaque et que, dans l'absolu, ses résultats ne s'appliquent pas à la chirurgie non cardiaque. Toutefois, il est maintenant peu probable qu'un résultat différent puisse être obtenu dans la chirurgie non cardiaque.

#### **4. L'étude PARADIGM HF : il est possible de faire mieux que les IEC dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée**

L'étude PARADIGM HF a évalué si un nouveau traitement – le LCZ696, une molécule duale ayant un effet antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2 et un effet d'inhibition d'une enzyme ubiquitaire et aux actions nombreuses, la néprilysine – peut apporter un bénéfice clinique supérieur à un IEC de référence, validé comme bénéfique dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée.

Cette étude a inclus 8 442 patients et démontré que, par rapport à l'IEC, non seulement le LCZ696 permet de diminuer l'incidence des événements du critère primaire (2013 premiers décès CV ou hospitalisations pour insuffisance cardiaque ; HR : 0,80 ; IC 95 % : 0,73-0,87) mais également la mortalité totale (1 546 décès ; HR : 0,84 ; IC 95 % : 0,76-0,93).

L'implication pratique de cet essai est, encore une fois, simple : le LCZ696 devra devenir un traitement de référence de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée. Dès qu'il sera disponible, il devra être proposé en place des IEC et des ARA 2, soit d'emblée, soit en substitution de ces traitements si la pression artérielle n'est pas trop basse, c'est-à-dire si la pression artérielle systolique est supérieure à 95 mmHg.

Là encore, il y a des remarques et des limites. Ce résultat a été démontré chez des patients en phase stable de la maladie et majoritairement en stade II à III de la NYHA (94 % des patients), alors que le taux de patients en insuffisance cardiaque très symptomatique a été très faible (0,7 % de patients en stade IV). Il reste donc à évaluer l'effet du traitement prescrit dès, ou peu après, une phase aiguë et chez des patients

en stade IV. Deux autres remarques concernent le mode d'action du LCZ696. Sachant qu'en inhibant l'action de la néprilysine, le LCZ696 diminue la dégradation des peptides natriurétiques et que l'enzyme inhibée agit sur des très nombreux systèmes peptidiques, est-on certain que l'effet clinique enregistré dans l'étude PARADIGM HF passe par, et uniquement par, l'effet sur les peptides natriurétiques ? Compte tenu du mode d'action de la molécule, que devient la valeur des peptides natriurétiques plasmatiques dans la surveillance d'un patient traité par LCZ696 ?

#### **5. L'étude IMPROVE-IT : le cholestérol reprend sa place, les statines ne constituent plus une classe bénéfique isolée**

Les résultats et implications de l'étude IMPROVE-IT ont déjà été commentés dans le numéro du mois de novembre 2014 de *Réalités Cardiológicas*. Rappelons qu'au terme de la survenue de plus de 5 000 événements CV majeurs, cet essai a démontré qu'une molécule diminuant le LDL cholestérol, l'ézétimibe – molécule qui n'est pas une statine – diminue le risque d'événements CV majeurs chez des patients recevant une statine et pris en charge en prévention CV secondaire.

Les enseignements de cette étude sont multiples : l'ézétimibe est enfin reconnue comme une molécule sûre mais dont l'effet bénéfique est relativement modeste et incomplet (diminution relative du risque de 6 % sans diminution de la mortalité CV), l'effet clinique constaté est proportionnel à la diminution du LDL et le LDL – après une phase de doute concernant sa valeur de facteur de risque, doute lié au fait que seules les statines avaient démontré un bénéfice – redevient un facteur de risque CV à part entière. Diminuer le LDL redevient donc un objectif thérapeutique dès lors que cette diminu-

## BILLET DU MOIS

tion est obtenue avec une molécule sûre. Enfin, la notion de seuil et de cible d'intervention reste arbitraire puisque les patients inclus dans l'étude IMPROVE-IT avaient un LDL inférieur à 0,70 g/L lors de l'inclusion et qu'une baisse supplémentaire de cette valeur a apporté un bénéfice clinique.

### L'épidémiologie du diabète en pleine mutation

#### 1. Recul de l'incidence et de la prévalence du diabète aux États-Unis et probablement de l'incidence en France

Une des données majeures concernant le diabète a été publiée le 24 septembre dans le *JAMA*. Il s'agit d'une étude d'observation qui a analysé des données concernant 664 969 adultes âgés de 20 à 79 ans et suivis entre 1980 et 2012 aux États-Unis afin de juger de l'évolution de l'incidence et de la prévalence (ajustées à l'âge) du diabète.

Le résultat de l'étude est simple : la prévalence et l'incidence du diabète :

- n'ont pas évolué significativement dans les années 1980 ;
- ont augmenté régulièrement et progressivement de 1990 à 2008, la prévalence passant de 3,5 % de la population en 1990 à 7,9 % en 2008 ;
- n'ont plus augmenté depuis 2008.

L'incidence pour 1 000 personnes a été de 3,2 en 1990, de 8,8 en 2008 et de 7,1 en 2012. Ainsi, depuis 2008, l'incidence du diabète diminue aux États-Unis.

Le 14 novembre 2014, en France, le *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* était entièrement consacré au diabète. Une des études publiées dans ce numéro a évalué la prévalence du diabète en France à partir des données de l'Assurance Maladie. Son résultat a montré que "depuis 2006, la prévalence du diabète n'a cessé d'aug-

menter, le taux de croissance annuel moyen calculé à partir du seul régime général passant de 4,7 % sur la période 2006-2009 à 2,8 % sur la période 2010-2012 [sic]". Bien que cette phrase fasse état d'une augmentation incessante de la prévalence depuis 2006, par les valeurs fournies, on s'aperçoit bien bien qu'il y a un infléchissement de l'augmentation de la prévalence du diabète depuis 2009, ce qui, très vraisemblablement et bien que les chiffres correspondants n'aient pas été fournis, traduit une diminution de l'incidence.

#### 2. Diminution majeure de la mortalité cardiovasculaire du diabète

Une autre étude majeure concernant le diabète a été publiée dans le *New England Journal of Medicine* le 17 avril 2014. Son objectif était d'évaluer les incidences ajustées à l'âge des infarctus du myocarde, des AVC, des amputations des membres inférieurs, des insuffisances rénales terminales et des décès par crise hyperglycémique (coma acidocétosique et coma hyperosmolaire) entre 1990 et 2010 dans la population américaine, selon que les patients pris en compte étaient ou non diabétiques.

Dans l'ensemble de la population étudiée (associant les non diabétiques et les diabétiques), entre 1990 et 2010, l'incidence des IDM a diminué de 32 %, celle des AVC n'a pas changé significativement, de même que celle des amputations, celle des insuffisances rénales terminales a augmenté de 90,9 % et celle des décès par hyperglycémie a diminué de 42 %.

Chez les patients ayant un diabète, entre 1990 et 2010, l'incidence des IDM a diminué de 68 %, celle des AVC de 53 %, celle des amputations de 51 %, celle des décès par hyperglycémie de 64 % et celle des insuffisances rénales terminales de 28 %.

En 2010, l'incidence des IDM est plus élevée d'un facteur 8 chez les diabétiques (45,5 pour 10 000) que dans l'ensemble de la population (5,7 pour 10 000), mais elle a été divisée par 3 en 20 ans chez les diabétiques (incidence de 141 pour 10 000 en 1990) alors qu'elle a diminué, mais de façon moindre, dans l'ensemble de la population (incidence de 8,5 pour 10 000 en 1990).

Autre élément majeur, en 2010, les incidences des IDM (45,5 pour 10 000), des AVC (52,9 pour 10 000), des amputations (28,4 pour 10 000) et des insuffisances rénales terminales (20 pour 10 000) tendent à se rejoindre alors qu'elles étaient très éloignées en 1990 (taux respectifs pour 10 000 en 1990 : 141,1 ; 111,8, 58,4 et 27,9). Ainsi, si en 1990, un diabétique avait 5 fois plus de probabilité d'avoir un IDM qu'une insuffisance rénale terminale et 26 % de plus de risque d'avoir un IDM qu'un AVC, en 2010 il n'a plus que 2,3 fois plus de risque d'avoir un IDM qu'une insuffisance rénale terminale et a une probabilité plus élevée de 16 % d'avoir un AVC qu'un IDM.

Enfin, une dernière publication importante, dans la version en ligne du *Lancet Diabetes Endocrinology* du 11 novembre 2014, rapportait une étude ayant évalué l'incidence de diverses maladies CV chez 1,9 millions personnes âgées d'au moins 30 ans, dont 34 200 diabétiques, vivant au Royaume-Uni et indemnes de maladie CV à l'inclusion. Au terme de 5,5 ans de suivi, il y a eu 113 638 événements CV dans la cohorte, dont 6 137 chez les patients diabétiques, soit une incidence de 18 % d'événements CV au cours du suivi chez les diabétiques et 6 % chez les non diabétiques.

Une artérite a été la principale manifestation d'une maladie CV (16,2 % des cas) et une insuffisance cardiaque la deuxième (14,1 % des cas) chez les diabétiques, alors que ces maladies ne représentaient respectivement que

9,4 % et 12,2 % des cas de maladies CV chez les non diabétiques. Chez les diabétiques, les autres maladies CV se répartissaient ensuite dans l'ordre suivant : angor stable dans 11,9 % des cas, IDM non fatals dans 11,5 % des cas, AVC dans 10,3 % des cas, maladie coronaire non spécifiée dans 10,2 % des cas, AIT dans 8,4 % des cas, AVC ischémique dans 5,1 % des cas, décès coronarien dans 4,2 % des cas, angor instable dans 4,0 des cas, arythmie ou mort subite dans 1,6 % des cas, hémorragie intracrânienne dans 1,4 % des cas, anévrisme de l'aorte abdominale dans 1 % des cas et hémorragie sous-arachnoïdienne dans 0,2 % des cas.

Parmi les 12 maladies CV évaluées, 9 sont apparues significativement plus fréquemment chez les diabétiques que chez les non diabétiques (angor stable : HR : 1,62 ; angor instable : HR : 1,53 ; IDM non fatal : HR : 1,54 ; décès coronarien : HR : 1,43 ; insuffisance cardiaque : 1,56 ; accident ischémique transitoire : HR : 1,45 ; AVC ischémique : HR : 1,45 ; hémorragie cérébrale : HR : 1,28 ; artérite : HR : 2,98), 1 n'a pas été significativement augmentée (arythmie ou mort subite : HR : 0,95) et 2 ont été significativement moins fréquentes chez les diabétiques que chez les non diabétiques (hémorragies sous-arachnoïdiennes : HR : 0,48 ; anévrisme de l'aorte abdominale : HR : 0,46).

Par ailleurs, parmi les maladies CV plus fréquemment présentes en cas de diabète, le risque d'augmentation de cette maladie est d'autant plus élevé que le patient était plus jeune : ainsi, un diabétique de type 2 âgé de 30 à 49 ans a 4 fois plus de risque d'avoir une insuffisance cardiaque qu'un non diabétique de même âge ; s'il est âgé de plus de 70 ans, le risque d'insuffisance cardiaque n'est augmenté que de 32 % par rapport au non diabétique.

De même, parmi les maladies CV plus fréquemment présentes en cas de diabète, le risque d'augmentation de cette maladie est d'autant plus élevé que l'hémoglobine glyquée (HbA1c) était élevée : ainsi, le risque d'insuffisance cardiaque était de 14 % en cas d'HbA1c inférieure à 5,8 % et de 73 % en cas d'HbA1c supérieure ou égale à cette valeur.

Ainsi, au cours d'un suivi de 5,5 ans, si cette étude a montré que la maladie coronaire sous ces différentes formes (angor stable, angor instable ou décès coronarien) est la maladie cardiaque la plus fréquente chez les diabétiques, les manifestations cliniques les plus fréquentes d'une maladie CV chez les diabétiques sont à l'échelon individuel, celles d'une artérite puis d'une insuffisance cardiaque.

## Alors pourquoi être optimiste ?

Au terme de ce billet, on aura compris qu'il y a donc des raisons d'être optimiste en 2015 :

- une première raison est que l'utilisation de l'aspirine et des statines en périopératoire s'est simplifiée : ces traitements peuvent être transitoirement interrompus ;
- une deuxième raison est qu'il est encore possible d'améliorer le pronostic de l'insuffisance cardiaque par une nouvelle classe thérapeutique qui, en quelque sorte, viendra se substituer aux IEC et aux ARA 2 ;
- une troisième est que l'incidence des maladies CV chez les diabétiques a considérablement diminué en 20 ans ;
- enfin, une quatrième est que, contrairement aux prévisions, l'incidence du diabète est en train de diminuer depuis 5 à 7 ans aux États-Unis et probablement en France.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants : honoraires pour conférence ou conseils pour les laboratoires : Alliance BMS-Pfizer, AstraZeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Menarini, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.

### COMITÉ D'HONNEUR

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

### COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J. Amar, Pr P. Amarengo, 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. Gobel, 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. Pavié, 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. Foul, Dr D. Himbert, Pr Ph. Hoang The Dan, Pr P. Jourdain, Dr J.M. Juliard, Dr D. Karila-Cohen, Pr J.P. Laissy, Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart, Dr D. Marcadet, Dr P.L. Massoure, Pr J.L. Monin, Dr M.C. Morice, Pr A. Pathak, Dr J.F. Paul, Dr D. Payen, Dr O. Paziand, Dr F. Philippe, Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant, Dr Ph. Ritter, Pr J. Roncalli, Dr C. 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 : 1<sup>er</sup> trimestre 2015



Janvier 2015

#306

### ↳ BILLET DU MOIS

- 3** Des raisons d'être optimiste  
F. Diévert

### ↳ LE DOSSIER

#### Formes particulières de l'AOMI

- 9** Éditorial  
E. Messas
- 11** En pratique, on retiendra
- 12** L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs chez la femme  
R. Martin, A. Bura-Rivière
- 16** L'artériopathie du sujet âgé  
Ph. Lacroix, I. Desormais
- 19** L'artériopathie du diabétique  
E. Messas, M.-C. Courtois

### ↳ REVUES GÉNÉRALES

- 25** Recommandations européennes pour le diagnostic et la prise en charge de la cardiomyopathie hypertrophique  
O. Dubourg, N. Mansencal, P. Charron
- 31** Observance des traitements anticoagulants  
E. Ferrari
- 36** Bactériémies à *Staphylococcus aureus* et risque d'endocardite infectieuse  
V. Le Moing

Un bulletin d'abonnement est en page 30.

Photo de couverture : © Shutterstock.

## LE DOSSIER

## Formes particulières de l'AOMI

## Éditorial

L'artériopathie oblitérante athéromateuse des membres inférieurs (AOMI) est une maladie fréquente, le plus souvent associée à d'autres localisations cardiovasculaires de l'athérosclérose, et pouvant entraîner, de surcroît, la survenue d'un handicap fonctionnel entamant la qualité de vie du patient. Sa prévalence augmente avec l'âge, allant de 2 % chez les patients de plus de 60 ans jusqu'à plus de 11 % après 75 ans. Sa morbi-mortalité cardiovasculaire est de 50 % à 50 ans, pronostic sévère comparable à celui de certains cancers.

Dans ce dossier de *Réalités Cardiologiques*, nous nous proposons de vous exposer des "**formes particulières de l'AOMI**" concernant des populations de patients qui présentent de par leurs épidémiologies, leurs cliniques et leurs stratégies thérapeutiques des caractéristiques spécifiques importantes à connaître. Dans ce but, nous avons fait appel à des experts, spécialisés en maladies vasculaires avec **le Dr Romain Martin et le Pr Alessandra Bura-Rivière** de Toulouse pour l'AOMI chez la femme, le **Pr Philippe Lacroix** de Limoges pour l'AOMI du sujet âgé et **votre serviteur** pour l'AOMI du diabétique.

Il est communément admis que la prévalence du diabète est en constante progression, atteignant aujourd'hui plus de 120 millions de patients dans le monde. L'artérite du diabétique se distingue par son mécanisme davantage lié au déséquilibre de la glycorégulation (hyperglycémie chronique et insulino-résistance) et à un état prothrombogène multifactoriel (hypercoagulabilité et activation plaquettaire); sa présentation clinique associe une atteinte sévère distale multiétagée, accompagnée d'une médiacalcosse et d'une neuropathie périphérique, son pronostic reste sombre avec un risque local élevé d'amputation et une morbi-mortalité cardiovasculaire importante. Sa prise en charge a bénéficié des avancées considérables de l'angioplastie périphérique distale qui peut accéder à l'arcade plantaire; techniques et résultats qui seront discutés dans ce dossier avec un point particulier sur le pied diabétique et sa prise en charge multidisciplinaire.

Maladie intrinsèquement lié à l'âge, la prévalence de l'AOMI chez le sujet âgé a progressé très nettement ces dernières années du fait du vieillissement de la population et de l'émergence d'une nouvelle population de patients qui, auparavant, mouraient après leur infarctus du myocarde et qui, aujourd'hui, survivent et développent une AOMI une dizaine d'années plus tard. Cette artérite est très longtemps asymptomatique chez le sujet âgé qui, du fait de la présence d'autres pathologies intriquées, le plus souvent arthrosiques, est déjà limité dans ces déplacements ne permettant pas à la claudication artérielle de se développer. Souvent, le dia-



→ **E. MESSAS**  
Hôpital européen  
Georges-Pompidou,  
Pôle Cardiovasculaire, PARIS.

# LE DOSSIER

## Formes particulières de l'AOMI

gnostic se fait au stade d'ischémie critique où le pronostic fonctionnel et vital sont engagés. L'atteinte, le plus souvent distale, et la présence de nombreuses comorbidités associées rendent la revascularisation par angioplastie ou pontage plus risquée, avec des résultats très variables. Malgré leurs âges avancés, ces patients peuvent bénéficier de la trithérapie par IEC, antiplaquettaire et statine, améliorant leur pronostic cardiovasculaire. Seront discutées aussi les mesures de dépistage à entreprendre, avec en particulier l'IPS (index de pression systolique) afin de traiter au mieux cette artérite sur terrain fragile.

Enfin, la protection hormonale préménopause étant le plus souvent bien loin et l'exposition aux facteurs de risque identique à celle des hommes, la prévalence de l'AOMI chez la femme est parfaitement comparable à celle de l'homme, mais reste malgré tout une réalité sous-estimée en pratique clinique. La symptomatologie atypique, voire absente, l'intrication potentielle de comorbidités, telles que l'ostéoporose ou l'arthrose, peut conduire à un diagnostic retardé. Ce délai a pour conséquences de prendre en charge les patientes à un stade déjà très avancé de la maladie. Le traitement pharmacologique est également souvent incomplet chez la femme. La meilleure connaissance de l'AOMI chez la femme permettra certainement une prise en charge diagnostique et thérapeutique plus précoce et plus efficace.

Comme vous le voyez, ce dossier promet d'être passionnant. Il ne me reste plus qu'à vous souhaiter une bonne lecture et une merveilleuse année 2015.



Adaptable sur  
tous les supports  
numériques

## LE DOSSIER

# Formes particulières de l'AOMI

### EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

#### L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs chez la femme

- ↳ Les femmes présentent un risque d'AOMI similaire à celui des hommes.
- ↳ Les symptômes sont souvent absents, atypiques ou sous-estimés, ce qui conduit à un diagnostic aux stades les plus graves.
- ↳ La prise en charge médicale est souvent moins bien adaptée.
- ↳ En cas de revascularisation, les femmes ont un taux de mortalité supérieur aux hommes, indépendamment du grade de sévérité et de la procédure choisie.

#### L'artériopathie du sujet âgé

- ↳ L'AOMI du sujet âgé est une pathologie fréquente et le plus souvent méconnue.
- ↳ Le diagnostic repose sur la mesure de l'index de pression systolique.
- ↳ Même asymptomatiques, ces sujets ont un pronostic général plus défavorable.
- ↳ La découverte de la maladie implique :
  - des mesures locales de prévention pour éviter le passage en ischémie critique ;
  - une adaptation thérapeutique pour éviter les événements cardiovasculaires, qui repose en particulier sur l'introduction d'un traitement par statine et antiplaquettaire.

#### L'artériopathie du diabétique

- ↳ L'artérite du diabétique présente des caractéristiques spécifiques qui la distinguent de l'artérite oblitérante classique secondaire à l'athérosclérose.
- ↳ Sa présentation clinique typique associe une atteinte sévère distale multiétagée accompagnée d'une médiocalcose et d'une neuropathie périphérique
- ↳ Des progrès fantastiques ont déjà été réalisés dans le domaine de la revascularisation distale, avec des résultats tout à fait prometteurs qui permettent d'éviter le plus souvent des chirurgies délabrantes.

## LE DOSSIER

## Formes particulières de l'AOMI

# L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs chez la femme

**RÉSUMÉ :** L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs est une maladie chronique dont la prévalence élevée et l'importante morbi-mortalité en font un problème de santé majeur. Les femmes sont minoritaires dans les essais cliniques, mais des revues récentes se sont intéressées à cette population dont le risque cardiovasculaire a été longtemps sous-estimé.

La prévalence de l'AOMI est au moins aussi importante chez la femme que chez l'homme. La symptomatologie peut être atypique, voire absente, ce qui peut conduire à un retard diagnostique et une prise en charge urgente au stade le plus avancé de la maladie, en ischémie critique.

La prise en charge thérapeutique est également inégale, puisque les femmes semblent être moins bien traitées que les hommes et ne pas bénéficier du traitement pharmacologique optimal. La connaissance de ces disparités est essentielle pour sensibiliser la population au risque cardiovasculaire de la femme afin d'en améliorer la prise en charge et la prévention.



→ **R. MARTIN,**  
**A. BURA-RIVIÈRE**

Service de Médecine vasculaire,  
Hôpital universitaire de Rangueil,  
TOULOUSE.

L'artériopathie oblitérante athéromateuse des membres inférieurs (AOMI) est une maladie fréquente, qui peut être à l'origine de graves complications. Elle a une prévalence très élevée et est associée à une morbi-mortalité ainsi qu'à des dépenses de santé comparables à celles de la pathologie coronaire et des accidents vasculaires cérébraux [1].

De nombreux travaux de recherche clinique ont permis d'identifier les patients à risque, d'évaluer les méthodes appropriées de diagnostic et de déterminer les modalités de prise en charge thérapeutique. Pendant des décennies, les cliniciens ont sous-estimé l'impact de la maladie coronaire chez la femme [1]. Par conséquent, la majorité des femmes n'avait pas conscience du risque cardiovasculaire lié à sa pathologie athéromateuse. Contrairement aux idées reçues, on sait désormais que les femmes sont au moins autant atteintes que les hommes par l'AOMI, et que le diagnostic est sou-

vent porté avec un grade important de sévérité clinique [1, 2]. Nous détaillerons l'épidémiologie, la présentation clinique et la prise en charge de l'artériopathie des membres inférieurs chez la femme.

## Épidémiologie

L'AOMI touche, dans les pays occidentaux, environ 3 % des sujets de moins de 60 ans et environ 15-20 % des sujets âgés de plus de 70 ans [3]. Les données dans les autres pays sont mal connues, mais elle semble avoir une prévalence similaire en Afrique. La plupart des études sur l'AOMI sont basées sur la population générale et ne rapportent pas de données spécifiques à la prévalence chez la femme.

Les études récentes montrent une prévalence de l'AOMI similaire, voire plus élevée, chez la femme que chez l'homme. Sur des données de six études réalisées aux États-Unis [1] chez des patients

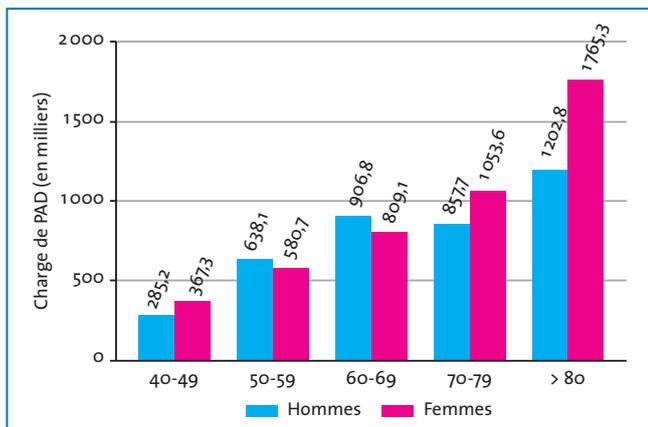


Fig. 1: Nombre absolu de patients avec AOMI, réparti par âges. Hirsch A et al. *Circulation*, 2012;125:1449-1472.

**RAPPEL**

**Les stades de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs**

- **AOMI asymptomatique**: IPS (index de pression systolique) < 0,9 (fig. 3).
- **Le stade d'ischémie d'effort**, révélée par la claudication intermittente. Classiquement, il s'agit d'une douleur intense du mollet survenant à l'effort et disparaissant rapidement au repos.
- **Le stade d'ischémie permanente** ou ischémie critique, défini par la présence de douleurs de décubitus et/ou de troubles trophiques associés à une diminution des pressions de cheville, inférieures au seuil de 50 mmHg.

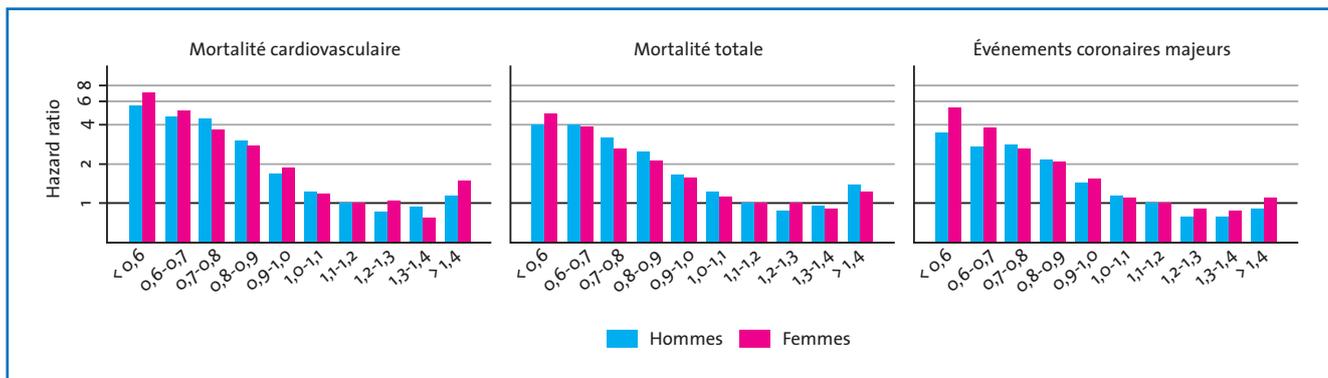


Fig. 2: Mortalité toutes causes, cardiovasculaire et événements coronaires sévères chez l'homme et la femme, en fonction de l'IPS. Hirsch A et al. *Circulation*, 2012;125:1449-1472.

sans AOMI connue, si on considère le nombre absolu, il y a plus de femmes que d'hommes avec une AOMI (définie par un IPS inférieur à 0,9) chez les patients de plus de 40 ans (fig. 1). Une étude suédoise [4] datant de 2007 relate une prévalence de 16 % chez l'homme, 19 % chez la femme avec une différence qui n'est pas statistiquement significative.

En termes de mortalité, peu d'études ont porté sur les différences entre homme et femme dans l'AOMI. Une revue portant sur 40 000 patients montre que les associations entre les valeurs d'IPS et mortalité totale, mortalité cardiovasculaire et morbidité coronaire sont similaires chez la femme et chez l'homme (fig. 2) [1]. Les risques de morbi-mortalité chez

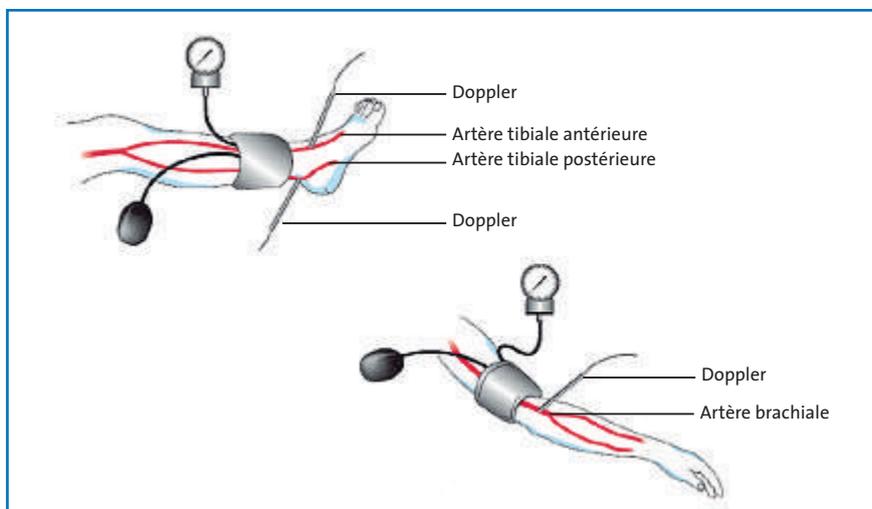


Fig. 3: Mesure de l'IPS: rapport de la pression systolique à la cheville sur la pression systolique humérale, mesurées à l'aide d'une sonde Doppler. Tendera et al. *European Heart Journal*, 2011;32:2851-2906.

## LE DOSSIER

# Formes particulières de l'AOMI

la femme, comme chez l'homme, sont augmentés avec les IPS les plus bas et en cas de valeur supérieur à 1,40.

### Présentation clinique chez la femme

La présentation clinique de l'AOMI est variable. La plupart des patients sont asymptomatiques (absence de douleurs des membres inférieurs et IPS inférieur à 0,9) ou présentent des symptômes atypiques [5]. Cela a été décrit à la fois chez l'homme et la femme. Néanmoins, des différences intersexes ont été reportées. Dans une étude suédoise, sur une population de plus de 5 000 patients âgés entre 60 et 90 ans [4], on retrouve plus de femmes que d'hommes asymptomatiques (12 % vs 9 % ;  $p = 0,03$ ). Dans une cohorte américaine, sur 460 patients [6], on ne retrouve pas de différence significative pour les asymptomatiques, mais on constate que deux fois plus de femmes ont des symptômes atypiques, comme par exemple des douleurs des membres inférieurs débutant au repos. Il est également suggéré que des comorbidités comme l'ostéoporose ou l'arthrose peuvent retarder le diagnostic de claudication intermittente chez la femme [7].

Un taux élevé de patientes asymptomatiques, associé à un retard dans le diagnostic, peut être à l'origine d'un pourcentage plus élevé de femmes par rapport aux hommes se présentant au stade d'ischémie critique, le stade le plus avancé de la maladie. On peut citer les résultats d'une étude italienne [8], qui note que les femmes adressées au laboratoire d'échographie pour évaluation d'une AOMI sont plus souvent en ischémie critique que les hommes (13 % vs 4 %).

Les patientes avec une AOMI semblent avoir un handicap fonctionnel plus important que les hommes. Dans une cohorte de 560 patients, incluant 72 femmes, atteints d'une AOMI confirmée avec claudication intermittente [9],

la distance avant la survenue de la douleur était 33 % plus courte, et la distance maximale de marche était 23 % plus courte chez la femme. Dans la cohorte WALCS [6], les patientes avec une AOMI avaient une vitesse de marche plus lente et parcouraient de plus courtes distances lors du test de marche de 6 minutes. Les hypothèses émises étaient une force musculaire moindre, une moins bonne condition cardiopulmonaire et une diminution de la saturation en oxygène musculaire [5, 9].

### Prise en charge

Les recommandations nationales (Haute Autorité de santé) et internationales (ESC, ACC- AHA) préconisent chez les patients atteints d'AOMI symptomatique d'associer un antiagrégant plaquettaire (aspirine ou clopidogrel), une statine et un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC). Ces traitements médicamenteux ont montré leur efficacité sur la diminution du risque cardiovasculaire dans l'AOMI.

Chez les femmes, un traitement pharmacologique adapté est moins souvent instauré. Dans une étude de Sigvant [10], l'*odds ratio* entre homme et femme était de 1,3 pour la prescription d'IEC et de statines et de 1,6 pour la prescription d'antiagrégant plaquettaire. On retrouve dans la littérature des données [11] montrant que les hommes reçoivent davantage cette trithérapie que les femmes (22 % vs 18 % ;  $p < 0,005$ ), et que plus de femmes ne sont traitées que par une seule de ces classes médicamenteuses (33 % vs 30 %).

Les femmes sont minoritaires dans les essais cliniques de revascularisation (32 % en moyenne sur les dernières séries) [1]. On constate qu'elles sont plus âgées [12-14], fument moins et qu'elles ont une pathologie plus avancée que les hommes, avec une présentation plus souvent au stade le plus sévère, celui

de l'ischémie critique [12]. La revascularisation est le plus souvent réalisée à l'étage fémoro-poplitée, et elles ont également plus souvent des atteintes étagées, nécessitant des interventions à plusieurs localisations [12]. Elles ont une fréquence plus élevée de prise en charge en urgence et de non maintien à domicile [13].

Sur une étude centrée sur la revascularisation endovasculaire [12], il n'y a pas de différences en termes de morbi-mortalité cardiovasculaire (décès hospitalier, infarctus du myocarde, AVC ou amputation), mais un taux plus élevé de complications de type transfusions, complications de l'accès vasculaire et complications thrombotiques ou emboliques. Elles ont toutefois un meilleur résultat technique, ce qui fait que le succès global de la procédure (combinant le résultat clinique et les complications) est similaire entre les deux groupes.

Dans une étude américaine portant sur plus d'un million de patients entre 1998 et 2009, on constate que les femmes bénéficient plus souvent une revascularisation endovasculaire que d'une chirurgie ouverte, que ce soit pour une claudication intermittente ou pour une ischémie critique [14]. Les femmes ont un taux moins élevé d'amputation mais une mortalité intrahospitalière plus élevée, indépendamment de la sévérité de l'AOMI et du type de procédure.

### Conclusion

L'artériopathie des membres inférieurs chez la femme est une réalité sous-estimée. La prévalence de l'AOMI chez la femme est au moins aussi élevée que chez l'homme, et elle expose aux mêmes complications. La symptomatologie atypique, voire absente, l'intrication potentielle de comorbidités telles que l'ostéoporose ou l'arthrose peut conduire à un diagnostic retardé. Cela a pour

conséquences de prendre en charge les patientes à un stade déjà très avancé de la maladie. Le traitement pharmacologique est également souvent incomplet chez la femme. La meilleure connaissance de l'AOMI chez la femme pourrait contribuer à une prise en charge diagnostique et thérapeutique plus précoce et plus efficace, ainsi qu'à une meilleure prévention cardiovasculaire.

### Bibliographie

- HIRSCH AT, ALLISON MA, GOMES AS *et al.* A call to action: women and peripheral artery disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2012;125:1449-1472.
- TEODORESCU VJ, VAVRA AK, KIBBE MR. Peripheral arterial disease in women. *J Vasc Surg*, 2013;57:18S-26S.
- CRIFI MH, FRONEK A, BARRETT-CONNOR E *et al.* The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation*, 1985;71:510-515.
- SIGVANT B, WIBERG-HEDMAN K, BERGQVIST D *et al.* A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. *J Vasc Surg*, 2007;45:1185-1191.
- HIRSCH AT, CRIFI MH, TREAT-JACOBSON D *et al.* Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*, 2001;286:1317-1324.
- McDERMOTT MM, GREENLAND P, LIU K *et al.* Sex differences in peripheral arterial disease: leg symptoms and physical functioning. *J Am Geriatric Soc*, 2003;51:222-228.
- VOUYOUKA AG, KENT KC. Arterial vascular disease in women. *J Vasc Surg*, 2007;46:1295-1302.
- BREVETTI G, BUCUR R, BALBARINI A *et al.* Women and peripheral arterial disease: same disease, different issues. *J Cardiovasc Med (Hagerstown, Md)*, 2008; 9:382-388.
- GARDNER AW. Sex differences in claudication pain in subjects with peripheral arterial disease. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 2002;34:1695-1698.
- SIGVANT B, WIBERG-HEDMAN K, BERGQVIST D *et al.* Risk factor profiles and use of cardiovascular drug prevention in women and men with peripheral arterial disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2009;16:39-46.
- PAQUET M, PILON D, TETRAULT JP *et al.* Protective vascular treatment of patients with peripheral arterial disease: guideline adherence according to year, age and gender. *Canadian Journal of Public Health (Revue Canadienne de Santé Publique)*, 2010;101:96-100.
- JACKSON EA, MUNIR K, SCHREIBER T *et al.* Impact of sex on morbidity and mortality rates after lower extremity interventions for peripheral arterial disease: observations from the Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium. *J Am Coll Cardiol*, 2014;63:2525-2530.
- EGOROVA N, VOYOUKA AG, QUIN J *et al.* Analysis of gender-related differences in lower extremity peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*, 2010;51:372-378 e1; discussion 8-9.
- LO RC, BENSLEY RP, DAHLBERG SE *et al.* Presentation, treatment, and outcome differences between men and women undergoing revascularization or amputation for lower extremity peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*, 2014;59:409-418 e3.

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

### Utilisation de Xarelto en France : une expérience pratique établie sur la base d'une surveillance en vie réelle

Depuis sa mise à disposition auprès des médecins en 2008, pour la première indication de la prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou), Xarelto (rivaroxaban) est utilisé dans trois autres indications: la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) chez les patients présentant une fibrillation atriale (FA) non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risque, le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP), le traitement de l'embolie pulmonaire (EP) et la prévention de leurs récurrences. Au-delà de la confirmation de son efficacité, le retour en conditions réelles de prescription témoigne de l'expérience pratique qui s'est développée vis-à-vis de cet anticoagulant oral direct.

Avec le recul actuel, les premières données sur sa sécurité d'emploi en vie réelle sont rassurantes. Les deux études de pharmacopépidémiologie menées par la CNAMTS et par l'ANSM n'ont, en effet, pas mis en évidence d'excès de risque hémorragique à court terme dans les indications FA non valvulaire et MTEV (hors chirurgie orthopédique majeure). En intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou), une étude observationnelle internationale, XAMOS, a confirmé la sécurité d'emploi de Xarelto.

Le programme de développement clinique du rivaroxaban se poursuit donc avec de nombreuses études en cours dans le but, notamment, de répondre aux nombreux besoins médicaux encore non satisfaits à ce jour dans le domaine cardiovasculaire.

J.N.

D'après un communiqué de presse du laboratoire Bayer

## LE DOSSIER

## Formes particulières de l'AOMI

# L'artériopathie du sujet âgé

**RÉSUMÉ :** La prévalence de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), affection induite par l'athérosclérose, est élevée chez le sujet âgé. Dans ce contexte, les manifestations cliniques sont fréquemment atypiques. Le plus souvent le sujet est asymptomatique, d'où une méconnaissance de la maladie aussi bien par lui-même que par les équipes médicales. Cette absence de diagnostic est délétère tant sur le plan local que général. La découverte d'une AOMI symptomatique ou asymptomatique fait entrer le sujet dans une situation de prévention secondaire.

Il est recommandé de contrôler strictement les facteurs de risque cardiovasculaire et d'initier un traitement associant un antiplaquettaire et, le plus souvent, une statine et un IEC. Cette stratégie cherche à limiter l'apparition d'événements cardiovasculaires, en particulier coronariens et cérébrovasculaires.

Sur le plan local, le sujet doit bénéficier de mesure de prévention vis-à-vis des traumatismes. Lors de la constitution d'une plaie, le sujet bascule du stade asymptomatique à celui d'ischémie critique, avec mise en jeu non seulement du pronostic du membre mais aussi vital.

Chez le sujet âgé, les atteintes sont multifocales avec des lits d'aval distaux altérés. Tous ces éléments compliquent le développement des procédures de revascularisation qui font appel en premier, si possible, aux techniques endovasculaires. Ces différents éléments plaident en faveur d'un dépistage systématique de l'AOMI chez le sujet âgé qui repose sur la mesure de l'index de pression systolique.



→ Ph. LACROIX<sup>1, 2</sup>,  
I. DESORMAIS<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Unité de Médecine vasculaire, service de CTCV et Angiologie, CHU Dupuytren, LIMOGES.

<sup>2</sup> INSERM U1094, Tropical Neuroepidemiology et CNRS FR 3503 GEIST, LIMOGES.

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) correspond à l'expression locale d'une maladie diffuse de l'athérosclérose. Cette affection est fréquente et associée à une morbidité et une mortalité significative. Elle adopte des caractéristiques particulières chez le sujet âgé. Dans les paragraphes suivants, les aspects épidémiologiques, anatomiques, cliniques, thérapeutiques et la nécessité du dépistage sont abordés.

## Épidémiologie

Les études en population générale ont mis en évidence une augmentation de la prévalence de l'AOMI avec l'âge. Dans la *Rotterdam Study* [1], 10 % des sujets entre 55 et 59 ans présentaient une AOMI, la prévalence s'élevait à près de

60 % au-delà de 85 ans. En Allemagne [2], les proportions des sujets avec une AOMI parmi 6 880 consultants de médecine générale s'élevaient respectivement pour les hommes et les femmes à 17,1 % et 11,5 % en dessous de 70 ans, 17,5 % et 14,6 % entre 70 et 74 ans, 25 % et 20,9 % entre 75 et 79 ans, 27,2 % et 25 % entre 80 et 84 ans et 27,8 % et 39,2 % au-delà de 85 ans. L'influence de l'âge apparaissait aussi dans une enquête [3] ayant inclus plus de 3,6 million de sujets aux États-Unis ; le risque de présenter une AOMI était près 12 fois plus élevé chez les octogénaires comparés au quadragénaires (OR: 12,03 ; IC 95 % : 11,54-12,54) ; il était 27 fois plus élevé chez les nonagénaires (OR: 26,70 ; IC 95 % : 24,78-28,75).

Dans ces différents travaux, le diagnostic de l'AOMI reposait sur la mesure de

l'index de pression systolique (IPS). Cette mesure est considérée comme pathologique pour des valeurs  $\leq 0,9$  et  $\geq 1,4$  [4]. La prévalence – non seulement des IPS  $< 0,9$  mais aussi celle des IPS  $> 1,4$  – augmente chez les sujets âgés. Dans la *Strong Heart Study* [5], les sujets du groupe IPS élevé étaient significativement plus âgés, hypertendus, diabétiques et dyslipidémiques que ceux du groupe dont l'IPS était normal. L'analyse d'une autre cohorte [6], ayant inclus 16 783 sujets à partir d'un laboratoire d'exploration vasculaire, confirme l'augmentation de la proportion de sujets dont l'IPS est  $\geq 1,4$  avec l'âge pour les deux sexes. Cette constatation a une implication clinique; en présence d'un IPS  $\geq 1,4$ , il est recommandé de réaliser des investigations complémentaires (mesure de pression d'orteil, examen écho-Doppler) pour préciser la présence de lésions endoluminales [4].

### Particularités anatomiques

Les caractéristiques anatomiques de l'AOMI varient aussi en fonction de l'âge. Les atteintes aorto-iliaques apparaissent plus volontiers chez les sujets jeunes, et seraient plus évolutives que les distales [7] (fig. 1). Lors de l'analyse de 626 artériographies consécutives [8], l'âge était lié de manière indépendante à la localisation fémoro-poplitée et au caractère multisegmentaire. Un reflet indirect du caractère plus étendu des lésions chez le sujet âgé pourrait être la prévalence de l'ischémie critique; l'apparition de ce tableau clinique, souvent en rapport avec des lésions multisegmentaires, est très dépendante de l'âge.

Par ailleurs, vu le caractère diffus de la maladie athéroscléreuse et la communauté de facteur de risque, beaucoup de sujets âgés sont "polyvasculaires" associant AOMI et atteintes coronariennes, cérébrovasculaires, voire anévrismales aortiques. La fréquence des associations varie beaucoup suivant les études, les



**FIG. 1:** Artériographie d'un sujet de 85 ans admis pour une ischémie critique. L'artère poplitée est occluse et le lit d'aval altéré. Les lésions des sujets âgés sont diffuses, le plus souvent à prédominance fémoro-jambière.

populations, le caractère symptomatique ou non des troubles et les méthodes de dépistage mais, de manière constante, elle augmente avec l'âge. Dans l'enquête de Savji [3], 3,5 % des sujets associaient soit une AOMI, soit des lésions carotidiennes ou un anévrisme dans la tranche d'âge 81-90 ans; au-delà de 90 ans, cette association concernait 6,5 % des sujets.

### Symptomatologie clinique

La claudication intermittente est le symptôme le plus classique de l'AOMI; malgré tout, cette affection peut adopter des manifestations beaucoup plus atypiques. Pour MacDermott [9], 56 % des sujets avec une AOMI explorée au sein d'un laboratoire vasculaire décrivaient des douleurs d'effort atypiques. Le chiffre était de 42 % en médecine générale; dans ce dernier groupe, 53 % étaient asymptomatiques. L'âge, le sexe masculin, la présence d'un diabète étaient associés de manière indépendante au caractère asymptomatique. D'autres travaux [1, 10] ont confirmé ces données. Parmi les sujets âgés présentant une AOMI, environ 30 à 50 % sont asymptomatiques, et uniquement 5 à 19 % décrivent une

claudication intermittente typique. Ces caractéristiques cliniques peuvent entraîner une méconnaissance du diagnostic. Celle-ci est bien décrite dans des populations plus jeunes.

L'étude Partner [11] a inclus 6 979 consultants de médecine générale âgés de plus de 70 ans, ou de plus de 50 ans, avec des facteurs de risques cardiovasculaires. Une AOMI a été diagnostiquée chez 29 % des sujets; pour 13 %, elle était isolée et dans 16 % associée à une coronaropathie. Le diagnostic était méconnu dans 55 % des cas chez les sujets avec une AOMI isolé, et 35 % lorsque celle-ci était associée à une coronaropathie. Dans un contexte hospitalier [12], la prévalence d'une AOMI méconnue dans les services de court séjour (unités de cardiologie et vasculaire exclues) était de 22 %. Un âge  $> 70$  ans doublait le risque de méconnaissance du diagnostic. Le caractère asymptomatique ne traduit pas une affection dont l'impact serait moindre.

Les performances fonctionnelles des sujets avec une AOMI asymptomatiques ont été comparées à celles de claudiquants et indemnes [13]. Les asymptomatiques étaient plus âgés que ceux décrivant une claudication typique: 77,4 ( $\pm 9,1$ ) vs 74,9 ( $\pm 7,9$ ). Par rapport aux sujets claudiquants, les asymptomatiques décrivaient des performances plus médiocres au test de marche de 6 minutes ( $p = 0,0002$ ), la vitesse de marche était plus faible ( $p = 0,0019$ ), le score de qualité de vie SF36 était diminué. Après appariement sur l'âge avec des sujets non claudicants sédentaires, les patients asymptomatiques présentaient des performances plus faibles tant au test de marche de 6 minutes qu'en vitesse de marche.

### Prise en charge de l'AOMI chez le sujet âgé

L'objectif de la prise en charge thérapeutique d'une AOMI chez le sujet âgé

## LE DOSSIER

# Formes particulières de l'AOMI

intègre plusieurs dimensions. Elle vise à améliorer la fonction, prévenir les complications tant locales que générales. Les programmes de rééducation supervisée ont démontré leur efficacité tant en termes de diminution des symptômes qu'amélioration des distances de marche. L'effet semble indépendant de l'âge [14]; dans une étude randomisée de rééducation à domicile, les sujets dont l'âge était > 71 ans amélioreraient leurs performances fonctionnelles comme ceux plus jeunes alors que celles des sujets témoins restaient inchangées. L'attention doit aussi porter sur la prévention vis-à-vis des traumatismes; ces recommandations entrent dans le cadre des protocoles d'éducation thérapeutiques qui s'adressent aussi bien au patient qu'à son entourage. En cas d'hospitalisation, les équipes médicales doivent être informées et mettre en place les mesures de prévention adaptées.

Le contrôle des facteurs de risque complète cette stratégie. L'arrêt du tabagisme peut améliorer les symptômes et limiter l'évolution de la maladie. Un traitement agressif des dyslipidémies impliquant une statine a fait la preuve, en prévention secondaire chez le sujet âgé, de son efficacité en termes de réduction des événements cardiovasculaires et de sa sécurité [10, 15]. Comme chez les sujets plus jeunes, les antiplaquettaires sont indiqués chez les sujets symptomatiques, que l'AOMI soit isolée ou associée à d'autres manifestations cardiovasculaires. Malgré tout, il faut noter dans les études une majoration du risque hémorragique avec l'âge. La prescription de ces traitements est discutée chez les sujets asymptomatiques mais le plus souvent recommandée sur des niveaux de preuve plus faibles. Il est nécessaire de contrôler une hypertension avec, dans les dernières recommandations, une cible thérapeutique < 150 mmHg au-delà de 80 ans. Le traitement peut reposer sur un inhibiteur de l'enzyme de conversion. Cette classe médicamenteuse est aussi utilisée en

cas d'insuffisance cardiaque ou diabète avec microalbuminurie associée.

Les procédures de revascularisation sont réservées aux situations où le pronostic du membre est en jeu, en particulier celles d'ischémie critique. Les techniques endovasculaires ont pris un grand développement dans ce contexte. L'analyse des registres [16, 17] suggère, pour les sujets > 80 ans, des taux de sauvetage de membre équivalents avec les techniques endovasculaires et la chirurgie conventionnelle, mais la mortalité serait plus faible avec les premières. Les amputations majeures, lorsque nécessaires, conservent un pronostic extrêmement défavorable. Au terme d'un an, près de la moitié des patients sont décédés; au-delà de 85 ans, le taux de survie est de l'ordre de 30 %.

### Conclusion

L'AOMI du sujet âgé est une pathologie fréquente, grave et trop souvent méconnue. Son dépistage systématique a pour objectif de faire bénéficier ces sujets tant des thérapeutiques générales de l'athérosclérose que de mettre en place des mesures de prévention locale afin d'éviter le passage en ischémie critique qui reste dramatique dans ce contexte. Le dépistage repose sur la mesure de l'IPS.

### Bibliographie

1. MEIJER WT *et al.* Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998;18:185-192.
2. DIEHM C *et al.* High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis*, 2004;172:95-105.
3. SAVJI N *et al.* Association Between Advanced Age and Vascular Disease in Different Arterial Territories A Population Database of Over 3.6 Million Subjects. *J Am Coll Cardiol*, 2013;61:1736-1743.
4. ABOYANS V *et al.* Measurement and interpretation of the Ankle-Brachial Index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2012;126:2890-2909.

5. RESNICK HE *et al.* Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation*, 2004;109:733-739.
6. ARAÏN FA *et al.* Survival in Patients With Poorly Compressible Leg Arteries. *J Am Coll Cardiol*, 2012;59:400-407.
7. ABOYANS V *et al.* Large and Small Vessels Atherosclerosis: Similarities and Differences. *Prog Cardiovasc Dis*, 2007;50:112-125.
8. OZKAN U *et al.* Atherosclerotic Risk Factors and Segmental Distribution in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *J Vasc Interv Radiol*, 2009;20:437-441.
9. MCGRAE MCDERMOTT M *et al.* Exertional Leg Symptoms Other Than Intermittent Claudication Are Common in Peripheral Arterial Disease. *Arch Intern Med*, 1999;159:387-392.
10. ARONOW H. Peripheral arterial disease in the elderly: recognition and management. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2008;8:353-364.
11. HIRSCH AT *et al.* The PARTNERS program: A national survey of peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment. *JAMA*, 2001;286:1317-1324.
12. LACROIX P *et al.* High prevalence of undiagnosed patients with peripheral arterial disease in patients hospitalised for non-vascular disorders. *Int J Clin Pract*, 2008;62:59-64.
13. MCDERMOTT MM *et al.* Home-Based Walking Exercise Intervention in Peripheral Artery Disease A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2013;310:57-65.
14. MCDERMOTT M *et al.* Asymptomatic Peripheral Arterial Disease Is Associated With More Adverse Lower Extremity Characteristics Than Intermittent Claudication. *Circulation*, 2008;117:2484-2491.
15. FLEG JL *et al.* on behalf of the American Heart Association Committees on Older Populations and Exercise Cardiac Rehabilitation and Prevention of the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health Secondary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Older Adults A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 2013;128:2422-2446.
16. BROSI P *et al.* Revascularization for chronic critical lower limb ischemia in octogenarians is worthwhile. *J Vasc Surg*, 2007;46:1198-1207.
17. DOSLUOGLU HH *et al.* Superior limb salvage with endovascular therapy in octogenarians with critical limb ischemia. *J Vasc Surg*, 2009;50:305-316.

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

## LE DOSSIER

## Formes particulières de l'AOMI

# L'artériopathie du diabétique

**RÉSUMÉ :** L'artérite du diabétique présente des caractéristiques spécifiques qui la distinguent de l'artérite oblitérante classique secondaire à l'athérosclérose.

Sa survenue est liée au déséquilibre de la glycorégulation (hyperglycémie chronique et insulino-résistance) et à un état prothrombogène multifactoriel (hypercoagulabilité et activation plaquettaire). Sa présentation clinique typique associe une atteinte sévère distale multiétagée, accompagnée d'une médiacalcosse et d'une neuropathie périphérique. Son traitement médical repose sur un contrôle glycémique optimal et sur la trithérapie vasculaire (IEC-anti plaquettaire-statine).

Longtemps asymptomatique, sa présentation est souvent d'emblée grave, avec une nécessité de revascularisation urgente pour traitement d'un trouble trophique ou sauvetage d'un membre. Des progrès fantastiques ont déjà été réalisés dans le domaine de la revascularisation distale avec des résultats tout à fait prometteurs qui permettent d'éviter le plus souvent des chirurgies délabrantes. Ainsi, la prévention, un traitement médical optimal, une prise en charge multidisciplinaire des troubles trophiques et une programmation adéquate des revascularisations distales doivent permettre de diminuer la morbi-mortalité de cette pathologie qui reste encore considérable.



→ **E. MESSAS, M.-C. COURTOIS**  
Pôle Cardiovasculaire,  
Service de Médecine vasculaire,  
Hôpital européen Georges-Pompidou,  
PARIS.  
INSERM UMR970,  
Université Paris Descartes, PARIS.

La prévalence du diabète est en constante progression, atteignant aujourd'hui plus de 120 millions de patients dans le monde [1]. Le diabète est un facteur de risque indépendant d'atteinte vasculaire périphérique ; il multiplie par 4 le risque de développer une artérite. Selon la définition utilisée, entre 10 et 40 % des diabétiques ont une artériopathie périphérique [1, 2].

Chez les diabétiques, l'artériopathie commence plus précocement et progresse plus rapidement que chez les non diabétiques. Sa présentation est souvent plus sévère avec une atteinte à prédominance distale, souvent associée à une médiacalcosse et à une neuropathie périphérique.

Les patients diabétiques avec artériopathie périphérique ont un risque accru de morbi-mortalité cardiovasculaire et de complications locales. 8 500 amputations par an en France sont liées au diabète et

plus de 80 % de celles-ci sont précédées par un ulcère pédiéux. Le taux de mortalité à 5 ans est très élevé (56 %) chez les patients diabétiques ayant un ulcère du pied d'origine ischémique, avec une survie moyenne de 41 mois [1,2].

La détection et la prise en charge précoce de l'artériopathie chez le patient diabétique constituent donc un enjeu majeur pour le pronostic global de ces patients.

## Diagnostic

### 1. Les manifestations cliniques [3]

#### ● L'ischémie d'effort

La claudication intermittente douloureuse d'effort méconnaît un grand nombre d'artériopathes diabétique car souvent ils ne fournissent pas suffisamment d'effort pour atteindre le seuil de la douleur. Lorsqu'elle existe, elle corres-

## LE DOSSIER

# Formes particulières de l'AOMI

pond à une douleur à type de crampe qui survient progressivement au cours de la marche, dans un territoire musculaire précis, toujours le même pour le même patient. Cette douleur augmente avec la poursuite de l'effort de marche. Son intensité oblige le patient à s'arrêter. La douleur disparaît rapidement à l'arrêt de l'effort et réapparaît à sa reprise, après la même distance définissant le périmètre de marche. Chez le diabétique, elle intéresse plus volontiers la partie basse du mollet ou la semelle plantaire, et peut se confondre ou s'intriquer avec des troubles orthopédiques.

### ● L'ischémie permanente chronique

Le tableau de douleur de décubitus ou de trouble trophique d'orteil correspond à un tableau d'ischémie permanente chronique confirmé au plan hémodynamique par une pression de cheville < 70 mmHg ou une TcPo<sub>2</sub> < 50 mmHg, ou encore par une pression d'orteil < 50 mmHg. **L'ischémie critique chronique** est la situation la plus grave, elle est définie par une pression de cheville < 50 mmHg ou une TcPo<sub>2</sub> < 30 mmHg ou par une pression d'orteil < 30 mmHg [4].

La douleur de décubitus de l'AOMI a pour caractéristique d'être distale, d'apparaître après quelque temps de décubitus et d'être calmée par la mise en orthostatisme du membre. Cela explique qu'à un stade avancé le patient ait besoin de laisser pendre son membre inférieur, position qui s'accompagne très rapidement d'un œdème de déclivité participant à la gravité de la maladie. Cette symptomatologie peut aussi être absente en cas de neuropathie sensitive. Les troubles trophiques sont la nécrose (sèche ou humide) et l'ulcère des orteils.

### ● L'AOMI asymptomatique

Pour la rechercher, on effectuera :

- une inspection soigneuse des pieds ;
- la recherche des pouls, l'auscultation des trajets artériels à chaque consultation ;

- la recherche d'une symptomatologie de claudication ;
- la mesure de l'index de pression systolique (IPS) cheville/bras : c'est le rapport entre la pression artérielle systolique mesurée à la cheville sur celle mesurée au bras chez un patient en décubitus parfait. Un IPS normal varie entre 0,9 et 1,3. En dessous de 0,9, l'IPS dépiste une AOMI avec une sensibilité de 95 % et l'affirme avec une spécificité voisine de 100 %. Des valeurs supérieures à 1,3 évoquent une rigidité artérielle excessive aux membres inférieurs (médiacalcosse) et ne permettent pas de conclure sur la présence ou non de sténoses. Un IPS > 1,3 est aussi un marqueur de risque cardiovasculaire chez le patient diabétique.

### 2. L'AOMI diabétique en résumé

On peut ainsi résumer les caractéristiques cliniques de l'AOMI du diabétique :

- siège plus distal des lésions ;
- atteinte plus fréquente des artères musculaires (fémorale profonde ++);
- existence d'une médiacalcosse ;
- association à une microangiopathie qui favorise et aggrave l'ischémie tissulaire ;
- association à une neuropathie.

### Physiopathologie

Le mécanisme de survenue de l'atteinte vasculaire dans le diabète diffère par rapport à l'athérosclérose classique sur plusieurs points. En effet, il repose sur plusieurs paramètres qui proviennent, entre autres, du diabète mais pas de façon exclusive.

Ainsi, l'hyperglycémie chronique favorise la dysfonction endothéliale par le biais de la voie des ROS qui diminue la biodisponibilité du NO favorisant la vasoconstriction et l'agrégation plaquettaire. D'autres voies induites par l'hyperglycémie favorisent la synthèse des protéines VCAM et ICAM qui activent ainsi la voie de l'inflammation

avec adhésion des monocytes et formation des cellules spumeuses.

L'obésité associée au DNID favorise la dégradation des acides gras libres (*free fatty acid*) qui, par l'activation des TLR (*toll-like receptor*), induit l'insulinorésistance. Celle-ci favorise l'oxydation des acides gras et la libération des radicaux libres qui favorise ainsi la dysfonction endothéliale. L'absence d'effet de l'insuline sur les plaquettes (secondaire à l'insulinorésistance) a pour conséquences une dysfonction de la voie des IRS1/PI3K, favorisant ainsi l'accumulation du calcium intraplaquettaire et l'agrégation plaquettaire.

D'autres mécanismes non directement liés à la glycorégulation participent aussi à l'atteinte vasculaire du diabète : un profil modifié de la synthèse des miRS (microARN), un état prothrombogène (hyperexpression du facteur tissulaire et *downregulation of tissue plasminogen activator*) et la libération de microparticules qui augmente l'activité prothrombogène des cellules endothéliales.

Enfin, le concept de mémoire hyperglycémique est de plus en plus cité dans la littérature, expliquant ainsi l'absence d'effet de l'équilibre glycémique sur le pronostic cardiovasculaire de patients pris en charge après des dizaines d'années d'état hyperglycémique, alors que celui-ci s'améliore après seulement quelques années si la glycémie est équilibrée.

On espère ainsi que l'amélioration de la compréhension des mécanismes de l'atteinte artérielle périphérique chez le diabétique permettra l'émergence de nouvelles classes de médicaments ayant la capacité de prévenir spécifiquement ce type de complication.

### Imagerie

La mise en évidence de claudication ou de plaie des pieds ou d'un IPS abaissé

impose la réalisation d'un écho-Doppler des artères des membres inférieurs afin de caractériser les lésions sur le plan morphologique (topographie, sténose/occlusion, lésion unique ou multiple, calcifications...) et hémodynamique. Une angio-IRM, ou un angio-scanner ou une artériographie ne seront demandées que si une revascularisation est envisagée.

En l'absence de ces signes, l'écho-Doppler artériel des membres inférieurs avec mesure de l'index de pression systolique sera réalisé chez les patients âgés de plus de 40 ans ou ayant un diabète évoluant depuis 20 ans, et sera à répéter tous les 5 ans ou moins dans le cas de facteurs de risque associés. En cas d'incompressibilité des artères avec IPS élevé, une pression partielle de l'orteil pourra être réalisée afin de détecter une ischémie périphérique.

Outre l'association fréquente à une neuropathie responsable du caractère indolore de l'ischémie, l'artérite des membres inférieurs du diabétique est caractérisée par une topographie préférentiellement distale, des lésions multiétiquées, plus longues et calcifiées. La circulation collatérale paraît moins développée chez les diabétiques. De ce fait, en cas de pied diabétique ou de trouble trophique, l'artériographie est réalisée en première intention car elle seule permet de faire le point sur l'arbre artériel distal, plus particulièrement plantaire, et de réaliser potentiellement un geste d'angioplastie dans le même temps afin de minimiser la quantité d'iode utilisée et donc de participer à la protection néphronique de ces patients qui sont, le plus souvent, à un stade très évolué de leur diabète.

### Les autres localisations athéromateuses

Leur recherche doit être effectuée de manière systématique. De même, on recherchera l'existence de lésions du pied ou de mal perforant plantaire.

Ainsi, l'examen clinique comprend :

- mesure du poids et de la PA ;
- interrogatoire à la recherche de symptômes en faveur d'une atteinte cardiovasculaire ou neurologique ;
- examen des pieds : état cutané, déformations, utilisation du monofilament en nylon et/ou diapason, réflexes ostéotendineux ;
- palpation des pouls, recherche de souffles abdominaux et carotidiens ;
- recherche d'une masse expansive et pulsatile (aorte abdominale, artères poplitées +++);
- recherche d'une hypotension orthostatique ;
- ECG à titre systématique.

### Traitement de l'artériopathie du diabétique

#### 1. Le traitement de l'athérosclérose (tableau I)

Quel que soit le stade de l'artériopathie diabétique, le traitement comprend la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires :

– le traitement de l'hypertension artérielle (HTA) avec un objectif tensionnel

inférieur à 140/85 mmHg ;

- le traitement de l'hypercholestérolémie avec un objectif de LDL-cholestérol inférieur à 0,7 g/L ;
- l'arrêt du tabagisme actif et passif ;
- la prise en charge de la surcharge pondérale.

Le traitement médicamenteux s'accompagne toujours des mesures hygiéno-diététiques et de l'éducation du patient.

En plus de ces facteurs de risque cardiovasculaire, la prise en charge de l'artériopathie du diabétique comprend le contrôle de la glycémie et un **traitement vasculoprotecteur**, quels que soient la pression artérielle et le taux de LDL-cholestérol. Ce traitement vasculoprotecteur associe une trithérapie : un traitement antiagrégant plaquettaire, un inhibiteur de l'enzyme de conversion et une statine.

#### 2. Le traitement de l'insuffisance artérielle

>>> Le traitement médical comprend le réentraînement à la marche et les

PA si néphropathie	<ul style="list-style-type: none"> <li>● &lt; 140/85 mmHg</li> <li>● PAS &lt; 130 mmHg</li> </ul>
Glycémie HbA1C	<ul style="list-style-type: none"> <li>● &lt; 7,0 (53 mmol/mol)</li> <li>● &lt; 6,5-6,9 %</li> </ul>
Profil lipidique	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Patients à très haut risque &lt; 1,8 mmol/L (70 mg/dL) ou réduction d'au moins 50 %</li> <li>● Patients à haut risque &lt; 2,5 mmol/L (&lt; 100 mg/dL)</li> </ul>
Antiplaquettaire	● Aspirine 75-160 mg/j
Tabac	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Arrêt total obligatoire</li> <li>● Éviter tout tabagisme passif</li> </ul>
Activité physique	● Modérée à importante (≥ 150 min/semaine)
Poids	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Stabilisation si léger surpoids</li> <li>● Amaigrissement si obésité</li> </ul>
Diététique Acides gras	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Total</li> <li>● Saturés</li> <li>● Monoinsaturés</li> <li>● Ingestion de fibres</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● &lt; 35 %</li> <li>● &lt; 10 %</li> <li>● &gt; 10 %</li> <li>● &gt; 40 g/j</li> </ul>

TABLEAU I : Recommandations sur le diabète de l'ESC (2013).

# LE DOSSIER

## Formes particulières de l'AOMI

prostanoides. Ces derniers (Iloprost) sont prescrits en cas d'ischémie critique chronique si une revascularisation n'est pas envisageable ou en préparation de celle-ci. Ces perfusions sont prescrites sur 6 heures avec titration du médicament en fonction du *ratio* efficacité/tolérance du patient et du degré de cicatrisation de la plaie.

>>> Les traitements endovasculaires : dilatation des sténoses, recanalisation d'occlusions au ballonnet.

>>> Le traitement chirurgical : pontage artériel.

### 3. Les traitements associés

>>> La prise en charge de la douleur.

>>> Les soins de pieds (examen clinique rigoureux, suivi podologique, hygiène quotidienne).

>>> Un traitement antibiotique devra être discuté en cas d'ostéite associée (contact osseux et signe radiographique). Celui-ci devra être idéalement guidé par une biopsie osseuse en zone saine.

### 4. Quels traitements pour quels symptômes ?

Les dernières recommandations européennes [5] parues sur l'artériopathie périphérique des diabétiques sont :

- un traitement médical en cas de claudication intermittente ;
- une revascularisation par voie endovasculaire en cas de claudication intermittente et d'échec du traitement médical, si elle est réalisable en fonction des lésions retrouvées. Dans le cas contraire, en extrême limite et principalement pour les lésions proximales, une revascularisation par pontage chirurgical sera envisagée ;
- en cas d'ischémie critique, si une revascularisation est réalisable, on privilégiera la voie endovasculaire. En cas d'échec de cette technique ou si cette

technique n'est pas réalisable, une revascularisation par pontage sera choisie.

Selon ces recommandations, le choix de la stratégie de revascularisation dépend en premier lieu de la localisation anatomique des lésions. Elles rapportent de faibles taux de perméabilité à long terme en cas de revascularisation endovasculaire des artères tibiopéronières, que le patient soit diabétique ou non. **Cependant, ce délai peut être suffisant pour permettre la guérison d'un ulcère.** En cas de revascularisation endovasculaire des artères iliaques, la perméabilité à long terme a été rapportée moins bonne chez les diabétiques que chez les non diabétiques.

Le choix de la procédure de revascularisation doit également dépendre d'autres facteurs tels que l'étendue de la maladie, le flux artériel distal et le risque chirurgical lié à la maladie cardiovasculaire [1].

En cas d'ischémie critique, l'objectif principal de la revascularisation est de rétablir un flux direct au pied pour assurer la guérison des ulcères. Un fois l'ulcère guéri, le flux sanguin requis pour maintenir l'intégrité des tissus est moins important que celui nécessaire lors du processus de cicatrisation. Ainsi, si une resténose survient, elle sera cliniquement silencieuse. Cela explique les taux de sauvetage de membre similaires entre le pontage chirurgical et le

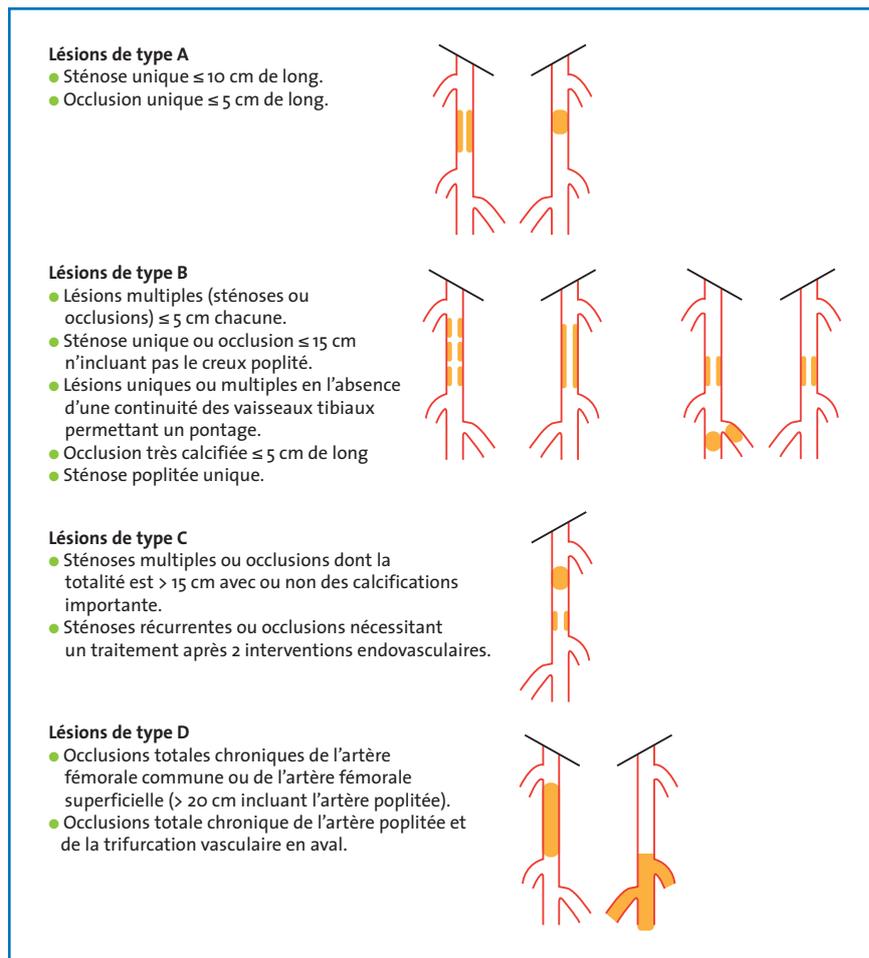


FIG. 1: Classification TASC des lésions fémoro-poplitées (TASC classification of femoro-popliteal injuries).

traitement endovasculaire malgré des taux de perméabilité meilleurs pour le pontage chirurgical [6, 7]. Pour les deux techniques, la présence d'un axe artériel perméable au niveau du pied avant la revascularisation est un facteur pronostic important [8, 9].

## 5. La revascularisation : traitement endovasculaire ou pontage artériel ?

### ● Le traitement endovasculaire

Le taux de sauvetage de membre après une procédure endovasculaire varie entre 70,5 % et 85,5 % à 1 an, entre 72 % et 78,5 % à 3 ans et entre 56 % et 77 % à 5 ans. Le taux médian d'amputations majeures dans les 2 ans est de 8,9 %. Le taux de mortalité varie entre 10 et 29 % à un an et entre 5 et 74 % à 5 ans [2].

### >>> L'angioplastie transluminale

En pratique, la plupart des équipes tendent actuellement à préférer l'angioplastie percutanée endoluminale en première intention dans le traitement des plaies du pied diabétique avec artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) souvent sous-gonale [6, 10].

Il s'agit d'une technique moins invasive que la chirurgie ouverte avec de faibles complications de procédure et une morbi-mortalité réduite [8, 10]. Une nouvelle angioplastie est possible dans la plupart des cas en cas de resténose [10].

Le taux de perméabilité primaire et secondaire à 36 mois est respectivement de 46,5 % et 65,7 % pour les diabétiques et de 60,9 % et 71,8 % pour les non diabétiques, sans différence significative entre les diabétiques et non diabétiques [10].

Les taux de resténose sont plus élevés en cas de lésion TASC D ou de gangrène alors que l'angioplastie transluminale est efficace en cas de lésion TASC A, B ou C (**fig. 1**) [1, 11].

>>> **L'angioplastie sous-intimale** permet de recanaliser de longs segments d'artère native occluse.

>>> **L'angioplastie par voie rétrograde** est réservée aux patients graves ayant des lésions TEXAS III C et D (**tableau II**) chez lesquels le taux d'amputation, en l'absence de revascularisation, est de 100 %.

### >>> Angioplastie et stenting

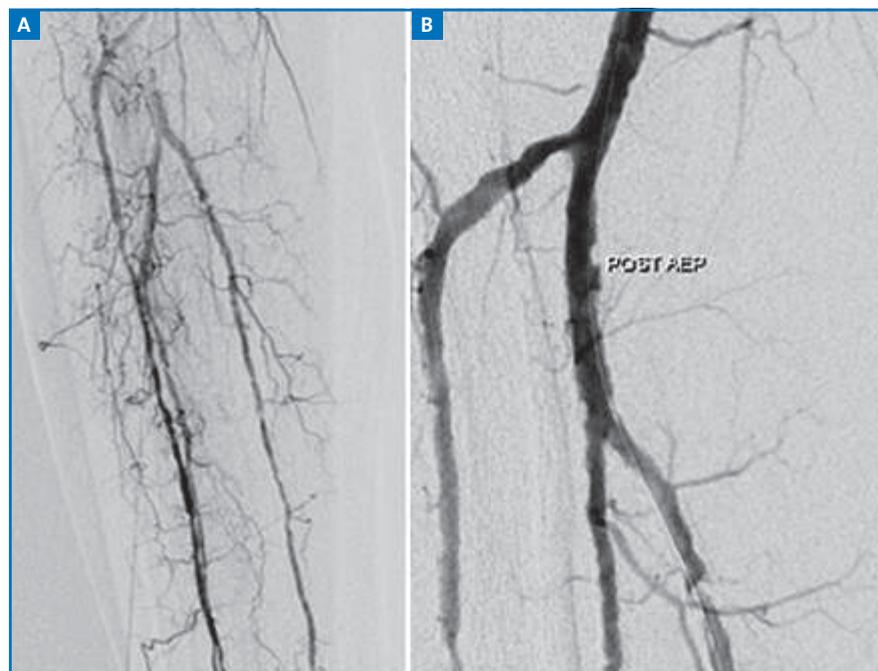
Cette technique a montré ses limites sur les lésions distales des diabétiques.

Elle est cependant utile si la procédure se complique d'une dissection ou d'un échec [12].

On peut, malgré tout, signaler les progrès extraordinaires de ces dernières années en matière d'angioplastie avec utilisation de guide de taille identique à celle utilisée dans les coronaires permettant la dilatation d'artères pédiées, d'arcade plantaire et d'autres artères distales à l'origine de sauvetage de membre, inconcevable il y a quelques années (**fig. 2**).

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Stade A	Lésion préulcéreuse ou ulcérée entièrement épithélialisée	Plaie superficielle n'impliquant pas les tendons, la capsule ni l'os	Plaie pénétrante jusqu'aux tendons ou jusqu'à la capsule articulaire	Plaie pénétrante jusqu'à l'os ou jusqu'à l'articulation
Stade B	Infection	Infection	Infection	Infection
Stade C	Ischémie	Ischémie	Ischémie	Ischémie
Stade D	Infection et ischémie	Infection et ischémie	Infection et ischémie	Infection et ischémie

**TABLEAU II :** Classification des plaies diabétiques de l'université du Texas (*Texas university diabetic wounds' classification*).



**FIG. 2 :** Sténose de l'artère tibiale antérieure et tronc tibiopéronier. **A :** avant. **B :** après angioplastie.

## LE DOSSIER

# Formes particulières de l'AOMI

### ● Le pontage artériel chirurgical

Cette technique permet d'obtenir un taux de perméabilité variant de 50 à 70 % à 5 ans, pour un greffon veineux infrapoplité. Ces taux de perméabilité et de survie sont moins élevés chez le diabétique que chez le non diabétique [1, 2]. Les taux de sauvetage de membre sont de 85 % à 1 an, de 82 % à 3 ans et de 78 % à 5 ans [1, 2].

La mortalité périopératoire est cependant acceptable (3 %) [1, 2, 11]. Le taux d'amputations majeures dans les 2 ans suivant la chirurgie varie de 12,8 % à 22,8 % selon les études [2]. De plus, en cas d'échec du pontage chirurgical, une angioplastie par voie percutanée reste possible [13].

Le greffon idéal pour le pontage de jambe correspondrait à un seul segment de la grande veine saphène d'un diamètre supérieur ou égal à 3,5 mm. Les greffons plus courts ont une meilleure perméabilité [11, 14]. Ce type de pontage distal a donc un taux de resténose et d'occlusion très élevé du fait du diabète et aussi de la nécessité d'axe de jambe receveur avec lit d'aval correct.

### 6. Quelle prise en charge après la revascularisation ?

Les études réalisées sur le traitement antithrombotique après pontage ou angioplastie sont peu nombreuses, souvent non randomisées et ne permettant pas de définir une stratégie ayant clairement un ratio bénéfice/risque supérieur

aux autres. En pratique, on recommande, pour les angioplasties distales, la double antiagrégation plaquettaire (aspirine + clopidogrel) pendant aux moins 1 mois puis relais par aspirine seule.

Pour les pontages distaux, il faut, autant que faire se peut, favoriser les pontages veineux chez lequel une anticoagulation prudente par AVK pendant au moins 1 mois peut être préconisée. Ce traitement antithrombotique devra être associé au traitement par statine, IEC et au contrôle glycémique.

Une surveillance par écho-Doppler annuelle devra être réalisée en association à une surveillance clinique et aux mesures hygiéno-diététiques. La surveillance biologique sera celle du diabète, du bilan lipidique et des enzymes hépatiques.

### Bibliographie

1. JUDE EB, ELEFTHERIADOU I, TENTOLOURIS N. Peripheral arterial disease in diabetes, a review. *Diabet Med*, 2010; 27: 4-14.
2. HINCHLIFFE RJ, ANDROS G, APELQVIST J *et al*. A systematic review of the effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral arterial disease. *Diabetes Metab Res Rev*, 2012;28:179-217.
3. Conduite à tenir devant une artériopathie chronique oblitérante d'origine athéroscléreuse des membres inférieurs, Valmi 2013-2014.
4. VIRALLY ML, HOCHBERG G, ESCHWEGE E. Enquête Diabasis: comment le patient diabétique perçoit son traitement et son suivi, Médecine des maladies métaboliques, Novembre 2009, vol. 3, n° 5.
5. RYDE L, GRANT PJ, ANKER SD *et al*. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and

cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*, 2013;34:3035-3087.

6. REEKERS JA. Interventional Radiology in the Diabetic Lower Extremity. *Med Clin N Am*, 2013;97:835-845.
7. DATILO PB, CASSERLY IP. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 2011;54:47-60.
8. JACQUEMINET S, HARTEMANN-HEURTIER A, IZZILLO R *et al*. Percutaneous transluminal angioplasty in severe diabetic foot ischemia : outcomes and prognostic factors. *Diabetes Metab*, 2005;31:370-375.
9. IIDA O, SOGA Y, YAMAUCHI Y *et al*. Anatomical predictors of major adverse limb events after infrapopliteal angioplasty for patients with critical limb ischemia due to pure isolated infrapopliteal lesions. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2012;44:318-324.
10. XIAO L, HUANG DS, TONG JJ *et al*. Efficacy of endoluminal interventional therapy in diabetic peripheral arterial occlusive disease: a retrospective trial. *Cardiovasc Diabetol*, 2012;28:11-17.
11. CONTE MS. Diabetic Revascularization: Endovascular Versus Open Bypass. Do We Have the Answer? *Semin Vasc Surg*, 2012; 25:108-114, Elsevier.
12. RANDON C, JACOBS B, DE RYCK F *et al*. Angioplasty or primary stenting for infrapopliteal lesions: results of a prospective randomized trial. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2010;33:260-269.
13. FAGLIA E, CLERICI G, CLERISSI J *et al*. Angioplasty for diabetic patients with failing bypass graft or residual critical ischemia after bypass graft. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2008;36:331-338.
14. CONTE MS, LORENZ TJ, BANDYK DF *et al*. Design and rationale of the PREVENT III clinical trial : edifoligide for the prevention of infrainguinal vein graft failure. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2005;39:15-23.

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

## RECOMMANDATIONS

## Société européenne de Cardiologie

# Recommandations européennes pour le diagnostic et la prise en charge de la cardiomyopathie hypertrophique

**RÉSUMÉ:** Si, dans l'ensemble, les nouvelles recommandations de la Société européenne de Cardiologie reprennent les éléments les plus classiques des recommandations déjà existants sur les cardiomyopathies hypertrophiques sarcomériques, la grande nouveauté réside dans le fait de ne pas avoir limité les cardiomyopathies à la seule cardiomyopathie hypertrophique septale asymétrique mais d'avoir élargi à toutes les cardiomyopathies hypertrophiques.

Pour aider le clinicien confronté à une telle cardiomyopathie, les auteurs proposent des tableaux très complets reprenant l'ensemble des signes spécifiques de chacune d'entre elles. Concernant le pronostic de la mort subite, ils recommandent de calculer un risque à partir d'une formule assez complexe, maintenant disponible en ligne sur le site de la société européenne (<http://www.doc2do.com/hcm/webHCM.html>).

Sur le plan thérapeutique, les experts font une large place au traitement de l'obstacle sous-aortique et resituent la stimulation ventriculaire à sa juste place. Une partie génétique permet de comprendre qui et comment génotyper, et des indications claires et compréhensibles sont enfin données pour les enquêtes familiales.



→ O. DUBOURG<sup>1</sup>,  
N. MANSENCAL<sup>1</sup>,  
P. CHARRON<sup>1, 2</sup>

Centre de référence des maladies  
cardiaques héréditaires,

<sup>1</sup> Hôpital Ambroise-Paré,  
BOULOGNE BILLANCOURT.

<sup>2</sup> Hôpital Pitié-Salpêtrière,  
PARIS.

Les dernières recommandations de la Société européenne de Cardiologie ont été présentées au dernier congrès européen à Barcelone et sont maintenant disponibles sur le site de l'ESC [1]. Ces recommandations actualisent les documents déjà existants sur les cardiomyopathies hypertrophiques "sarcomériques" (celles de l'ESC 2003 [2], celles de la SFC-HAS 2011 [3] et celles de l'ACC-AHA2011 [4]) en intégrant des éléments classiques et en innovant sur certains points importants.

## Définition et diagnostic

Une grande nouveauté du document réside dans le fait de ne pas avoir limité la cardiomyopathie hypertrophique (CMH) à la seule cardiomyopathie hypertrophique septale asymétrique

anciennement appelé "idiopathique", et les auteurs ont délibérément choisi de se placer dans un contexte pratique, c'est-à-dire la découverte d'une cardiomyopathie hypertrophique sur la base de données cliniques (échocardiographiques) et en l'absence de conditions de charge pouvant l'expliquer.

La *task force* de l'ESC, sous la direction de Perry Elliot, a donc étendu la définition à toutes les cardiomyopathies hypertrophiques potentielles et, en élargissant les étiologies et donc le spectre diagnostique, a rendu la lisibilité plus ardue. En revanche, ces recommandations apparaissent plus adaptées à la pratique clinique quotidienne. Les principales étiologies concernent avant tout la cardiomyopathie hypertrophique sarcomérique (par mutation d'un gène du sarcomère) qui représente 40 à 60 %

## RECOMMANDATIONS

# Société européenne de Cardiologie

des formes classiques de cardiomyopathie hypertrophique; 25 à 30 % sont de cause inconnue et 5 à 10 % de cause génétique ou non génétique regroupant des maladies métaboliques, les cardiomyopathies mitochondriales, les maladies neuromusculaires, les syndromes malformatifs, les cardiopathies infiltratives, les cardiopathies endocriniennes et des cardiopathies secondaires à des thérapeutiques du type ciclosporine, hydroxychloroquine ou stéroïde.

Le diagnostic positif de CMH chez l'adulte et chez un proband (premier patient reconnu comme ayant une CMH au sein d'une famille) reste une épaisseur de la paroi VG supérieure à 15 mm en imagerie (> 13 mm chez les apparentés adultes) ou bien supérieure à deux déviations standard au-dessus de la moyenne prédite chez les enfants.

Le diagnostic étiologique de la cardiomyopathie hypertrophique repose sur l'analyse attentive du bilan de base (âge, histoire familiale, clinique, ECG et échocardiographie) qui va conduire à la réalisation d'autres examens (imagerie, biologie, consultation génétique) et permettre de s'orienter vers des étiologies spécifiques ou non. Chez les nouveau-nés et les enfants, on aura plus tendance à s'orienter vers les anomalies du métabolisme ou les syndromes malformatifs, alors que chez les sujets âgés au-delà de 65 ans, l'amylose deviendra une cause plus probable. Les signes cliniques peuvent aussi orienter: par exemple une atteinte de l'équilibre plaide en faveur d'une ataxie de Friedreich, un retard mental pour une maladie mitochondriale ou un syndrome de Noonan ou une maladie de Danon, la présence d'angiokératomes pour une maladie de Fabry. Concernant les anomalies électriques par exemple, un PR court est en faveur d'une maladie de Pompe ou une maladie de Danon, un bloc auriculo-ventriculaire en faveur d'une maladie de Fabry ou une amylose, une HVG extrême d'une maladie de Danon, etc.

Concernant les anomalies échocardiographiques, une HVG concentrique chez l'enfant oriente vers une maladie de Pompe, voire une maladie de Danon; en revanche, chez l'adulte, elle plaidera pour une maladie de Fabry ou une cardiopathie infiltrative de type amylose.

Parmi les examens complémentaires utiles selon les signes d'appel, l'IRM peut avoir un intérêt diagnostique important dans l'amylose. La scintigraphie osseuse est recommandée en cas de suspicion d'amylose cardiaque de la transthyréline. La biopsie myocardique ne viendra qu'en dernier recours diagnostique et chez les patients qui ont une cardiopathie infiltrative, de surcharge ou inflammatoire.

Sur le plan biologique, différents tests de type CPK, bilan hépatique, fonction rénale et hémoglobine sont recommandés en routine, alors que d'autres le seront en fonction de l'étiologie suspectée (comme une recherche de chaîne légère d'immunoglobuline dans l'amylose). Un dosage plasmatique de l'alpha-galactosidase est recommandé chez les hommes de plus de 30 ans pour rechercher une maladie de Fabry.

### **Bilan des symptômes, de la sévérité et du risque évolutif**

>>> L'échocardiographie est l'examen de référence pour le diagnostic et l'évaluation de la maladie. Elle comporte la mesure de l'épaisseur maximale quelle que soit la localisation, notamment en incidence petit axe. Elle recherche la présence ou non d'un gradient sous-aortique, au repos comme durant la manœuvre de Valsalva. Le seuil reste toujours à 30 mmHg de gradient maximal, et l'échocardiographie d'effort n'est pas préconisée chez les patients asymptomatiques ou pour des gradients supérieurs à 50 mmHg au repos. En revanche, chez les patients symptomatiques ayant un gradient inférieur

à 50 mmHg au repos, l'échocardiographie à l'effort est recommandée. Quant à l'échocardiographie de contraste, elle viendra compléter le bilan dans les situations où l'apex est mal visualisé par l'échographie, et/ou en substitution de l'IRM, et elle pourra également être réalisée au cours de l'alcoolisation septale. L'échocardiographie transœsophagienne est réservée aux patients qui vont avoir une myomectomie ou aux patients ne bénéficiant pas de fenêtre transthoracique de bonne qualité.

>>> L'IRM cardiaque est l'examen d'imagerie de référence; elle doit être pratiquée par des équipes entraînées. Le rehaussement tardif peut évaluer la fibrose mais c'est surtout en termes de précision des anomalies anatomiques et/ou d'évaluation de la morphologie/fonction ventriculaire que l'IRM est recommandée. L'examen est également intéressant avant réduction septale par alcoolisation. En revanche, la place pronostique de l'IRM n'est pas aussi claire, dans la mesure, d'une part, où le rehaussement tardif est banal dans la CMH et, d'autre part, parce qu'il n'y a pas assez de preuves pour lui donner un vrai poids décisionnel quant à l'implantation d'un défibrillateur.

>>> L'épreuve d'effort est utile pour évaluer la capacité fonctionnelle, le profil rythmique, l'évolution de la pression artérielle mais aussi l'apparition du gradient et sa tolérance à l'effort. Une analyse de la VO<sub>2</sub> est recommandée chez les patients très symptomatiques ou pour l'évaluation de l'intolérance à l'effort.

>>> Le scanner coronaire multicoupe peut être envisagé chez les patients non échocardiographiables et/ou ayant une contre-indication à l'IRM cardiaque.

>>> Enfin, la coronarographie est réservée aux patients ayant des facteurs de risque et/ou une symptomatologie angineuse et surtout avant une réduction septale.

>>> L'investigation d'une syncope devra faire appel à une consultation avec un échocardiogramme, un test d'effort et une échocardiographie, un Holter de 48 heures et, chez les patients ayant des épisodes récurrents de syncopes inexplicables, des enregistrements prolongés du rythme cardiaque par dispositif implantable. Les palpitations conduisent à la réalisation d'un Holter ECG de 48 h, si besoin par un enregistreur implantable. Quant aux tests électrophysiologiques, ils ne sont pas recommandés pour la stratification du risque rythmique ni pour l'exploration d'une syncope. En revanche, ils peuvent avoir un intérêt pour l'évaluation d'une tachycardie supraventriculaire persistante ou récidivante, ou avec préexcitation, ou en cas de tachycardie ventriculaire soutenue monomorphe.

### Conseil génétique et bilan familial

Le conseil génétique est recommandé chez tout patient ayant une CMH (quel que soit le contexte familial), sauf si une cause acquise a été démontrée. Il doit être réalisé par des professionnels ayant une formation spécifique. Il comporte une information sur l'origine génétique de la maladie et sur les implications diverses que cela engendre, notamment concernant les modalités de surveillance médicale au sein de la famille. Un test génétique est préconisé chez tout proband de façon à pouvoir ensuite utiliser le résultat dans le reste de la famille. Le test génétique doit être fait dans des laboratoires habilités et bénéficiant d'une grande expertise. Des analyses *postmortem* sont recommandées chez les probands décédés.

Lorsqu'une mutation est identifiée chez un proband, un test génétique prédictif est préconisé chez les apparentés au premier degré. Le bilan cardiologique et le suivi ultérieur sont à organiser chez les apparentés porteurs de la mutation

familiale, alors que les apparentés non porteurs sont dispensés du bilan et du suivi cardiologique (de même que leur descendance).

Dans la situation où le bilan génétique chez le proband n'a pas permis d'identifier de mutation, la stratégie de surveillance familiale repose sur le bilan cardiologique seul, avec ECG et échocardiographie préconisés chez les apparentés au premier degré à partir de l'âge de 10 ans et répétition du bilan tous les 1 à 2 ans entre 10 et 20 ans puis tous les 2 à 5 ans après 20 ans, en raison de l'expression cardiaque parfois retardée.

En ce qui concerne le suivi de sujets porteurs de mutation mais sans expression cardiaque, les recommandations pour la pratique du sport ont été précisées. L'activité physique est autorisée mais à condition de tenir compte de l'histoire familiale, du gène muté dans la famille, du sport qui doit être pratiqué, en gardant le principe d'une réévaluation cardiologique régulière.

### Prise en charge du patient symptomatique

Le traitement doit être adapté à chaque situation.

>>> Pas de traitement chez les sujets asymptomatiques.

>>> Chez le patient symptomatique, en revanche, qu'un gradient soit présent ou non, le traitement initial recommandé demeure les bêtabloquants à forte dose. En cas de contre-indication, le vérapamil reste le traitement de substitution. Le disopyramide peut être associé aux bêtabloquants pour réduire le gradient chez le patient symptomatique, en surveillant les effets secondaires éventuels.

>>> Chez l'enfant symptomatique, les bêtabloquants restent aussi le traitement de fond. Les diurétiques doivent

être d'utilisation excessivement parcimonieuse.

>>> Chez les patients résistant au traitement médical, l'attitude va différer selon qu'il existe ou non une obstruction intraventriculaire gauche.

En présence d'une obstruction intraventriculaire gauche, les recommandations préconisent une évaluation rigoureuse par une équipe pluridisciplinaire expérimentée.

Les stratégies de "réduction septale" sont indiquées chez les patients classe III et IV de la NYHA chez lesquels le gradient est supérieur à 50 mmHg. Elles peuvent aussi être recommandées chez les patients ayant un gradient et des syncopes inexplicables récidivantes.

La chirurgie de myomectomie reste le traitement recommandé chez les sujets jeunes et chez les patients chez lesquels un geste chirurgical associé est nécessaire, en particulier une revascularisation coronaire ou fuite valvulaire mitrale organique (un remplacement valvulaire mitral ou bien une plastie mitrale peuvent être considérés ici, notamment en cas de régurgitation mitrale importante ou sévère).

L'alcoolisation coronaire constitue une alternative à la chirurgie dans les autres situations.

La myomectomie et l'alcoolisation peuvent être discutées en cas d'hypertrophie  $\geq 17$  mm au niveau du septum.

Chez les patients symptomatiques qui ont une obstruction mais chez lesquels la réduction septale par myomectomie ou alcoolisation est contre-indiquée, ou avec un fort risque de troubles de conduction, la stimulation séquentielle auriculoventriculaire pourra être envisagée pour réduire le gradient et pour faciliter le renforcement du traitement médical. Le choix d'un *pacemaker*

# RECOMMANDATIONS

## Société européenne de Cardiologie

### POINTS FORTS

- ➔ Recommandations concernant toutes les cardiomyopathies hypertrophiques.
- ➔ L'âge est un facteur clé d'orientation diagnostique.
- ➔ Le type d'hypertrophie est aussi un facteur important pour orienter le diagnostic.
- ➔ La clé du diagnostic reste l'hypertrophie myocardique quelle que soit la méthode d'imagerie :
  - chez les probands, une épaisseur des parois VG supérieure à 15 mm ;
  - chez les apparentés adultes, une épaisseur des parois VG supérieure à 13 mm.
- ➔ L'échocardiographie est l'examen de référence pour le diagnostic et l'évaluation de cette maladie.
- ➔ L'IRM cardiaque est un examen d'imagerie essentiel, mais elle cherche encore sa place dans l'évaluation du risque de mort subite.
- ➔ On peut calculer maintenant avec précision le risque de mort subite : <http://www.doc2do.com/hcm/webHCM.html>
- ➔ Le traitement est réservé aux patients symptomatiques.
- ➔ Le défibrillateur implantable reste le seul traitement indiqué pour prévenir le risque de mort subite.

double chambre peut être licite également chez les patients symptomatiques avec risque rythmique, justifiant par ailleurs l'implantation d'un défibrillateur. Enfin, l'obstruction importante dans les formes médioventriculaires reste rare. L'indication d'un traitement par inotropes négatifs est toujours de mise, mais les résultats ne sont pas aussi probants que dans l'obstruction sous-aortique, et certaines équipes ont proposé d'utiliser une approche transapicale pour réduire le gradient intraventriculaire gauche.

>>> La cardiomyopathie avec anévrisme ventriculaire apical peut parfois se compliquer de troubles du rythme ventriculaire ou de thrombus. Cependant, le risque rythmique est mal évalué et l'implantation d'un défibrillateur prophylactique n'est pas indiqué en l'absence d'autres facteurs de risque de mort subite.

>>> En cas d'insuffisance cardiaque, si la FEVG est supérieure à 50 %, les bêtabloquants restent le traitement de fond. Des petites doses de diurétiques peuvent être utilisées mais de façon parcimonieuse et en l'absence d'obstruction. Chez les patients en classe II à IV de la NYHA et en fibrillation auriculaire, une réduction du trouble du rythme est nécessaire. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent être associés aux bêtabloquants, surtout chez les patients ayant une fraction d'éjection inférieure à 50 % et en particulier chez ceux n'ayant pas de gradient intraventriculaire gauche. Une transplantation cardiaque est toujours possible en cas de FEVG basse avec classe III à IV de la NYHA malgré un traitement bien conduit.

>>> La douleur thoracique à l'exercice sans gradient intraventriculaire gauche relève aussi du traitement bêtabloquant et/ou des antagonistes calciques. Les dérivés de nitrés sont réservés aux

patients qui ont des douleurs angineuses et absence de gradient intraventriculaire.

>>> En ce qui concerne les troubles du rythme de type auriculaire (arythmie complète ou *flutter*), un traitement anticoagulant est habituellement recommandé, même après retour en rythme sinusal. L'évaluation du risque de saignement doit être faite à partir du score HAS-BLED. Le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc n'est pas utilisable ; en revanche, il est important de mesurer la taille de l'oreillette gauche pour évaluer le risque de fibrillation auriculaire. Le traitement anticoagulant reste basé sur les antivitamines K, mais ils pourront être substitués dans certains cas par un anti-Xa type rivaroxaban ou apixaban et/ou un inhibiteur direct de la thrombine, le dabigatran. Le double traitement antiagrégant peut être discuté en substitution pour les patients présentant une contre-indication aux anticoagulants. Le retour en rythme sinusal est préconisé soit par réduction pharmacologique, soit par choc électrique. L'amiodarone est considérée comme le traitement de choix pour le maintien du rythme sinusal. Les bêtabloquants peuvent être utilisés pour ralentir le rythme chez le patient qui reste en fibrillation auriculaire chronique. Enfin, la réduction de la fibrillation atriale par une ablation reste souhaitable pour prolonger le rythme sinusal chez ces patients, en particulier si l'oreillette gauche n'est pas trop dilatée.

>>> Une ablation du nœud auriculo-ventriculaire associée à l'implantation d'un stimulateur peut être considérée pour contrôler le rythme cardiaque. Il s'agira d'un *pacemaker* double chambre DDD chez les patients ayant une fraction d'éjection inférieure à 50 %.

### Prise en charge du risque de mort subite

La plus grande nouveauté de ces recommandations réside dans l'évaluation de

la mort subite en prévention primaire. Elle s'appuie sur une étude récemment publiée dans l'*European Heart Journal* et quasiment reprise *in extenso* par les experts.

Les sept marqueurs de risque rythmique sont : l'âge, l'histoire familiale de mort subite, l'épaisseur maximale du ventricule gauche, le diamètre de l'oreillette gauche, le gradient maximal ventriculaire gauche au repos ou provoqué, l'existence d'une tachycardie ventriculaire et une histoire de syncope inexpliquée.

Une formule assez complexe a été élaborée pour calculer le risque absolu à 5 ans. À partir de ces différents paramètres qui sont des paramètres soit continus pour l'âge, la valeur maximale du gradient, le diamètre de l'oreillette gauche et l'épaisseur maximale du ventricule gauche, soit des réponses binaires du type "oui ou non" pour l'histoire familiale de mort subite, de syncope et la présence d'une tachycardie ventriculaire. Cette formule validée dans une population de réplique (soit au total un effectif impressionnant de 3 675 patients) connaît cependant quelques limites. Elle n'est pas applicable avant 16 ans, ni chez les athlètes de très haut niveau ni chez les patients ayant une maladie métabolique ou en cas de syndromes malformatifs.

Le modèle proposé n'utilise absolument pas la pression artérielle à l'effort, comme cela était classique jusqu'à présent. Elle n'a pas été validée après alcoolisation ou myomectomie. Elle peut être utilisée jusqu'à une valeur seuil de 35 mm. Le calculateur est directement disponible sur le site de l'*European Heart Journal* ou de l'ESC dans la rubrique *Recommandations sur la cardiomyopathie hypertrophique*.

Pour l'implantation d'un défibrillateur en termes de prévention primaire, les sujets sont classés en trois catégories : bas risque, risque intermédiaire et haut risque, respectivement inférieur à 4 %,

de 4 à 6 % et supérieur à 6 %. Ainsi, chez les patients à risque inférieur à 4 %, il n'y a pas d'indication en général au défibrillateur, chez les patients entre 4 et 6 % un défibrillateur peut être envisagé et chez les patients ayant un risque de décès à 5 ans supérieur à 6 %, l'implantation d'un défibrillateur doit être proposée. L'évaluation du risque rythmique doit être refaite tous les 1 à 2 ans, ou bien s'il y a des modifications cliniques.

En prévention secondaire, après mort subite récupérée ou troubles du rythme ventriculaire soutenus, l'implantation d'un défibrillateur est recommandée.

La restriction du sport de compétition est également la règle chez tout patient avec CMH, quel que soit son risque rythmique.

### ■ Suivi des patients

Le document recommande un suivi régulier avec consultation, ECG et échocardiographie transthoracique tous les 12 à 24 mois. Une évaluation plus rapprochée est proposée en cas d'apparition de symptômes. Une surveillance de 48 h de l'électrocardiogramme est légitime tous les 12 à 24 mois chez les patients stables, tous les 6 à 12 mois en cas de dilatation de l'oreillette gauche supérieure à 45 mm et lorsque les patients se plaignent de palpitations. L'IRM peut être considérée systématiquement tous les 5 ans chez les patients stables et tous les 2 à 3 ans chez les patients ayant une évolution de leur maladie. Enfin, les tests d'efforts sont à considérer tous les 2 à 3 ans chez les patients stables, plus rapidement en cas de nouveaux symptômes.

### ■ Reproduction et contraception

Le risque maternel est faible en cas de grossesse chez une femme avec CMH,

en particulier si les symptômes sont modestes ou absents et si le gradient est absent ou modeste. En revanche, il y a une augmentation significative chez la femme ayant un gradient intraventriculaire gauche élevé et/ou lorsqu'il existe des symptômes importants et/ou une dysfonction ventriculaire gauche.

La question de la reproduction et de la grossesse doit donc faire envisager une consultation très spécialisée avant la grossesse pour évaluer le risque puis ensuite pour permettre la prise en charge pendant la grossesse et organiser les modalités de l'accouchement. Le conseil génétique constitue également une partie de la prise en charge. Les bêtabloquants (notamment le métoprolol) doivent être continués pendant la grossesse s'ils étaient utilisés auparavant, ou être débutés dès l'apparition des symptômes. L'accouchement par voie basse est habituellement possible et recommandé. Un traitement anticoagulant par anti-vitamines K est préconisé dans la fibrillation auriculaire et les cardioversions doivent être réalisées pour conserver le plus possible le rythme sinusal.

### ■ Hygiène de vie

Sur un plan plus général, les conseils d'hygiène de vie contre-indiquent le sport en compétition et font préconiser une activité physique récréative adaptée aux symptômes et au risque rythmique. Le poids doit être contrôlé. La consommation intempestive d'alcool est délétère. Il faut éviter la déshydratation. L'activité sexuelle peut être normale. Les auteurs ne recommandent pas l'utilisation des inhibiteurs des phosphodiésterases type V, en particulier chez les patients ayant un obstacle intraventriculaire gauche. Enfin, les patients doivent recevoir de leur médecin des renseignements sur les thérapeutiques qu'ils prennent. Les vaccinations sont recommandées. Pas de limitation de conduite de véhicule en dehors des



# Observance des traitements anticoagulants

**RÉSUMÉ :** L'INR (*Rapport International Normalisé*) permet d'évaluer l'anticoagulation induite par la prise d'un antivitamine K (AVK). Un INR dans la cible est un outil rassurant de surveillance de l'efficacité et de la compliance au traitement par AVK. Un INR hors cible peut être dû à une mauvaise compliance mais aussi à une mauvaise gestion médicale des AVK.

Pour les anticoagulants oraux directs (AODs), leur simplicité d'utilisation laisse envisager une amélioration de l'observance. Néanmoins, aucun test biologique fiable n'est aujourd'hui disponible pour quantifier celle-ci de façon formelle.

Quel que soit le traitement anticoagulant envisagé, l'implication du médecin dans la sensibilisation du patient est capitale pour favoriser son observance.



→ E. FERRARI  
Service de Cardiologie,  
Hôpital Pasteur, CHU, NICE.

## INR et observance

### 1. Évaluation de l'anticoagulation

L'INR est une mesure standardisée du taux de prothrombine (TP) créé pour s'affranchir des grandes variations rencontrées avec ce dernier [1, 2]. S'il est plus fiable que le TP pour mesurer un degré d'anticoagulation, ce n'est pas un test parfait.

#### • INR versus TP

Le TP est, en effet, trop dépendant des réactifs utilisés, ce qui peut engendrer, pour deux tubes de sang prélevés au même moment et dans les mêmes conditions préanalytiques, deux résultats très différents. L'INR permet "d'écarter" ces différences puisqu'il tient compte de l'indice du réactif utilisé : l'ISI (indice de sensibilité international). Mais, pour l'obtention d'un INR fiable, il faut théoriquement que le réactif utilisé ait un indice le plus proche possible de 1.

Cet indice devrait normalement apparaître sur le compte rendu, ce qui n'est pas toujours le cas, les réactifs les plus proches de 1 sont aussi les plus coûteux, et une différence, parfois substantielle entre des INR, est donc toujours possible.

#### • Les conditions préanalytiques

Les conditions préanalytiques influencent la qualité du résultat de l'INR, et il est conseillé que l'INR soit évalué dans les 6 à 8 heures après un prélèvement [3, 4]. Une durée prolongée entre le prélèvement et l'analyse biologique peut survenir par exemple si l'infirmière qui vient au domicile du patient a une longue tournée avant de ramener ses tubes au laboratoire.

#### • Le syndrome des antiphospholipides

Il y a une circonstance clinique très spécifique où l'INR reflète imparfaite-

# REVUES GÉNÉRALES Thérapeutique

## TP, TQ, INR : quelles différences ?

F. DIÉVART,  
Clinique Villette, DUNKERQUE.

### Le TP et le TQ

Le taux de prothrombine ou TP explore la voie extrinsèque de la coagulation impliquant les facteurs de la coagulation suivants aussi appelés complexe prothrombinique: facteur I ou fibrinogène, facteur II, facteur V, facteur VII et facteur X.

Le TP est obtenu par la transformation en pourcentage d'un temps de coagulation, dénommé temps de Quick ou TQ, d'un groupe de patients normaux et ne recevant pas d'AVK, utilisés comme groupe témoin.

Le TQ est réalisé en mettant en présence un plasma citraté – c'est-à-dire anticoagulé par chélation des ions calcium – avec un réactif, la thromboplastine calcique. La thromboplastine est constituée d'une association de facteurs tissulaires et de phospholipides. Elle joue le rôle d'activateur tissulaire de la coagulation. Le plasma coagule et le temps mis pour obtenir cette coagulation s'appelle le temps de Quick.

Pour transformer le TQ en TP, il est utilisé une droite de conversion dénommée droite de Thivolle, construite par chaque laboratoire avec ses réactifs.

### Arrivée de l'INR

La valeur du TP est dépendante de la thromboplastine utilisée. Comme il y a plusieurs thromboplastines disponibles, utilisées diversement par les laboratoires d'analyse médicale, les valeurs de TP pour un même prélèvement sanguin peuvent varier d'un laboratoire à l'autre. La principale limite du TP est qu'il varie en fonction du réactif utilisé.

De ce fait, en 1983 [1, 2], il a été proposé d'utiliser l'INR (*International Normalized Ratio*) qui, en faisant un rapport entre deux examens effectués avec le même réactif (celui du patient sous AVK et celui d'un témoin sans AVK), élimine la variation de résultat liée au réactif. L'INR étant un rapport, il n'est pas exprimé avec une unité de valeur puisque son objectif est de s'affranchir des limites liées au réactif, en construisant un rapport. Il n'est exprimé qu'avec une seule décimale. Étant un rapport, il présente l'avantage que des mesures sur un même prélèvement sanguin, faites dans des laboratoires différents ou avec des machines d'automesure seront du même ordre de grandeur.

L'INR est réservé à la surveillance des traitements anticoagulants oraux par AVK. La valeur de l'INR d'un patient ne recevant pas d'AVK est normalement égale à 1 (0,9 à 1,2) et doit être inférieure à 1,2 [5].

L'INR est calculé comme suit :

- calcul du rapport des TP: TP du patient sous AVK (en secondes) divisé par TP moyen normal de patients sans AVK;
- calcul de l'INR: (rapport des TP) porté à la puissance de l'ISI.

Avec :

- TP du patient sous AVK à partir du temps de Quick mesuré pour le plasma du patient à tester;
- TP moyen normal de patients sans AVK à partir du temps de Quick des témoins (TP = 100 %);
- ISI: indice de sensibilité international spécifique du réactif utilisé, la thromboplastine. L'ISI dépend donc du réactif, de la thromboplastine utilisée.

### Importance de l'ISI

Pour déterminer l'ISI [6-8], une thromboplastine de référence a été utilisée par l'OMS en considérant sa sensibilité à des niveaux décroissants des facteurs VII, X et II. Toutes les thromboplastines commercialisées doivent alors être étalonnées par rapport à la thromboplastine de référence de l'OMS à laquelle est affectée une valeur de 1. Une thromboplastine ayant les mêmes caractéristiques que celle de référence aura un ISI de 1,0 et des thromboplastines moins sensibles (moins puissantes) auront des valeurs d'ISI supérieures à 1.

Par ailleurs, comme l'ISI est porté en exposant (ou puissance), plus l'ISI est élevé pour

un réactif donné, moins la valeur de l'INR est fiable. Ainsi, pour un ISI égal à 2,2, la capacité à distinguer un INR qui serait égal à 3 d'un INR égal à 5 est faible.

Il est à noter que la détermination de l'ISI est faite à partir de plasma de patients normaux et de patients sous AVK et n'inclut pas de plasma de patients malades, notamment de ceux ayant une maladie hépatique évoluée chez lesquels un TP peut être anormalement bas. Ainsi, si un INR élevé, par exemple à 4, chez un patient sous AVK, est le marqueur d'un risque hémorragique élevé, une même valeur d'INR, chez un patient aussi sous AVK mais ayant une maladie hépatique évoluée n'est pas corrélée au même niveau de risque hémorragique. Inversement, une valeur d'INR à 4 chez un patient ayant une maladie hépatique évoluée ne signifie pas que ce patient est sans risque de thrombose veineuse profonde.

### Une notion peu connue: la valeur du TP des patients témoins

La valeur des TP des patients témoins peut varier dans une faible mesure. Bien que cette variation soit faible, elle va influencer le rapport des TP. L'INR étant dépendant de l'ISI utilisé en exposant, des ISI élevés vont modifier la valeur des INR alors que les TP des patients peuvent être identiques, comme le montre le **tableau I**.

### En résumé

- le TP est le marqueur de l'effet des AVK;
- un TP normal n'exclut pas un risque hémorragique (cas par exemple de l'hémophilie);
- l'INR est une mesure standardisée du TP destinée à s'affranchir des variations dues à des thromboplastines différentes;
- l'INR est dépendant de l'ISI.

	Test le premier jour	Test le deuxième jour	Test le troisième jour
TP du patient sous AVK	16,1 secondes	16,1 secondes	16,1 secondes
TP des patients contrôle	11,6 secondes	10,6 secondes	12,6 secondes
Rapport des TP (ISI = 2,77)	(16,1/11,6) 2,77	(16,1/10,6) 2,77	(16,1/12,6) 2,77
INR	2,5	3,18	1,97

**TABLEAU I :** Variation de l'INR en fonction des TP des témoins sans AVK pour un ISI élevé.

ment la “décoagulation” des patients : c’est le cas du syndrome des antiphospholipides (APL). Dans cette situation, certains anticorps peuvent fausser le résultat en interférant avec le dosage de l’INR [9, 10]. Ainsi, un INR à 3 chez un patient traité pour une thrombose dans un contexte d’APL peut ne pas être l’indicateur d’une décoagulation adaptée.

## 2. INR et observance

L’INR est un bon indicateur de l’observance au traitement par les AVK quand

il est dans la zone cible. Cependant, les nombreuses interactions alimentaires, médicamenteuses et génétiques, de même que la posologie variable d’un AVK peuvent impacter l’INR, en particulier chez le patient âgé, polymédiqué et porteur de plusieurs comorbidités.

De plus, bien souvent malheureusement, l’INR est prescrit dans les jours qui précèdent la consultation. Il ne renseigne alors que sur le niveau d’anticoagulation à ce moment et non sur une prise régulière du traitement.

**Au total :**

- **L’INR est un indicateur plus fiable que le TP pour évaluer le degré d’anticoagulation d’un patient sous AVK, mais ce n’est pas un test parfait. Il faut donc en connaître les limites.**

- **Lorsqu’il est dans la cible, l’INR est un bon reflet de la compliance au traitement.**

# Lorsque l’INR est difficile à équilibrer, comment rapporter cela à un problème d’observance ?

## 1. INR fluctuant avec des valeurs trop hautes

Le patient n’est pas toujours la cause d’un mauvais équilibre de l’INR ! Le plus fréquemment, dans notre expérience, il s’agit au contraire d’une gestion “hésitante” du... médecin. L’erreur trop souvent commise est un contrôle trop rapproché de l’INR.

Lorsqu’un INR est hors cible et que la posologie d’un AVK est modifiée, il faut laisser le temps au changement de la dose d’aboutir à son plein effet. Cela peut prendre plusieurs jours en fonction de la demi-vie de l’AVK, jusqu’à 1 semaine parfois. Si un contrôle d’INR est effectué trop tôt, la modification de la posologie n’aura pas eu son plein effet et la décision consécutive sera erronée.

Voici un exemple concret. Il s’agit d’un patient dont l’INR est à 1,5 le lundi (J0). Le médecin augmente alors la posologie de l’AVK qui sera pris le mardi (J1) et un nouvel INR de contrôle est programmé pour le mercredi (J2). Celui-ci, fait trop

précocement, est à 1,7. Et, devant cet INR encore trop bas, une nouvelle augmentation de la posologie est prescrite. Un nouveau contrôle est réalisé à J4 : l’INR est alors à 2,7, ce qui rassure le médecin et le patient. Mais cet INR ne prend en compte que la 1<sup>re</sup> augmentation de posologie, celle qui aurait été suffisante, alors que les jours suivants l’INR va continuer à augmenter pour atteindre parfois des zones dangereuses, et ce alors qu’aucun contrôle d’INR ne sera effectué.

Il faut donc savoir prendre un peu de temps avant de contrôler les effets sur l’INR d’une modification de la posologie d’un AVK [11]. S’il y a urgence, par exemple parce que le patient a une prothèse valvulaire mécanique emboligène, il faudra éventuellement ajouter une héparine le temps que l’INR atteigne sa cible.

Dans cette situation, lorsque les INR sont fluctuants, avec des valeurs parfois trop élevées, il est difficile d’évoquer une mauvaise observance du patient. Le traitement peut être réellement pris

mais les consignes ne sont probablement pas bonnes, ou bien l’AVK utilisé n’est peut-être pas le mieux adapté à la situation clinique du patient.

## 2. INR qui n’augmente pas ou, plus communément, qui ne “décroche” pas

Lorsque l’INR n’augmente pas ou pas assez, ou quand il reste trop bas, il y a plusieurs explications possibles :

- la dose de l’AVK est insuffisante ;
- le malade peut avoir un traitement qui le rend résistant à l’AVK, comme par exemple certains antiépileptiques ou comme la rifampicine ;
- le patient est un métaboliseur très lent (génotype VKORC), ce qui équivaut aux situations précédentes [5].

Dans ces situations, il faut souvent augmenter les doses pour voir l’INR décrocher. L’arrêt de la commercialisation de certains dosages d’AVK est d’ailleurs un vrai problème. En pratique, il est tout à fait exceptionnel de ne pas pouvoir arriver à faire décrocher un INR.

## REVUES GÉNÉRALES Thérapeutique

S'il s'agit d'une résistance "induite" par un traitement inhibiteur enzymatique qui doit continuer à être coprescrit, il est important, lorsque l'INR est stabilisé, de sensibiliser le patient et le médecin à ne pas l'arrêter sans diminuer les doses d'AVK sous peine de voir augmenter considérablement les valeurs d'INR.

La véritable "non observance" du patient, qui ferait que le patient ne prend pas son médicament, alors qu'il accepte

de faire les INR et de venir à la consultation est, dans notre expérience, beaucoup plus rare. Elle peut relever d'un manque de sensibilisation par le médecin à la nécessité du traitement, d'une éventuelle mauvaise compréhension du patient (barrière de langue), mais elle peut aussi être le témoin d'une maladie psychiatrique à part entière. Ici, il n'y a pas beaucoup de raison de penser que cela ne concerne que les AVK. On recommandera plutôt une prise vespérale, voire le midi ou le matin.

**Au total :**

- **Au début du traitement, avec l'utilisation d'AVK à action lente, une surveillance trop rapprochée des INR par le médecin peut être la cause d'un mauvais équilibre de l'INR, sans que cela ne soit lié à une vraie non observance du traitement.**
- **En cas d'INR trop longtemps trop bas, il y a plusieurs causes possibles (interactions médicamenteuses, alimentaires, facteur génétique...) autre que la non observance.**

## Comment évaluer l'observance d'un patient sous AOD ?

Les AODs permettent d'éviter une surveillance biologique régulière du fait d'un effet stable avec une dose fixe et du faible nombre d'interactions médicamenteuses et/ou alimentaires. Néanmoins, l'absence de surveillance de l'hémostase en routine avec les AODs ne doit pas conduire à privilégier systématiquement leur prescription par rapport à celle d'un AVK, en particulier chez les patients les plus âgés (au-delà de 75-80 ans) et/ou à risque hémorragique élevé.

Leur simplicité d'utilisation et une posologie fixe laissent espérer une amélioration de l'observance.

Il n'y a pas de paramètre biologique fiable en routine qui puisse indiquer si un patient prend ou non, et à la dose prescrite, son AOD [11]. En cas de doute quant à la prise du traitement, deux solutions pourront être envisagées :

>>> La première est d'effectuer deux tests de coagulations classiques : le TCA (temps de céphaline activé) et le TP. Sous AOD, le TCA peut être allongé et le TP abaissé, mais avec de grandes variations en fonction des patients et de

Concernant les AODs, l'ANSM dans son rapport de 2012 [11] apporte les précisions suivantes :

### Pour le dabigatran :

La mesure du temps de thrombine (TT) dilué, du temps d'écarine (ECT) et du temps de céphaline activée (TCA) peut fournir des informations utiles :

- le TT calibré et dilué est un test qui fournit une estimation de la concentration plasmatique de dabigatran (exprimée en ng/mL), comparable à celle attendue ;
- l'ECT fournit une mesure directe de l'activité des inhibiteurs directs de la thrombine ;
- le TCA permet d'obtenir une indication approximative de l'intensité de l'anticoagulation obtenue avec le dabigatran. Cependant, le TCA a une sensibilité limitée et n'est pas adapté pour quantifier avec précision l'effet anticoagulant, en particulier en cas de concentrations plasmatiques élevées de dabigatran. Des valeurs élevées du TCA doivent être interprétées avec prudence.

Ces tests n'étant pas standardisés, leurs résultats doivent être interprétés avec prudence. Des tests quantitatifs anti-IIa sont également disponibles.

### Pour le rivaroxaban :

Les concentrations plasmatiques en rivaroxaban peuvent être mesurées en cas de situations exceptionnelles (surdosage ou chirurgie par exemple) à l'aide de tests quantitatifs : anti-facteur Xa étalonnés et du temps de Quick (peu sensible).

### Pour l'apixaban :

Les concentrations plasmatiques en apixaban peuvent être mesurées à l'aide de tests quantitatifs : anti-facteur Xa étalonnés dans des situations exceptionnelles.

**À noter :** Les tests quantitatifs doivent être privilégiés de manière générale. Ils seront de préférence effectués dans des laboratoires spécialisés.

### TABLEAU I.

l'AOD. Ces deux tests ne sont pas des paramètres de surveillance du traitement par AOD mais, s'il n'y a pas d'autre raison d'avoir un TCA élevé et un TP bas, de

tels résultats seront un fort argument pour penser que le patient prend bien son AOD. Mais ces tests peuvent aussi être normaux ou subnormaux : dans

ce cas, il ne faudrait pas envisager que le patient ne soit pas observant. Cette surveillance qui ne fait pas partie des recommandations ne doit surtout pas conduire à des décisions inappropriées : un contrôle inopiné de TP à 19 % chez un patient sous AOD ne signifie pas que le patient est trop anticoagulé et qu'il faut diminuer la posologie.

>>> La deuxième possibilité est d'effectuer un dosage de l'activité anticoagulante spécifique : dans la plupart des centres hospitaliers, des dosages de l'activité anticoagulante spécifique anti-IIa et anti-Xa sont disponibles... Mais ils n'ont pas pour fonction d'évaluer l'observance des patients. De même, il ne faut pas surévaluer les valeurs des dosages des activités anticoagulantes des AODs, car la relation entre le dosage et l'efficacité ou le risque hémorragique de ces traitements n'est pas strictement validée.

Comme pour tout anticoagulant, l'accompagnement du patient par le médecin est essentiel pour renforcer l'observance du patient.

#### Au total :

- **Les AODs ont été conçus pour tenter de remédier aux écueils observés avec les AVK : s'affranchir d'une surveillance biologique régulière et permettre un effet stable avec une dose fixe du fait d'un faible nombre d'interactions médicamenteuses et/ou alimentaires.**
- **Comme pour les AVK, il n'y a pas, actuellement, de paramètre biologique fiable permettant de surveiller l'observance des AODs.**
- **Néanmoins, la simplicité d'utilisation des AODs (posologie fixe) peut être un facteur potentiel de meilleure observance.**

#### Bibliographie

1. KIRKWOOD TBL. Calibration of reference thromboplastins and standardisation of the prothrombin time ratio. *Thromb Haemost*, 1983;49:238-244.
2. WHO Expert Committee on Biological Standardization, 33<sup>rd</sup> Report. Geneva, Switzerland: World Health Organization 1983; Technical Report Series No. 687.
3. FROMM P, ABRAMOVA D, BAR-EI M *et al*. Reliability of delayed prothrombin time INR determinations in a central laboratory using off-site blood sampling. *Clin Lab Haem*, 2001;23:189-192.
4. MOHAMMED A.A, TAREK E.S, FATMA AA *et al*. Influence of Storage Time and Temperature on International Normalized Ratio (INR) Levels and Plasma Activities of Vitamin K Dependent Clotting Factors. *Hematology*, 2004;9:333-337.
5. MOREAU C, LORIOT MA, SIGURET V *et al*. Les antagonistes de la vitamine K: de leur découverte à la pharmacogénétique. *Ann Biol Clin*, 2012;70:539-551.
6. Bon usage des médicaments antivitamin K (AVK). Actualisation – Juillet 2012. ANSM
7. BRACE LD. Current Status of the International Normalized Ratio. *Laboratory Medicine*, 2001;32:390-392.
8. HIRSH J, POLLER L. The international normalized ratio: a guide to understanding and correcting its problems. *Arch Intern Med*, 1994;154:282-288.
9. CROWL A *et al*. A review of warfarin monitoring in antiphospholipid syndrome and lupus anticoagulants. *Ann Pharmacother*, 2014 Aug 7. pii: 1060028014546361.
10. ORTEL TL, MANARES C, MOORE KD *et al*. Antiphospholipid Antibodies and Use of the International Normalized Ratio. *Blood*, 1998;92:42a.
11. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. Rapport ANSM, Avril 2014.

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

[www.realites-cardiologiques.com](http://www.realites-cardiologiques.com)

Le nouveau site de Réalités Cardiologiques

+ riche + interactif + proche de vous



## REVUES GÉNÉRALES

### Endocardite

# Bactériémies à *Staphylococcus aureus* et risque d'endocardite infectieuse

**RÉSUMÉ :** *Staphylococcus aureus* est la deuxième cause de bactériémie dans les pays développés. La mortalité des bactériémies à *S. aureus* (BSA) est de 20 à 25 %. Elles sont associées à une endocardite infectieuse (EI) dans 10 à 15 % des cas, et *S. aureus* est devenu le premier micro-organisme responsable d'EI en France.

Hormis les facteurs de risque bien connus comme l'existence d'une valvulopathie ou l'usage de drogue par injection, il est difficile de prédire l'existence d'une EI en cas de BSA. Il convient donc de réaliser précocement une échocardiographie chez tout sujet atteint de BSA.

Le traitement des BSA fait appel au traitement de la porte d'entrée, notamment l'ablation urgente d'un cathéter infecté, et à une antibiothérapie spécifique. La réalisation d'hémocultures de suivi est indispensable. Les BSA sont liées aux soins dans plus de deux tiers des cas. La responsabilité particulière des médecins en charge des soins quotidiens au patient consiste à limiter les indications de perfusion intraveineuse et à surveiller très régulièrement les points de perfusion.



→ V. LE MOING

Service des Maladies infectieuses et tropicales, CHU, MONTPELLIER.

### Épidémiologie

*Staphylococcus aureus* est le deuxième agent responsable de bactériémies dans les pays à haut revenu après *Escherichia coli*. L'incidence des bactériémies à *S. aureus* (BSA) était estimée à environ 25-30 cas/100 000 personnes-années à la fin des années 2000 dans le registre à base populationnelle danois [1].

L'incidence à la baisse modérée des BSA masque une modification importante du profil de cette maladie, les bactériémies d'origine communautaire devenant plus rares du fait de l'amélioration des conditions de vie et du niveau d'hygiène générale de la population, tandis que les bactériémies liées aux soins, cathéters, hémodialyse, chirurgie... deviennent plus fréquentes du fait du vieillissement de la population et de l'augmentation de la technicité des soins. Actuellement, les bactériémies communautaires représentent environ

30 % des BSA, les bactériémies nosocomiales 50 % et les bactériémies liées aux soins extrahospitaliers 20 % [2]. Les BSA sont plus fréquentes chez l'homme et chez les sujets âgés.

### Clinique. Facteurs associés à l'endocardite

Les BSA sont grevées d'une lourde morbidité avec une fréquence de choc septique autour de 15-20 % et une mortalité dans 20-25 % des cas liée en partie aux comorbidités [3]. La gravité intrinsèque de cette maladie est principalement due à la survenue dans 30 à 50 % des cas d'un ou de plusieurs foyers infectieux profonds, réalisant un tableau de bactériémie compliquée dont les formes les plus graves sont les atteintes pulmonaires et cérébro-méningées et l'endocardite infectieuse (EI). La fréquence de l'EI au cours des BSA est très variablement estimée entre 5 et 50 % selon les popu-

lations étudiées, en moyenne 10 à 15 % dans les séries les plus représentatives.

Actuellement *S. aureus* est devenu le premier micro-organisme responsable d'EI dans les pays à haut revenu dont la France, comme l'a montré l'analyse de l'enquête multirégionale de 2008 [4], et sa fréquence ne diminue pas et même augmente dans la population des sujets n'ayant pas de cardiopathie [5]. Dans l'étude multicentrique française VIRSTA [2] qui a recruté 2 091 cas de BSA dans 8 hôpitaux universitaires entre 2009 et 2011, la fréquence globale des EI était de 11 % avec des variations très importantes en fonction du lieu d'acquisition (communautaire: 21 %, lié aux soins mais non nosocomial: 12 %, nosocomial: 6 %), de l'existence d'une cardiopathie prédisposante (prothèse valvulaire: 33 %, valvulopathie native: 20 %) ou d'un usage de drogues par injection (38 %). La population des usagers de drogue injectable est donc la plus à risque, mais ces sujets présentent majoritairement des EI droites dont le pronostic est moins défavorable (mortalité 5 %). Parmi les populations les moins à risque, c'est-à-dire n'ayant ni cardiopathie prédisposante ni dispositif intracardiaque et n'injectant pas de drogue, le taux d'EI était assez élevé, de 10 % en cas de BSA communautaire et de 4 % en cas de BSA nosocomiale.

Parmi les facteurs associés à l'EI, on notait également l'absence de porte d'entrée identifiée, le sepsis sévère ou le choc septique, l'intensité du syndrome inflammatoire mesuré par la C-réactive protéine, certaines autres localisations infectieuses, la spondylodiscite et la méningite et surtout la persistance d'hémocultures positives après 48 heures de suivi. Ces facteurs associés à l'EI sont proches de ceux identifiés dans la plupart des autres études récentes [6]. Les modèles multivariés sont loin d'expliquer toute la variabilité, ce qui fait penser qu'il existe d'autres facteurs encore non identifiés, liés à la génétique de l'hôte ou à celle de l'agent infectieux.

Comparée aux autres EI, l'EI à *S. aureus* est caractérisée par une morbidité plus fréquente et plus grave, notamment du fait des complications emboliques plus fréquentes et par une mortalité plus élevée [4].

### Évaluation diagnostique initiale

Cette fréquence élevée d'EI, même en l'absence de facteur de risque identifié, incite à proposer la réalisation systématique d'une échocardiographie en cas de BSA. C'est du moins ce qui est préconisé par la plupart des sociétés savantes dont la Société Européenne de Cardiologie dans ses recommandations de 2009 [7]. La détection précoce de l'EI permet d'adapter les modalités et la durée du traitement (cf. infra) et de guider un éventuel recours à la chirurgie valvulaire dont la précocité, lorsqu'elle est nécessaire, est considérée comme importante pour le pronostic, notamment neurologique [8].

À partir d'une étude réalisée sur des collectifs de BSA nosocomiales en Allemagne et aux États-Unis, Kaasch *et al.* ont suggéré un score permettant d'exclure le diagnostic d'EI et donc de se passer d'échocardiographie dans l'évaluation du patient [9]. Ainsi, dans cette étude, aucune EI n'était observée chez les sujets ne répondant à aucun des critères suivants: bactériémie > 4 jours, hémodialyse, matériel intracardiaque, infection osseuse dont spondylodiscite. Ce score n'est toutefois pas validé pour les BSA non nosocomiales. L'échocardiographie par voie transœsophagienne (ETO) est plus sensible que l'échocardiographie par voie transthoracique (ETT), notamment en cas de végétations de petite taille ou d'atteinte mitrale ou aortique, et augmente donc la rentabilité de la recherche d'EI [10]. Il est néanmoins habituellement considéré comme licite de ne pas réaliser d'ETO si l'ETT apparaît de bonne qualité et si la probabilité d'EI est faible, c'est-à-dire si

l'amélioration sous traitement antibiotique est rapide.

Au total, l'attitude pratique la plus raisonnable semble de réaliser une ETT chez tous les patients et une ETO en cas de risque élevé d'EI (toxicomanie, matériel intracardiaque, valvulopathie, hémodialyse), de conditions techniques de l'ETT défavorables et/ou de persistance de la bactériémie après les 2 à 3 premiers jours de traitement. Le délai de réalisation des échocardiographies après le début de l'épisode infectieux permettant la meilleure rentabilité diagnostique et pronostique n'est pas connu, mais une évaluation initiale dans les 2 ou 3 jours suivant le début du syndrome infectieux semble préférable. Il est souvent nécessaire de répéter les échographies pour préciser une image douteuse, c'est également nécessaire en cas de retard à l'amélioration ou de rechute de la BSA, y compris si l'échographie initiale était normale.

Il convient donc d'insister sur la nécessité impérieuse de réaliser des hémocultures de suivi en cas de BSA. Ces examens permettent de vérifier l'efficacité du traitement antibiotique et – surtout s'ils restent positifs après 2 à 3 jours de traitement antibiotique adapté – de guider la recherche de foyers infectieux profonds nécessitant une prise en charge spécifique au premier rang desquels l'EI. Le rythme de suivi des hémocultures que l'on peut préconiser est d'un prélèvement quotidien tant que la fièvre persiste.

### Prise en charge thérapeutique

Une prise en charge multidisciplinaire est nécessaire. Une étude récente a montré que le recours à un infectiologue améliorerait significativement le pronostic des malades atteints de BSA [11]. Les bactériologistes, les réanimateurs, et assez souvent les chirurgiens, ont également un rôle important à jouer.

## REVUES GÉNÉRALES

### Endocardite

#### 1. Antibiothérapie

L'antibiothérapie est urgente et sa mise en œuvre ne doit pas attendre les résultats des prélèvements bactériologiques en cas de sepsis, soit lorsqu'il existe au moins deux des signes ou symptômes suivants : fièvre  $> 38^{\circ}2$ , polypnée  $> 30/\text{min}$ , tachycardie  $> 120/\text{min}$ , tension artérielle  $< 110 \text{ mmHg}$ , ou en cas de thrombopénie ou de syndrome inflammatoire marqué (C-réactive protéine  $> 100 \text{ mg/L}$  ou procalcitonine  $> 2 \text{ ng/mL}$ ), situations qui sont très fréquentes en cas de BSA. Dans ces cas, l'antibiothérapie est débutée immédiatement après avoir réalisé deux ou trois paires de flacons d'hémocultures. Il s'agit d'une antibiothérapie probabiliste qui sera secondairement adaptée à l'antibiogramme.

Lorsqu'il y a une forte suspicion de BSA, c'est-à-dire lorsque la porte d'entrée est un cathéter – par exemple en cas d'hémodialyse, ou en cas d'infection postopératoire, notamment dans les suites d'une chirurgie cardiaque ou orthopédique – il semble préférable que l'antibiothérapie probabiliste contienne une molécule à activité spécifiquement antistaphylococcique, c'est-à-dire soit une pénicilline antistaphylococcique l'oxacilline ou la cloxacilline administrées par voie intraveineuse, soit un glycopeptide. Ainsi, dans l'étude VIRSTA citée plus haut, l'utilisation en première ligne d'une de ces molécules était associée à un meilleur pronostic [3]. L'adjonction d'un aminoside, de préférence la gentamicine pendant 1 jour ou 2, dans l'attente de l'identification bactérienne et de l'antibiogramme, permet à la fois d'accélérer la vitesse de bactéricidie et d'élargir le spectre aux bactéries à Gram négatif.

Actuellement, en France, la fréquence des *S. aureus* résistants à la méticilline (SARM) diminue. Elle reste toutefois élevée en milieu hospitalier (20-25 % des infections à *S. aureus*) et chez les

personnes âgées vivant en collectivité (jusqu'à 50 %). Les clones de SARM communautaires qui circulent largement en Amérique du Nord et au Maghreb restent encore rares en France. Lorsqu'il existe un risque de SARM, l'usage d'un glycopeptide, de préférence la vancomycine du fait de sa maniabilité, est indispensable en probabiliste. Lorsqu'il existe un risque mais que le portage de SARM n'est pas préalablement connu, il paraît préférable d'associer la vancomycine à une des deux pénicillines antistaphylococciques car celles-ci ont une activité supérieure à celle de la vancomycine sur les *S. aureus* méticilline sensibles (SASM); il été démontré qu'une monothérapie de vancomycine fait perdre des chances au patient en cas de bactériémie à SASM [10]. Ainsi, selon un nombre croissant d'experts, l'antibiothérapie probabiliste la plus appropriée associe pénicilline antistaphylococcique-gentamicine en l'absence de risque de SARM et pénicilline antistaphylococcique-vancomycine-gentamicine en cas de risque de SARM.

L'antibiothérapie documentée fait appel à une pénicilline antistaphylococcique intraveineuse à fortes doses (150 mg/kg/j sans dépasser 12 g/24 heures) en cas de SASM et à la vancomycine en cas de SARM ou d'antécédent d'allergie grave aux pénicillines. La vancomycine est administrée préférentiellement par voie intraveineuse continue sur voie veineuse centrale à posologie de 30 mg/kg/24 heures après une dose de charge de 15 à 30 mg/kg avec un objectif de concentration plasmatique à 20 mg/L. L'association à un aminoside est toxique et ne paraît pas nécessaire, sauf en cas d'EI sur prothèse où l'association est recommandée pour une durée de 2 semaines. L'adjonction de rifampicine est très discutée, elle reste conseillée pour toute la durée du traitement en cas d'infection sur matériel, notamment en cas d'EI sur prothèse. En cas de SARM et d'insuffisance rénale ou lorsque la voie veineuse centrale n'est pas possible, l'antibiothérapie de choix

est la daptomycine. Chez l'hémodialysé, le traitement de choix est la céfazoline 2 grammes par voie intraveineuse en fin de séance.

La durée de l'antibiothérapie est de 14 jours au plus en cas de bactériémie non compliquée et de 4 à 6 semaines en cas de bactériémie compliquée. En cas d'EI, l'antibiothérapie doit durer 4 à 6 semaines. En cas d'endocardite tricuspidiennne du toxicomane, un relais de l'antibiothérapie intraveineuse par une association fluoroquinolone-rifampicine par voie orale est possible, même précocement, sous réserve d'une surveillance de l'observance. En cas d'infection ostéo-articulaire, la durée du traitement est de 6 semaines. Le relais oral est possible après 7 à 10 jours de traitement intraveineux en l'absence d'EI ou de méningite.

Les foyers infectieux peuvent bénéficier d'un traitement spécifique, drainage sous imagerie d'un abcès, chirurgie de l'EI, chirurgie orthopédique pour retrait d'un matériel infecté... dont les indications sont à discuter au cas par cas. Lorsque la porte d'entrée est un cathéter, son retrait est indispensable dans la plupart des cas, et doit être réalisé dès que l'infection est suspectée et sans attendre sa documentation.

#### 2. Prévention

Les BSA liées aux soins restent fréquentes (incidence estimée autour de 0,1 à 0,2/1 000 journées d'hospitalisation) et graves. Leur prévention est donc indispensable. Les principales mesures de prévention des infections sur cathéter sont la limitation des indications de cathétérisme vasculaire, les précautions d'asepsie lors de la pose et le changement systématique des cathéters veineux périphériques tous les 3 à 4 jours et en cas d'intolérance veineuse ou d'inflammation locale. La prévention des infections liées aux cathéters est un axe majeur d'amélioration dans la lutte contre les infections liées aux soins.

## POINTS FORTS

- ⇒ Dans l'étude multicentrique française VIRSTA, la fréquence des endocardites infectieuses en cas de bactériémie était de 11 % sans que l'on puisse identifier de facteur de risque discriminant autre que ceux bien connus comme les cardiopathies prédisposantes et l'usage de drogue injectées.
- ⇒ La réalisation d'une échocardiographie à la recherche d'une endocardite est nécessaire en cas de bactériémie à *S. aureus*.
- ⇒ En cas de suspicion de bactériémie à *S. aureus*, il est préférable de débiter une antibiothérapie probabiliste associant une pénicilline antistaphylococcique et un aminoside en cas d'acquisition communautaire et associant une pénicilline antistaphylococcique, la vancomycine et un aminoside en cas de risque de méticillino-résistance (acquisition liée aux soins ou personne âgée vivant en collectivité).
- ⇒ Si les hémocultures restent positives après 2-3 jours de traitement antibiotique adapté, il faut rechercher un foyer infectieux profond dont l'EI et donc répéter l'échocardiographie si la première était normale.
- ⇒ La prévention des bactériémies liées aux soins repose sur la limitation des indications de perfusion intraveineuse et la surveillance très régulière des points de perfusion.

C'est l'application systématique de toutes les mesures de prévention qui est garante du succès, mais la responsabilité particulière des médecins en charge des soins quotidiens au patient consiste à limiter les indications de perfusion intraveineuse, essentiellement en réévaluant chaque jour la nécessité de celle-ci et à surveiller très régulièrement les points de perfusion.

Pour aller plus loin dans la prévention des infections nosocomiales à *S. aureus*, certains auteurs ont proposé des mesures de décolonisation ciblée des porteurs nasaux de cette bactérie [12] ou de désinfection de tous les malades hospitalisés en soins intensifs [13]. L'utilité de telles

mesures systématiques pour la prévention des BSA liées aux soins, notamment de celles qui surviennent lors de soins extrahospitaliers, reste à évaluer de façon plus approfondie.

## Bibliographie

1. NIELSEN SL, PEDERSEN C, JENSEN TG *et al*. Decreasing incidence rates of bacteremia: a 9-year population-based study. *J Infect*, 2014;69:51-59.
2. LE MOING V, ALLA F, ASSIA N *et al*. Staphylococcus aureus bacteremia: factors associated with infective endocarditis (IE). 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy Detroit 2013 abstract K-1273.

3. BRAQUET P, MINARY L, CORNU C *et al*. Factors associated with 12-week case-fatality in Staphylococcus aureus bacteremia, a large observational study. European Conference of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Barcelona 2014. ePoster eP100.
4. SELTON-SUTY C, CÉLARD M, LE MOING V *et al*. Preeminence of Staphylococcus aureus in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis*, 2012;54:1230-1239.
5. DUVAL X, DELAHAYE F, ALLA F *et al*. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications. Three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59:1968-1976.
6. DEL RIO A, CERVERA C, MORENO A *et al*. Patients at risk of complications of Staphylococcus aureus bloodstream infection. *Clin Infect Dis*, 2009;48:S246-S253.
7. HABIB G, HOEN B, TORNOS P *et al*. Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis. *Eur Heart J*, 2009;30:2369-2413.
8. KANG DH, KIM YJ, KIM SH *et al*. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med*, 2012;366:2466-2473.
9. KAASCH AJ, FOWLER VG, SIEG R *et al*. Use of a simple criteria set for guiding echocardiography in nosocomial Staphylococcus aureus bacteremia. *Clin Infect Dis*, 2011; 53:1-9.
10. THWAITES GE, EDGEWORTH JD, GKRIANIA-KLOSTAS E *et al*. Clinical management of Staphylococcus aureus bacteraemia. *Lancet Infect Dis*, 2011;11:208-222.
11. LOPEZ-CORTES LE, DEL TORO MD, GÁLVEZ-ACEBAL J *et al*. Impact of an evidence-based bundle intervention in the quality-of-care management and outcome of Staphylococcus aureus bacteremia. *Clin Infect Dis*, 2013;57:1225-1233.
12. BODE LGM, KLUYTMANS JAJW, WERHEIM HFL *et al*. Preventing surgical site infections in nasal carriers of Staphylococcus aureus. *N Engl J Med*, 2010;362:9-17.
13. HUANG SS, SEPTIMUS E, KLEINMAN K *et al*. Targeted versus universal decontamination to prevent ICU infections. *N Engl J Med*, 2013;368:2255-2265.

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



**Medtronic**

CoreValve®

VALVE AORTIQUE PERCUTANEE



# Ouvrir la Voie

Grâce à une innovation continue et à des données cliniques solides<sup>1</sup>, la valve aortique percutanée CoreValve est désormais approuvée pour les patients à haut risque chirurgical. Cet élargissement des indications permet à un plus grand nombre de patients de bénéficier du système CoreValve.



## Des Performances qui Font la Différence

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

**Medtronic France S.A.S.**

27 Quai Alphonse Le Gallo  
CS 30001  
92513 Boulogne-Billancourt Cedex  
Tél. : 01 55 38 17 00  
Fax : 01 55 38 18 00  
RCS Nanterre 722 008 232

CoreValve® est un dispositif médical implantable de classe III, fabriqué par Medtronic CoreValve®, LLC - CE n°0050. La valve aortique percutanée CoreValve® est destinée au traitement des patients présentant une sténose symptomatique de la valve aortique native pour lesquels le remplacement de la valve ne peut être envisagé par voie chirurgicale conventionnelle. Inscription sur la LPPR: système CoreValve® 3269300, système CoreValve® AOA® 3235301, système CoreValve® Evolut™ 3288467.

Lire attentivement la notice d'utilisation avant toute utilisation.

<sup>1</sup> Etude US PIVOTAL, randomisée, multicentrique, 45 centres, 795 patients.

Objectif : comparer TAVI avec le système CoreValve® Medtronic vs. la chirurgie conventionnelle sur des critères de sécurité et d'efficacité chez les patients à haut risque présentant une sténose aortique sévère.

Résultats : à 1 an, le taux de mortalité était significativement réduit pour le groupe TAVI avec CoreValve® vs. le groupe chirurgical (p<0,001 pour le test de non-infériorité et p=0,04 pour le test de supériorité).