

# réalités

## CARDIOLOGIQUES

**LE DOSSIER :**

**TAVI, OÙ EN EST-ON AUJOURD'HUI?**

**Le billet du mois de François Diévert**

**Quels sont les facteurs (alimentaires, génétiques, fonction rénale...) influant sur l'effet des anticoagulants ?**

**Succès et échecs de l'assistance circulatoire mécanique de longue durée**

**TDM et IRM du péricarde**



# ELIQUIS® CRÉE LE LIEN

Eliquis®  
apixaban

ÉVÉNEMENTS  
THROMBO-  
EMBOLIQUES<sup>1</sup>

HÉMORRAGIES  
MAJEURES<sup>1</sup>

ELIQUIS® fait l'objet d'un plan de minimisation des risques relatifs aux hémorragies comprenant un Guide destiné aux professionnels de santé que nous recommandons de consulter avant prescription, ainsi qu'une Carte de surveillance destinée à être remise au patient.

Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge  $\geq 75$  ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA  $\geq$  II).<sup>2</sup>

Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez l'adulte (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi pour les patients ayant une EP hémodynamiquement instable).<sup>2</sup> Non remboursable et non agréé aux collectivités dans cette indication à la date du 21/10/2014. Demande d'admission à l'étude.

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

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



Pour accéder aux mentions légales du médicaments, suivez ce lien <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/> ou flashez ce code.

1. Granger CB *et al.* Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-992 : Etude ARISTOTLE retenue lors de l'évaluation de l'AMM.
2. Résumé des Caractéristiques du Produit ELIQUIS® (apixaban).



Bristol-Myers Squibb



# Les anti-PCSK9 : le débat aura-t-il lieu ?

“La décence n’est pas une notion économique.”

Jean Staune, In : “Les clés du futur”,  
Plon 2015, page 429

## Il[s] arrivent

Ils font l’actualité des congrès de cardiologie depuis 4 à 5 ans et l’objet de nombreuses publications dans des revues médicales de premier plan et plusieurs journaux et/ou revues grand public. Ça y est, les anti-PCSK9 arrivent... du moins dans plusieurs pays.

Après les autorisations de commercialisation accordées ces derniers mois en Europe et aux États-Unis, l’alirocumab et l’évolocumab pourront être prescrits à certains patients, à des conditions et coûts qui dépendront des réglementations et systèmes de fixation des prix des divers pays concernés. Pour la France, il faudra attendre encore plusieurs mois, délai nécessaire au passage en Commission de transparence et, en cas d’avis favorable, à une prise en charge par la solidarité nationale, au passage devant le Comité économique des produits de santé et enfin à une parution dans le Journal officiel.

Les anti-PCSK9 sont l’aboutissement d’une belle histoire médicale, débutée en 2003. Cette histoire a profité de l’exploration d’une anomalie génétique et du développement progressif de la technique des anticorps monoclonaux humanisés. Elle a permis, en une dizaine d’années, de développer des molécules permettant de diminuer, toutes molécules et études confondues, en moyenne de 47 % le LDL-cholestérol et d’augmenter en moyenne de 6 % le HDL-cholestérol. Ces données sont issues d’une méta-analyse (*Ann Intern Med*, 2015 ; doi:10.7326/M15-0920), indiquant de même que les anti-PCSK9 pourraient également réduire la mortalité totale de 55 %, la mortalité cardiovasculaire (CV) de 50 % et le risque d’infarctus du myocarde de 51 %. Ces molécules sont des anticorps monoclonaux utilisables par voie injectable sous-cutanée.

Quoi qu’il en soit de cette belle histoire, la mise à disposition de ces molécules soulève plusieurs questions aux plans individuel, médical et surtout sociétal. L’objectif de ce billet est de présenter quelques éléments de ces trois types de problèmes source de débats.

## Le problème individuel

La première interrogation posé par ce type de traitement concerne son acceptabilité par les patients. En effet, il s’agit d’un traitement préventif et non curatif, administré en injection sous-cutanée tous les 15 ou 30 jours et *a priori* de façon indéfinie.



→ F. DIÉVERT  
Clinique Villette, DUNKERQUE.

## BILLET DU MOIS

Certes, tout a été fait pour que l'injection soit aisée et quasi indolore, mais le problème de l'acceptabilité n'est pas là. Il faut en effet que le patient accepte, psychologiquement, d'utiliser de façon régulière et prolongée un traitement injectable alors qu'il est difficile pour lui d'appréhender la réalité de son risque cardiovasculaire. Prendre un traitement injectable régulièrement, c'est accepter psychologiquement et socialement "d'être malade", et potentiellement de le montrer. De plus, le traitement doit être conservé au réfrigérateur, ne pas être oublié et transporté en déplacement avec certaines règles...

### Quelle en sera donc l'acceptabilité et l'observance à long terme ?

#### Le problème médical

Le problème médical peut se résumer en quelques phrases : un nouveau traitement est autorisé à la prescription, à un prix obligatoirement élevé puisqu'il s'agit d'un anticorps monoclonal dont le coût de production est élevé, et on ne connaît que ses effets sur des critères intermédiaires (paramètres lipidiques) et sa tolérance à moyen terme alors qu'il devra être prescrit de façon indéfinie, et que l'on ne sait pas encore s'il réduit la mortalité totale et le risque d'infarctus du myocarde, notamment chez les patients chez lesquels il est indiqué.

Certes, une méta-analyse montre un effet clinique favorable, mais sa puissance est limitée (ainsi les données sur la mortalité ne concernent que 40 décès sur 10 000 patients traités en moyenne pendant moins de 1 an). De même, est limitée l'extrapolation possible de son résultat à un effet aussi ample dans la réalité d'une évaluation conduite de façon appropriée. Ainsi, pour mémoire, dans le début des années 1990, les méta-analyses des premières études avec les statines indiquaient qu'elles pouvaient réduire le risque d'événements cliniques

de 50 % en moyenne, mais cela n'a jamais été vérifié dans les grands essais spécifiques ultérieurs.

Certes, si l'on croit à l'hypothèse lipidique des maladies cardiovasculaires, il y a des effets jugés favorables sur plusieurs paramètres lipidiques. Mais diverses molécules ont aussi des effets favorables sur les paramètres lipidiques sans jamais avoir démontré d'effets cliniques favorables (bézafibrate, dalcetrapib, fénofibrate), voire pour certaines (acide nicotinique, clofibrate, torcetrapib, varespladib) des effets défavorables

Certes, selon une terminologie politiquement correcte, il y a des "besoins cliniques non satisfaits", mais le premier besoin clinique n'est-il pas de disposer de traitements dont le bénéfice clinique est démontré et non uniquement plausible ?

Au centre de cette problématique, plusieurs publications récentes ont mis en évidence les tenants et aboutissants des deux approches actuellement envisagées dans la prise en charge des paramètres lipidiques :

- celle considérant qu'il faut diminuer le LDL afin d'atteindre une valeur cible corrélée au niveau du risque cardiovasculaire : dans cette optique, un traitement permettant de diminuer le LDL justifie d'être mis à disposition, notamment lorsque les patients ne sont pas à la cible sous les traitements disponibles (sous statines notamment), ou sont sans traitement car intolérants à ceux-ci ;
- celle considérant que seuls les traitements permettant de diminuer le risque cardiovasculaire, de façon démontrée, peuvent être prescrits, indépendamment d'une cible lipidique qui, en l'état actuel de la science, est purement arbitraire : dans cette optique, un traitement dont le seul effet connu est celui exercé sur les paramètres lipidiques n'aurait donc pas d'utilité.

On comprend donc les enjeux médicaux et économiques sous-jacents à la vision

de la prise en charge des paramètres lipidiques, et à ce que peuvent contenir des textes de recommandations.

#### Le problème sociétal

En fait, il s'agit là du problème majeur soulevé par l'arrivée sur un marché de masse d'un traitement au prix élevé financé par la solidarité nationale.

En France, en matière de santé, la solidarité nationale est assurée par les charges prélevées sur les revenus du travail (82 % du salaire net) et, depuis 1990, par la CSG (Contribution sociale généralisée) dont la part dévolue à la branche maladie de la Sécurité sociale est comprise entre 3,95 % (sur les plus petits revenus de remplacement comme le chômage par exemple) et 7,25 % (sur les revenus des jeux).

Dans le débat sociétal, plusieurs principes d'ordre moral concernent le coût des traitements : d'une part, pour lutter efficacement contre les maladies, il ne faut pas limiter les possibilités de recherche et de développement de l'industrie pharmaceutique sous prétexte qu'un traitement coûte cher et, d'autre part, la santé ne devrait pas "avoir de prix", et il semble logique de "payer" pour diminuer un risque et/ou guérir une maladie.

Si ces deux principes sont admis en tant que tels, il convient de les nuancer. En effet, si l'apport de la thérapeutique est indéniable, les traitements ne sont pas les seuls ou toujours les moyens les plus importants dans la lutte contre les maladies. Ainsi, par exemple, l'essentiel de la diminution de mortalité par la tuberculose est survenu avant le développement du BCG et des antibiotiques spécifiques. Par ailleurs, l'adage selon lequel "*La santé n'a pas de prix mais a un coût*" rend compte que ce coût doit être financé et l'argent mis au service de ce coût doit être efficient : est-ce le meilleur soin parmi les possibles et au meilleur coût ?

Alors, quel est le coût des anti-PCSK9 ? Il est connu pour divers pays depuis début septembre 2015, notamment pour l'évolocumab :

- 14 100 dollars par an aux États-Unis (soit 12 500 euros) ;
- 6 870 dollars par an au Royaume-Uni (soit 6 000 euros) ;
- 8 220 dollars par an en Autriche et Finlande (soit 7 300 euros).

On notera un paradoxe dans un pays donné, un traitement peut avoir un prix de base supérieur de 20 % voire de 100 % à celui du prix de base dans un autre pays. Qu'est-ce qui peut justifier qu'un système de santé paie double d'un autre pour un même service médical rendu ? Quoi qu'il en soit, ces niveaux de prix enfin fixés vont permettre de mieux évaluer l'enjeu sociétal.

#### ● *Quel sera le coût de l'infarctus évité ? Coût brut*

Une façon d'appréhender le problème sociétal est de calculer le prix d'un infarctus évité, puisque l'objectif de ces traitements est de diminuer le risque d'infarctus. Face à cette question, il y a actuellement une inconnue : quel sera l'effet des anti-PCSK9 sur l'incidence des infarctus du myocarde, en d'autres termes quelle réduction relative du risque vont-ils permettre ?

À ce niveau, faisons deux projections/hypothèses pour appréhender ce problème :

- un coût moyen d'un traitement par anti-PCSK9 de 10 000 euros par an par pays ;
- une réduction du risque d'infarctus de 30 % en valeur relative.

Ces chiffres estimés seront à corriger lorsque l'effet relatif des anti-PCSK9 sera connu et à adapter en fonction du coût réel du traitement par pays.

En posant les deux hypothèses précitées, il devient possible de calculer le

prix à payer pour éviter un infarctus avec cette classe thérapeutique. Pour cela, il suffit de connaître le risque absolu d'infarctus d'une population traitée. Deux exemples seront analysés :

>>> Considérons une population dont le risque absolu d'infarctus est de 20 % à 10 ans, c'est-à-dire un risque CV élevé, voire très élevé, selon toutes les recommandations. Cette population semble être la cible raisonnable de ces médicaments. Si le traitement réduit, en valeur relative, le risque d'IDM de 30 % à 10 ans, le nouveau risque absolu de ces patients diminue à 14 %, avec une réduction absolue du risque (RAR) de 6 %. Le nombre de patients à traiter pendant 10 ans pour éviter un IDM serait égal à 1/RAR, soit 16,66 patients, chiffre arrondi à 17 par commodité. Si le traitement coûte 10 000 euros par an et par patient, en 10 ans, il coûtera 100 000 euros par patient ; comme il faut traiter 17 patients pour éviter un IDM, le coût de l'IDM évité sera de 1 700 000 euros en 10 ans ou de 170 000 euros par an. Si le traitement coûte 12 700 euros (fourchette haute), le coût annuel de l'infarctus évité sera de 215 900 euros par an, et s'il coûte 6 000 euros (fourchette basse), ce coût annuel sera de 102 000 euros.

>>> Considérons ensuite une population dont le risque absolu est faible : 3 % de risque à 10 ans. Avec le même calcul, traiter cette population avec ces traitements porte le coût de l'IDM évité à 10 000 000 d'euros en 10 ans et à 1 000 000 d'euros par an en moyenne. Ce prix variera selon le pays de 600 000 (fourchette basse) à 1 250 000 euros (fourchette haute) par an pour éviter un infarctus du myocarde.

Le débat sociétal est donc clair : est-ce qu'une société, un système de santé est prêt à dépenser des sommes de ce niveau pour éviter un infarctus ? Est-ce une utilisation adaptée de ses ressources ?

Il y a encore une autre façon de calculer l'impact coût/efficacité du traitement : celui du coût d'une année de vie gagnée ajustée par sa qualité (QALY). Un QALY correspond à une année de vie en bonne santé. À titre indicatif, en Angleterre, le NICE considère qu'un traitement qui coûte plus de 30 000 £ (soit 40 900 euros ou 46 000 dollars) par QALY gagné n'est pas coût/utile, ce qui conduit généralement à ne pas proposer sa prise en charge par le système de santé britannique. Ce coût a été fixé parce qu'il correspond au coût annuel d'une dialyse rénale. Dans une étude publiée en septembre 2015, le coût d'un QALY sous anti-PCSK9, selon le prix fixé aux États-Unis, serait de 681 000 dollars (602 000 euros) dans l'hypercholestérolémie familiale, de 506 000 dollars (447 000 euros) en cas de maladie CV et d'intolérance aux statines et de 557 000 dollars (492 000 euros) pour les patients qui ne sont pas à la cible de LDL. Ces coûts de QALY reposent encore sur des hypothèses et une modélisation, ce d'autant que l'effet clinique de ces molécules n'est pas connu, mais ce travail fixe l'ordre de grandeur médico-économique de ces traitements.

On peut encore estimer le coût pour un système de santé par le coût financier brut immédiat, c'est-à-dire le nombre de patients traités multiplié par le coût annuel du traitement. Ainsi, un rapport nord-américain, lui aussi publié début septembre 2015, estimait que le coût en 5 ans, en prenant en compte l'AMM et le nombre de patients cibles, serait de 19 milliards de dollars pour la prise en charge de l'hypercholestérolémie familiale, de 15 milliards de dollars pour la prise en charge des patients ayant une maladie CV et une intolérance aux statines, et de 74 milliards de dollars pour les patients ayant une maladie CV et n'étant pas à la cible de LDL, soit un coût de 22 milliards de dollars par an pour le système de santé nord-américain.

## BILLET DU MOIS

### ● *Quel sera le coût de l'infarctus évité? Coût comparatif*

Il y a une façon complémentaire de considérer le problème sociétal posé : comparer différents types de variables économiques en France en posant comme hypothèse que le coût des anti-PCSK9 sera de 6 000 euros par an, soit 500 euros par mois.

Sachant qu'en 2015, la pension moyenne de retraite s'élève à 1 306 euros bruts mensuels et la pension nette à 1 216 euros, il est possible de conclure que, pour chaque patient retraité et traité par un anti-PCSK9, c'est presque une retraite et demie qui sera versée à ce patient... Certes, ces variables ne sont pas assimilables car ce ne sont pas les mêmes "caisses dévolues à la solidarité nationale" qui remboursent les médicaments et paient les retraites, mais les deux sont issues de charges sur les salaires et de la CSG, elle-même, prélevable sur les retraites et les cotisations chômage...

Qu'en est-il du coût des charges sur les salaires ? En 2012, le salaire brut moyen s'élevait à 2 874 euros par mois en France et le salaire net mensuel moyen à 2 157 euros. L'ensemble des charges afférentes à ce salaire moyen (cotisations patronales et salariales, soit 64 % du brut ou 82 % du net) peut être calculé à 1 768 euros par mois. Combien d'emplois seront nécessaires pour financer le coût d'un seul traitement mensuel, sachant que les charges sur les salaires ne sont dévolues que pour partie à la branche maladie de la Sécurité sociale ? Il est évident qu'il faudra plusieurs emplois pour financer un seul traitement.

Or, il y avait en France 49 945 448 personnes âgées de plus de 20 ans au 1<sup>er</sup> janvier 2015, et s'il y a officiellement 23 millions d'emplois dans le secteur salarié et 2,7 millions dans le secteur non salarié, une grande partie des adultes ne sont pas assujettis aux

charges salariales, notamment 5 412 500 demandeurs d'emploi des catégories A, B et C en métropole (soit 5 717 800 DOM compris fin juillet 2015) et, tous régimes confondus, 15,6 millions de retraités au 31 décembre 2013.

Enfin, un autre élément dans ce débat sociétal est de prendre en compte le fait que le traitement par anti-PCSK9 n'est pas un traitement curatif de durée déterminée mais un traitement préventif de durée indéfinie, de sorte que chaque nouveau patient s'additionne aux autres patients traités et qu'il devrait donc y avoir une augmentation progressive (asymptotique toutefois) du nombre de patients traités, et donc un coût total difficilement prévisible.

Comme on le voit, il existe un vrai problème sociétal : un système de santé peut-il se permettre de financer de tels traitements ? Qui en débattrait ? Qui prendra les décisions ? Qui influera sur ces décisions ? Mais, le débat aura-t-il lieu ?

### **La synthèse de ces données : le problème de l'indication**

Si ce traitement a un prix élevé et qu'il apporte un progrès mais que ce progrès est financièrement non ou mal supportable pour un système de santé, faut-il ne pas autoriser le remboursement de ce traitement ? Ne faut-il l'autoriser qu'en dessous d'un certain prix ? Mais, dans ce cas, son promoteur peut-il accepter une marge bénéficiaire réduite, voire inexistante ? Est-il en droit de faire valoir qu'il a œuvré à un progrès de santé et que cela doit être pris en compte, sinon les sources du progrès se tariront ? Comment juger de ce qu'est un progrès si son coût n'est pas supportable ? On entrevoit donc les nombreuses questions éthiques et sociétales.

Quelle solution trouver ? Faut-il définir avec précision les patients qui pourront justifier d'un tel traitement et ne le rem-

boursier que si des critères définis sont respectés. Par exemple : patient ayant une hypercholestérolémie familiale définie selon certains critères très stricts, intolérance aux statines répondant à des critères aussi stricts et associée à un niveau de risque cardiovasculaire supérieur à une certaine valeur ?

Ces éléments ne sont pas précisés dans l'AMM européenne de ces molécules, AMM qui reste assez vague puisqu'elle fixe comme indication à ces traitements : hypercholestérolémies primaires de l'adulte (familiale hétérozygote ou non familiale) ou dyslipidémie mixte en complément d'un régime alimentaire et en association avec une statine ou une statine et d'autres hypolipémiants ; chez les patients n'atteignant pas la cible de LDL à la dose maximale de statine tolérée ; ou seul ou en association avec d'autres hypolipémiants chez les patients intolérants, ou ayant une contre-indication aux statines. Dès lors, par exemple, que l'intolérance aux statines n'est pas strictement définie, la cible potentielle de ce traitement peut être très variable.

En France, le fait que, depuis fin 2014, les autorisations de remboursement de la rosuvastatine et de l'ézétimibe aient été soumises par décret à certains critères stricts, laisse envisager que le système de soins français pourrait s'orienter vers une solution de ce type : un remboursement des anti-PCSK9 uniquement en cas de respect strict de certains critères prédéfinis par des agences et/ou administrations. C'est-à-dire qu'il serait proposé une solution technique consistant à traiter le symptôme d'un problème dont on ne sait ou ne peut pas traiter la cause. Un refus du débat de société en quelque sorte.

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. Amarenco, Pr M.C. Aumont, Pr J.P. Bassand, Pr J.P. Becquemin, Pr A. Benetos, Pr A. Berdeaux, Pr J. Blacher, Pr J.J. Blanc, Pr O. Blétry, Pr M.G. Bousser, Pr E. Bruckert, Pr B. Chamontin, Pr B. Charbonnel, Pr A. Cohen, Pr S. Consoli, Pr Y. Cottin, Pr J.C. Daubert, Pr J. de Leiris, Pr M. de Lorgèril, Pr H. Douard, Pr J.L. Dubois-Randé, Pr H. Eltchaninoff, Pr J.L. Elghozi, Pr J. Ferrières, Pr M. Galinier, Pr J. Garot, Pr P. Gibelin, Pr T. Gillebert, Pr X. Girerd, Pr P. Guéret, Pr P.J. Guillausseau, Pr A. Hagnèze, Pr T. Hannedouche, Pr O. Hanon, Pr L. Hittinger, Pr B. Jung, Pr Y. Juillièrre, Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche, Pr A. Leenhardt, Pr J.Y. Le Heuzey, Pr D. Loisançe, Pr J. Machecourt, Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer, Dr J.P. Monassier, Pr J.J. Mourad, Pr G. Montalescot, Pr A. Pavie, Pr R. Roudaut, Pr D. Sidi, Pr M. Slama, Pr G. Slama, Pr J.L. Schlienger, Pr G. Steg, Pr D. Thomas, Pr C. Tribouilloy, Pr P. Valensi, Pr E. Van Belle

### COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

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

### RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Genest

### CONSEILLER SCIENTIFIQUE

### DIRECTEUR DES OPÉRATIONS SPÉCIALES

Dr F. Diévert

### DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

### RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

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

### SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

A. Le Fur

### PUBLICITÉ

D. Chargy

### RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

### MAQUETTE, PAO

J. Delorme

### CHEF PROJET WEB

J. Nakache

### IMPRIMERIE

Impression : bialec - Nancy  
95, boulevard d'Austrasie  
CS 10423 - 54001 Nancy cedex  
Commission Paritaire : 0117 T 81117  
ISSN : 1145-1955  
Dépôt légal : 3<sup>e</sup> trimestre 2015



Septembre 2015 #311

## ➔ BILLET DU MOIS

- 3** Les anti-PCSK9 :  
le débat aura-t-il lieu ?  
F. Diévert

## ➔ LE DOSSIER

### TAVI, où en est-on aujourd'hui ?

- 9** Éditorial  
H. Eltchaninoff
- 10** TAVI : sélection des patients et place  
de la *Heart Team*  
H. Le Breton
- 14** La voie transfémorale en pratique :  
risques et résultats  
E. Durand, J. Nader, H. Eltchaninoff
- 18** Les voies transapicale et transaortique  
P. Leprince
- 22** Les voies sous-clavière et carotidienne  
A. Sudre
- 25** En pratique, on retiendra

## ➔ MISE AU POINT

- 26** Quels sont les facteurs  
(alimentaires, génétiques, fonction  
rénale...) influant sur l'effet des  
anticoagulants ?  
A. Pathak, V. Siguret, F. Despas,  
P. Leger, B. Honton, M.A. Lorient

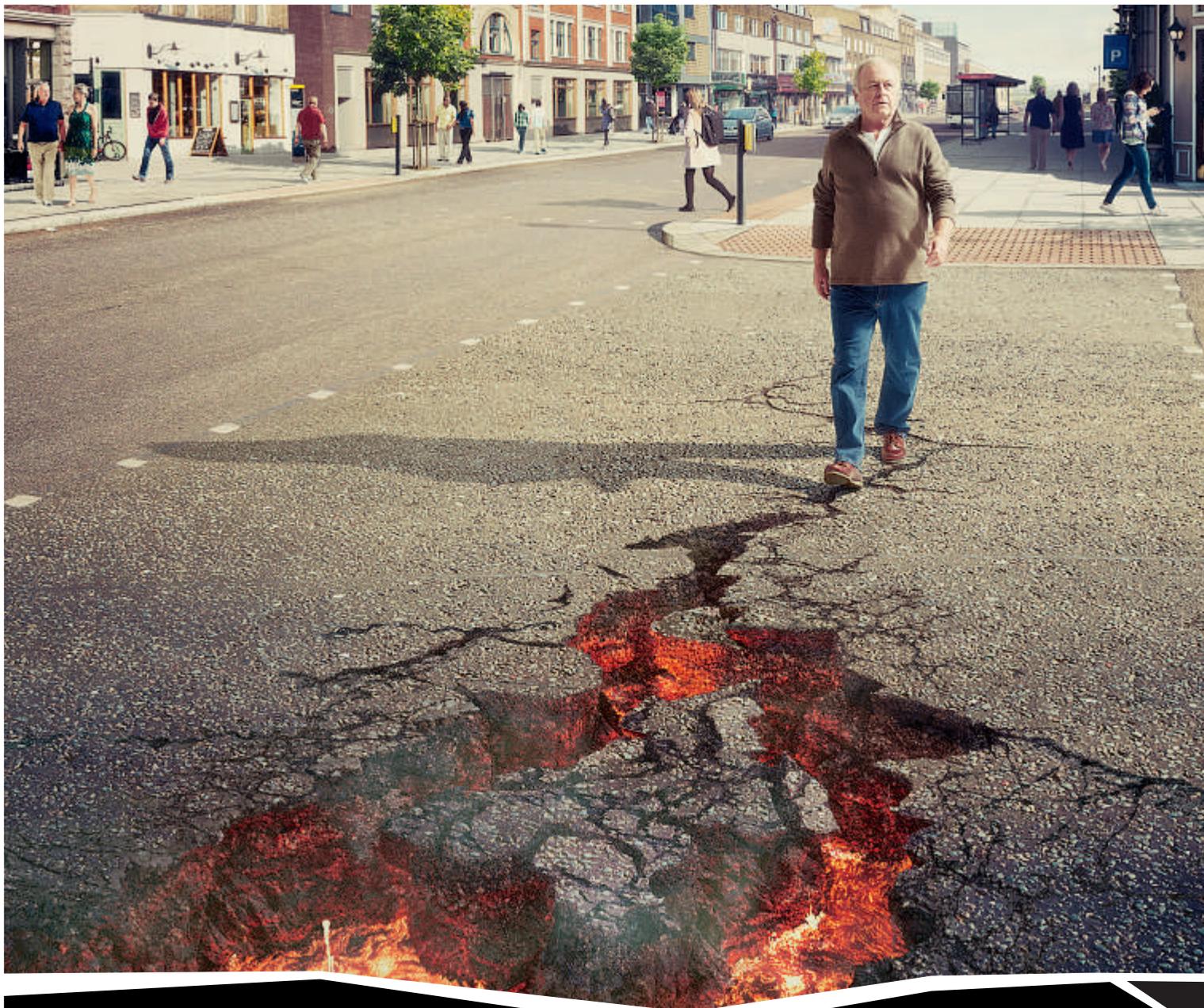
## ➔ REVUES GÉNÉRALES

- 30** Succès et échecs de l'assistance  
circulatoire mécanique  
de longue durée  
E. Flécher
- 35** TDM et IRM du péricarde  
L. Cassagnes, O. El Helweh,  
A. Petermann, M.-A. Vaz Touret,  
P. Chabrot, L. Boyer

Un bulletin d'abonnement est en page 21

Photo de couverture :

© Liya Graphics@shutterstock.com



**APRÈS UN SCA,  
VOS PATIENTS  
RESTENT À  
HAUT RISQUE  
CARDIOVASCULAIRE\***

**18%** de risque de récurrence d'évènements cardiovasculaires dans la première année post SCA\*\*

Après la prise en charge initiale en aigu, que peut-on faire de plus pour continuer à protéger vos patients de leur maladie sous-jacente ?



**VOYEZ CE QUE LES AUTRES  
NE VOIENT PAS**

\* Nakatani D et al. Circ J 2013;77:439-446.

\*\* Jernberg T et al. Eur Heart J 2015; doi:10.1093/eurheartj/ehu505.

## LE DOSSIER

# TAVI, où en est-on aujourd'hui ?

## Éditorial

**L**e remplacement valvulaire aortique percutané (TAVI [*Transcatheter aortic valve implantation*]) – invention initiée au CHU de Rouen le 16 avril 2002 par Alain Cribier et son équipe – a créé un réel bouleversement des pratiques médicales avec, à l'heure actuelle, plus de 200 000 patients traités dans le monde. L'émulation pour le TAVI dans la communauté médicale est considérable tant elle répond à un véritable besoin médical, permettant de sauver des milliers de patients récusés pour le remplacement valvulaire chirurgical traditionnel, avec un pronostic vital en jeu dans les 2 ans. Initialement limitées aux patients à très haut risque chirurgical, les indications du TAVI s'étendent progressivement, et il est clair qu'une forte expansion est à prévoir dans les années qui viennent, avec l'inclusion d'une population très élargie, plus jeune et à moindre risque, population actuellement en évaluation dans deux larges études randomisées. Cette revue a pour objectif de raconter "l'aventure du TAVI" à travers les expériences de cardiologues interventionnels et chirurgiens français experts dans ce domaine.



→ **H. ELTCHANINOFF**  
Service de Cardiologie,  
Hôpital Charles-Nicolle,  
Université de Rouen (INSERM 1096),  
ROUEN.

Les répercussions du TAVI sont multiples et remarquables. C'est en premier lieu l'essor d'un partenariat multidisciplinaire inégalé au sein des équipes de chirurgie cardiaque, de l'imagerie, de l'anesthésie-réanimation, de la gériatrie et d'autres spécialités, pour la sélection des patients et la réalisation des procédures. Ce partenariat, décrit ici par **Hervé Le Breton**, a pour objectif d'offrir la technique la plus adaptée et la plus sûre à chaque patient porteur d'un rétrécissement aortique serré symptomatique. Une fois l'indication clinique posée, le bilan – en particulier l'imagerie par scanner – permettra de choisir la voie d'abord la mieux adaptée.

Même s'il est actuellement clair que la voie fémorale doit être envisagée en première intention, au vu de son caractère moins invasif, réalisable sous anesthésie locale avec une procédure totalement percutanée, décrite ici par **Éric Durand** de l'équipe pionnière à Rouen, une voie alternative doit être discutée dans les situations où la voie fémorale est risquée ou non réalisable.

Les techniques chirurgicales d'implantation alternatives sont ici décrites, les résultats, les avantages et les risques clairement détaillés par **Pascal Leprince**, chirurgien cardiaque; **Arnaud Sudre**, cardiologue interventionnel, propose avec la voie carotidienne une alternative aux voies conventionnelles.

L'histoire du TAVI est remarquable par la rapidité d'évolution des technologies et des dispositifs, et l'amélioration impressionnante des résultats aboutissant à l'expansion exponentielle des indications à laquelle on assiste aujourd'hui. Il n'y a pas de doute que cette aventure a servi de catalyseur au développement de nombreuses technologies interventionnelles concernant d'autres pathologies valvulaires et, plus généralement, structurelles qui se développent actuellement. Les conséquences sont extraordinairement positives, non seulement pour les patients mais également pour l'ensemble des professionnels et des structures de santé.

## LE DOSSIER

## TAVI, où en est-on aujourd'hui ?

# TAVI : sélection des patients et place de la *Heart Team*

**RÉSUMÉ :** La sélection d'un patient pour l'implantation d'une valve aortique par voie transcathéter (TAVI) est un long processus au cours duquel il faut répondre à de nombreuses questions : le rétrécissement aortique est-il serré ? Le patient est-il symptomatique, et les symptômes sont-ils dus au rétrécissement aortique ? Le patient est-il à haut risque opératoire, ou une chirurgie est-elle contre-indiquée ? Le TAVI est-il techniquement possible ? Quelle voie d'abord pourra être utilisée ? Quel est le risque de la procédure, et le rapport bénéfice/risque est-il favorable ? Quelle sera l'espérance de vie du patient une fois le rétrécissement aortique corrigé ? Quel sera le bénéfice effectif de la procédure ? Le patient est-il demandeur ?



## → H. LE BRETON

Centre cardiopneumologique,  
Unité de Cardiologie  
interventionnelle, CHU de RENNES.

Répondre à l'ensemble de ces questions nécessite une évaluation globale du patient avec l'aide de ses médecins référents (dont le médecin généraliste trop souvent exclu de la discussion) et des médecins gériatres qui doivent être impliqués dans les programmes TAVI et un bilan complet, en particulier anatomique, d'où la place importante de l'imagerie (échocardiographie, angioscanner, coronarographie).

Ce n'est qu'à l'issue de ce processus de sélection que la décision du TAVI pourra être prise. Compte tenu de la "complexité" des patients, en partie expliquée par les critères actuels de sélection (patients contre-indiqués pour une chirurgie ou à haut risque opératoire), cette décision ne peut être prise par un seul praticien, d'où la nécessité d'une concertation et d'une décision pluridisciplinaire.

Depuis la première implantation d'une valve aortique par voie transcathéter en avril 2002 à Rouen par le Pr Alain Cribier et son équipe, cette technique – connue sous le terme de TAVI (*Transcatheter aortic valve implantation*) – a connu

un essor considérable avec plus de 100 000 procédures réalisées à travers le monde [1].

>>> Dès 2010, l'étude PARTNER B a confirmé que la procédure de TAVI avec l'implantation d'une valve Edwards SAPIEN (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, États-Unis) était, à 1 an, associée à une réduction de mortalité comparée au traitement médical chez des patients contre-indiqués pour une chirurgie de remplacement valvulaire aortique (RVA), et que ce bénéfice persistait à 3 ans et 5 ans [2-4]. L'étude PARTNER A a montré que chez les patients jugés à haut risque opératoire, le TAVI n'était pas inférieur à la chirurgie [5]. Dans cette étude, le risque opératoire était jugé élevé si le risque de décès à 30 jours était estimé par les chirurgiens cardiaques à plus de 15 %, en s'aidant du score de risque STS (> 10 %).

>>> Plus récemment, l'étude US CoreValve avec une valve autoexpansive (CoreValve, Medtronic Inc., Minneapolis, MN, États-Unis) a confirmé que non seulement le TAVI n'était pas inférieur à la chirurgie chez ces patients à haut risque, mais était associé à une réduction signifi-

ficative de mortalité à 1 an [6]. Le haut risque était aussi défini par un risque de décès à 30 jours estimé  $\geq$  à 15 %.

Ces études ainsi que de nombreux registres dont le registre français FRANCE 2 (*FRench Aortic National Corevalve and Edwards Registry*) [7] ont ainsi validé le bénéfice attendu du TAVI chez des patients à haut risque de chirurgie ou contre-indiqués à la chirurgie. De nombreuses questions doivent cependant être posées avant de retenir l'indication d'un TAVI chez un patient :

- le rétrécissement aortique est-il serré ?
- le patient est-il symptomatique, et les symptômes sont-ils dus au rétrécissement aortique ?
- le patient est-il à haut risque opératoire, ou une chirurgie est-elle contre-indiquée ?
- le TAVI est-il techniquement possible ?
- quelle voie d'abord pourra être utilisée (fémorale, sous-clavière, transaortique, transapicale, ou pour certaines équipes transcarotidienne) ?
- quel sera le rapport bénéfice/risque de la procédure ?
- quelle sera l'espérance de vie du patient une fois le rétrécissement aortique "corrigé" ?
- quel sera le bénéfice effectif de la procédure (qualité de la survie, bénéfice fonctionnel, degré d'autonomie, réduction du nombre d'hospitalisations et maintien du patient à domicile dans son environnement familial) en tenant compte des comorbidités associées, des troubles cognitifs ou thymiques souvent présents chez cette population âgée ?
- enfin, quelle est la "demande" du patient ?

À l'issue de ce processus de "sélection", il faudra décider entre TAVI, chirurgie ou traitement médical, la décision du traitement médical étant souvent la plus difficile à prendre. La complexité de ce processus explique que la décision ne puisse être prise par un seul praticien, et que les experts européens mais aussi les

textes "officiels" ont très tôt recommandé que la décision thérapeutique soit prise par une *Heart Team* dans le cadre d'une Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) pouvant associer un cardiologue interventionnel, un cardiologue non interventionnel, un chirurgien cardiaque, un anesthésiste, un gériatre, un ou plusieurs spécialiste(s) de l'imagerie (échographie, imagerie de coupe).

L'objectif de cet article est de discuter ces différentes étapes du processus de sélection.

### Le rétrécissement aortique est-il serré ?

Comme avant une chirurgie de remplacement valvulaire aortique, le caractère serré du rétrécissement aortique devra être confirmé par l'échocardiographie Doppler. Une surface valvulaire  $< 1 \text{ cm}^2$  témoigne d'un RA sévère, une surface  $< 0,8 \text{ cm}^2$  d'un RA "critique" [8]. Il y a des situations difficiles comme le rétrécissement aortique à faible gradient associé à une altération de la fonction ventriculaire gauche, où il faudra savoir s'aider d'une échocardiographie sous dobutamine et parfois d'un score calcique obtenu par la réalisation d'un scanner sans injection.

### Le patient est-il symptomatique ? Et les symptômes sont-ils dus au rétrécissement aortique ?

Le TAVI doit être discuté chez des patients porteurs d'un RA sévère symptomatique [8] (**tableau I**). Les symptômes doivent être attribués au RA, ce qui est parfois difficile chez des patients âgés avec des comorbidités et des polyopathologies (insuffisance respiratoire pouvant expliquer la dyspnée, coronaropathie pouvant être responsable de l'angor, atteinte neurologique pouvant expliquer des chutes ou malaises lipothymiques). Dans certains cas, pourra se discuter une dilatation du RA au ballon suivie d'une réévaluation du patient à distance afin d'apprécier l'amélioration fonctionnelle obtenue, ce qui pourra conduire à rediscuter le TAVI.

### Le patient est-il à haut risque opératoire ? Ou une chirurgie est-elle contre-indiquée ?

Le TAVI est recommandé chez des patients considérés par la *Heart Team* comme ne relevant pas d'une chirurgie conventionnelle à cause de sévères comorbidités [8] (**tableau I**).

Recommandation	Classe	Niveau
La décision d'un TAVI ne doit être prise que par une <i>Heart Team</i> pluridisciplinaire incluant des cardiologues, des chirurgiens cardiaques et d'autres spécialités si nécessaire.	I	C
Les TAVI ne doivent être réalisés que dans des hôpitaux avec chirurgie cardiaque sur site.	I	C
Le TAVI est indiqué chez les patients avec rétrécissement aortique sévère, symptomatique, chez lesquels ne peut être proposé un RVA chirurgical selon la <i>Heart Team</i> avec une amélioration de la qualité de vie attendue après le TAVI et une espérance de vie de plus de 1 an en tenant compte de leurs comorbidités.	I	B
Le TAVI doit être considéré chez des patients à "haut risque" avec un RA sévère symptomatique, qui pourraient être encore des candidats à la chirurgie mais pour lesquels le TAVI est privilégié par la <i>Heart Team</i> en tenant compte du profil de risque du patient et de la faisabilité technique.	Ila	B

**TABEAU I :** Recommandations pour l'utilisation du TAVI d'après les *guidelines* européens version 2012 [8].

## LE DOSSIER

# TAVI, où en est-on aujourd'hui ?

L'indication repose sur la présence d'une contre-indication au RVA chirurgical, ou sur un "haut-risque" chirurgical [1]. La Haute Autorité de santé (HAS) demande à ce que l'indication du remplacement valvulaire aortique soit posée et la contre-indication à la chirurgie évaluée lors d'une réunion multidisciplinaire en prenant en compte les scores de risque opératoire (EuroSCORE logistique  $\geq 20\%$  ou STS  $\geq 10\%$ ) et les comorbidités. Cette réunion doit être assortie de la rédaction d'un compte rendu annexé au dossier médical du patient. Toujours selon l'HAS et au vu des données cliniques actuelles (études contrôlées randomisées et données issues de registres chez des patients contre-indiqués à la chirurgie ou à haut risque chirurgical), "l'implantation des bioprothèses valvulaires aortiques par voie transartérielle ou transapicale chez des patients ne répondant pas aux critères de contre-indication au remplacement valvulaire aortique chirurgical ne peut être envisagée" [9].

Les deux scores habituellement utilisés pour prédire le risque opératoire sont le score STS et l'EuroSCORE 1. Ces deux scores ont été développés et validés à partir d'une population chirurgicale standard pour prédire la mortalité à court terme après une chirurgie cardiaque. Ils s'avèrent peu adaptés dès lors qu'ils sont utilisés pour prédire le risque chirurgical d'une population "non standard" et très inhomogène telle la population des patients qui nous sont référés pour une discussion de TAVI. L'EuroSCORE 2 qui intègre d'autres variables telles la réduction de mobilité, le stade NYHA, ou le diabète serait mieux prédictif de la mortalité opératoire. Les limites des scores disponibles expliquent l'importance de la discussion pluridisciplinaire. La recherche de critères de fragilité sera aussi importante compte tenu de l'âge moyen de la population ( $82,7 \pm 7,2$  ans dans FRANCE 2), le TAVI pouvant être privilégié à la chirurgie chez certains

patients âgés sans comorbidité sévère mais avec des critères de fragilité pouvant rendre difficile la gestion de la période postopératoire et le retour à domicile du patient. D'où l'importance d'associer l'équipe de gérontologie au programme TAVI et à la sélection des patients, en soulignant le manque d'une évaluation "standardisée" de la fragilité des patients discutés pour l'implantation d'une valve aortique.

### Le TAVI est-il techniquement possible ? Quelle voie d'abord pourra être utilisée ?

Cette étape est tout aussi importante que les précédentes, et contribuera au choix de la thérapeutique proposée, implantation d'une valve quelle que soit la méthode retenue ou traitement médical. L'imagerie de coupe est ici indispensable, l'angiographe des axes ilio-fémoraux (fig. 1) et de



FIG. 1 : Angiographe des axes ilio-fémoraux.

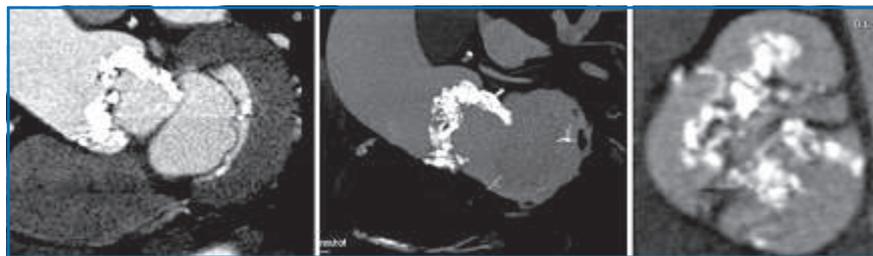


FIG. 2 : Angiogramme du culot aortique et de l'anneau.

toute l'aorte ainsi que des artères sous-clavières étant privilégié, en dehors des rares cas d'insuffisance rénale très sévère qui pourront conduire à privilégier un scanner sans injection associé à une angioIRM. L'imagerie de coupe va permettre d'apprécier le diamètre minimal des artères, les calcifications, les sinuosités, le niveau de bifurcation de la fémorale commune. Le diamètre minimal nécessaire est habituellement de 6 mm, ce diamètre étant réduit à 5,5 mm pour les valves de dernières générations compatibles avec un désilet 14 ou 18 Fr, en tenant compte du degré de calcification. L'imagerie de coupe contribue aussi à l'analyse précise du culot aortique (fig. 2) en complément des données échographiques.

### Quel sera le risque de la procédure ? Et le rapport bénéfice/risque est-il favorable ?

Le terrain (insuffisance rénale, antécédent de chirurgie cardiaque, terrain polyvasculaire, coronaropathie associée...) ainsi que les données du bilan réalisé (dont l'échographie cardiaque, l'angiographe, les EFR, l'échographie Doppler des troncs supra-aortiques, la coronarographie) devront permettre d'évaluer les risques de la procédure : complication vasculaire, accident vasculaire cérébral, occlusion coronaire, troubles conductifs, rupture d'anneau, mauvais positionnement de la prothèse, fuite paraprothétique.

De nombreux paramètres doivent être très précisément étudiés : état vasculaire, valve tricuspide ou bicuspid, importance des calcifications et des nodules calcaires, distance plan de l'anneau coronaire, atteinte coronaire proximale, distance plan de l'anneau-tronc artériel brachiocéphalique et importance des calcifications de l'aorte ascendante en cas de voie transaortique, degré d'hypertrophie ventriculaire gauche et existence d'un bourrelet septal sous-aortique, degré d'altération de la fonction ventriculaire gauche.

B. Lung *et al.* ont tenté de développer un score prédictif du risque de mortalité à 30 jours, à partir des données du registre France 2 [10]. Les facteurs prédictifs de mortalité précoce suivants ont été identifiés par analyse multivariée : âge  $\geq 90$  ans, IMC  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>, classe NYHA 4, hypertension pulmonaire, état hémodynamique critique,  $\geq 2$  œdèmes pulmonaires durant l'année précédente, insuffisance respiratoire, dialyse, voie transapicale ou transaortique. Le pouvoir discriminant du score développé reste néanmoins modeste. L'absence de score prédictif discriminant du risque de la procédure doit, là aussi, conduire à évaluer ce risque en réunion pluridisciplinaire.

### Quelle sera l'espérance de vie du patient une fois le rétrécissement aortique "corrigé" ?

Il peut être difficile de répondre à cette question compte tenu de l'âge des patients discutés pour un TAVI, de leur état général, des troubles cognitifs et thymiques parfois présents, des comorbidités, de l'atteinte cardiaque associée (insuffisance mitrale ou tricuspide, atteinte de la fonction systolique du ventricule gauche, coronaropathie), de la fonction rénale, des antécédents néoplasiques. Des scores prédictifs de survie existent, mais restent peu utilisés en pratique.

### Quel sera le bénéfice effectif de la procédure ?

L'équipe pluridisciplinaire devra se poser la question du bénéfice réel de la procédure une fois le rétrécissement aortique corrigé : l'amélioration fonctionnelle sera-t-elle significative ? Le patient gardera-t-il ou retrouvera-t-il une autonomie avec quelle qualité de vie ? Seule une évaluation "globale" du patient permettra de répondre à cette question.

### Le patient est-il "demandeur" ?

Cette question peut surprendre, mais on voit trop souvent dans notre pratique arriver pour un "bilan TAVI" des patients peu ou non demandeurs, hospitalisés parfois sur la seule pression de leurs médecins ou de leur famille et qui ne connaissent pas le motif de leur hospitalisation... Il est important que le patient soit partie prenante dans la décision d'une procédure associée à un risque, et cela en concertation avec sa famille et ses médecins référents dont le médecin généraliste qui est finalement celui qui connaît le mieux le patient.

### Conclusion

La sélection d'un patient pour une procédure TAVI est ainsi un long processus avec de nombreuses questions posées qui imposent un bilan exhaustif, qui va de l'évaluation du mode de vie du patient et de sa gêne fonctionnelle à un bilan anatomique très précis, lequel repose sur l'échographie, l'angioscanner et la coronarographie. La décision finale pour un patient donné est parfois difficile, s'agissant par définition de patients à "haut risque".

De nombreuses disciplines sont concernées par ce processus de sélection (chirurgien cardiaque, cardiologue inter-

ventionnel, échographiste, anesthésiste, radiologue, gériologue...), d'où l'intérêt d'une concertation et d'une décision pluridisciplinaire.

### Bibliographie

1. BAX JJ *et al.* Open issues in transcatheter aortic valve implantation. Part 1: patient selection and treatment strategy for transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*, 2014;35:2627-2638.
2. LEON MB for the PARTNER trial investigators. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *N Engl J Med*, 2010;363:1597-1607.
3. KAPADIA SR *et al.* Long-term outcomes of inoperable patients with aortic stenosis randomly assigned to transcatheter aortic valve replacement or standard therapy. *Circulation*, 2014;130:1483-1492.
4. PARTNER B: 5 years follow-up <http://www.pcronline.com/About/2014/TCT>
5. SMITH CR *et al.* for the PARTNER trial investigators. PARTNER A Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *N Engl J Med*, 2011;364:2187-2198.
6. ADAMS DH *et al.* for the U.S. CoreValve Clinical Investigators. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Prosthesis. *N Engl J Med*, 2014;370:1790-1798.
7. GILARD M *et al.* for the France 2 investigators. Registry of Transcatheter Aortic-Valve Implantation in High-Risk Patients. *N Engl J Med*, 2012;366:1705-1715.
8. VAHANIAN A *et al.* and The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Authors/Task Force Members. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*, 2012;33:2451-2496.
9. Avis de la HAS du 26 Octobre 2011. <http://www.has-sante.fr>
10. IUNG B, LAOUENAN C, HIMBERT D *et al.* FRANCE 2 Investigators. Predictive factors of early mortality after transcatheter aortic valve implantation: individual risk assessment using a simple score. *Heart*, 2014;100:1016-1023.

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

## LE DOSSIER

## TAVI, où en est-on aujourd'hui ?

# La voie transfémorale en pratique : risques et résultats

**RÉSUMÉ :** L'implantation d'une valve aortique par voie percutanée (TAVI) occupe une place croissante dans la prise en charge des patients présentant un rétrécissement aortique serré symptomatique (RA), jugés inopérables ou à haut risque chirurgical. Plus de 4 000 procédures seront réalisées cette année en France, la plupart (> 80 %) par voie transfémorale.

Les nouveaux modèles de prothèse, récemment commercialisés en France, vont permettre d'améliorer la sécurité des implantations, en réduisant notamment les complications vasculaires et les fuites paravalvulaires. On peut s'attendre à une extension prochaine des indications aux patients à risque intermédiaire.



→ E. DURAND<sup>1</sup>, J. NADER<sup>2</sup>,  
H. ELTCHANINOFF<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Service de Cardiologie,  
INSERM U1096, CHU de ROUEN.

<sup>2</sup> Service de Chirurgie cardiaque,  
CHU d'AMIENS.

Le rétrécissement aortique (RA) est la valvulopathie la plus fréquente en France avec une incidence de 2-7 % chez les sujets de plus de 65 ans [1]. Le traitement de référence reste la chirurgie de remplacement valvulaire aortique (RVA) ; mais depuis la première implantation d'une bioprothèse aortique par voie percutanée par Alain Cribier et son équipe en 2002, le TAVI occupe une place croissante, notamment chez les patients inopérables ou à haut risque chirurgical [1-3]. La voie transfémorale est actuellement la plus utilisée compte tenu de son caractère moins invasif [1, 3].

## Le parcours du patient au CHU de Rouen

Les patients porteurs d'un RA serré symptomatique sont le plus souvent adressés par leur cardiologue de ville, avec un diagnostic déjà posé sur les critères cliniques et échocardiographiques bien définis.

Une courte hospitalisation permet de réaliser un bilan angiographique et hémodynamique associant une coronarographie à la recherche d'une coro-

naropathie associée, un cathétérisme droit avec mesure des pressions droites et du débit cardiaque, notamment en cas d'hypertension pulmonaire à l'échocardiographie, et une angiographie sus-sigmoïdienne permettant de rechercher et quantifier une éventuelle insuffisance aortique associée. Les patients potentiellement éligibles à un TAVI bénéficient également d'une angiographie de l'aorte abdominale et des axes ilio-fémoraux afin d'évaluer la faisabilité du geste par voie fémorale en appréciant les tortuosités, les calcifications et les calibres des axes artériels. Le RA n'est franchi qu'en cas de discordance entre les différents paramètres échographiques et permet la mesure du gradient moyen entre le ventricule gauche et l'aorte et le calcul de la surface aortique selon la formule de Gorlin.

Les dossiers des patients sont ensuite présentés lors de la réunion médico-chirurgicale hebdomadaire. À l'issue de cette première évaluation, trois cas de figures se présentent si le patient n'est pas éligible à un RVA :

– le patient est inopérable ou clairement à haut risque opératoire et donc d'emblée orienté vers un TAVI ;

– la réunion médico-chirurgicale ne permet pas de trancher entre un RVA et un TAVI, et le patient est orienté vers une consultation auprès du chirurgien afin de mieux apprécier, en présence du patient et de sa famille, le risque et le bénéfice respectif de chacune des deux techniques ;

– le patient présente des troubles cognitifs et/ou une fragilité difficile à évaluer, et est orienté vers le gériatre avant toute décision.

À l'issue de ces évaluations, si un TAVI est retenu, une hospitalisation de jour est programmée afin d'évaluer la faisabilité de la procédure de TAVI. Ce bilan comprend un scanner cardiaque et de l'ensemble de l'aorte jusqu'à la bifurcation des artères fémorales, une échocardiographie cardiaque et une consultation spécialisée visant à expliquer au patient ainsi qu'à son entourage le principe d'un TAVI, les bénéfices attendus et les risques encourus. L'imagerie occupe une place prépondérante dans l'évaluation permettant d'identifier des contre-indications formelles ou relatives au TAVI (bourrelet septal important et obstructif, distance anneau-ostia des coronaires < 8 mm, athérome aortique protrusif, thrombus intraVG, bicuspidie, calcifications valvulaires importantes et asymétriques), de mesurer l'anneau aortique afin de sélectionner la taille de la prothèse et d'apprécier la faisabilité d'une voie transfémorale en étudiant les tortuosités, les calcifications et le diamètre intraluminal des axes ilio-fémoraux au scanner.

À l'issue de cette évaluation "anatomique", si le patient ne présente pas de contre-indication au TAVI et si la voie transfémorale paraît envisageable sur les données du scanner, ce qui est le cas dans plus de 85 % des cas actuellement, le patient est convoqué pour l'implantation avec une admission la veille de la procédure. En cas de traitement anticoagulant, celui-ci est systématiquement interrompu 5 jours avant le TAVI.

## La voie transfémorale en pratique

Dans notre centre, et ce depuis la première implantation chez l'homme en 2002, toutes les procédures par voie transfémorale sont réalisées sous anesthésie locale et sédation par midazolam (1-2 mg) et nalbuphine (5 mg), sans échographie transœsophagienne [4]. Nous utilisons préférentiellement la valve Edwards SAPIEN XT et maintenant la valve SAPIEN 3 (Edwards Lifesciences, Irvine, Californie, États-Unis) compatible avec un introducteur de 14F pour les valves de 23 et 26 mm ou de 16F pour la valve de 29 mm.

Une anesthésie locale à la lidocaïne est réalisée au niveau des deux plis inguinaux. Un introducteur de 6F est mis en place dans l'artère fémorale controlatérale afin d'opacifier l'axe artériel ilio-fémoral par un *cross-over* et de réaliser des injections dans l'aorte ascendante pendant la procédure. Un introducteur de 8F est mis en place dans la veine fémorale controlatérale pour la mise en place d'une sonde d'entraînement électrosystolique, permettant la réalisation d'une stimulation rapide (180-200/minute) pendant les phases de dilatation et d'implantation de la valve. L'artère fémorale commune sélectionnée est ensuite ponctionnée de façon rigoureusement coaxiale sous contrôle angiographique, et le dispositif de fermeture percutanée Prostar (Abbott, Minneapolis, Minnesota, États-Unis) est mis en place. Après dilatation de l'abord fémoral avec un dilateur de 14F, l'introducteur de 14 ou 16F est avancé dans l'aorte abdominale sur un guide *extra-stiff*. La valve aortique est franchie à l'aide d'un cathéter de type Amplatz gauche et d'un guide droit 0,035 inch, et une pré-dilatation aortique est effectuée à l'aide d'un ballon de 20, 23 ou 25 mm selon la taille de la valve sélectionnée. La valve SAPIEN 3 est ensuite montée sur le guide *extra-stiff*, positionnée au sein de la valve aortique native et délivrée sous stimulation ventriculaire rapide.

Un contrôle angiographique final permet de vérifier le bon positionnement de la valve, la perméabilité des coronaires, l'absence ou la quantification de la fuite paravalvulaire. La fermeture de l'artère fémorale est assurée grâce au système de fermeture percutanée. La sonde d'entraînement est systématiquement retirée, à l'exception des cas de bloc auriculo-ventriculaire complet. Les patients sont surveillés en USIC pendant 24 heures, et regagnent leur domicile 48 à 72 heures après la procédure, en l'absence de complications majeures.

## Résultats et risques

Actuellement en France, plus de 75 % des TAVI sont réalisées par voie transfémorale, un taux variable dans les principaux registres et études internationales (**fig. 1**) [5]. Les contre-indications de cette voie d'abord sont de plus en plus rares compte tenu de la réduction de la taille des introducteurs. Cette voie est envisageable dès que les axes ilio-fémoraux dépassent 5,5-6 mm de diamètre, ne présentent pas de tortuosités marquées ni de calcifications excessives en particulier au point de ponction. Cette voie d'abord peut être réalisée sous anesthésie locale, comme dans notre centre, une pratique utilisée à l'heure actuelle dans un nombre croissant de centres français [5]. Cette stratégie "minimaliste" permet en outre une sortie à domicile des patients de plus en plus rapide, dans les 48-72 heures après la procédure, en absence de complications [4, 6]. La voie transfémorale est également moins onéreuse que les autres voies d'abords, permettant une économie de 1 000 euros par patient selon le registre FRANCE 2 [7].

L'étude randomisée américaine PARTNER a démontré une réduction considérable de la mortalité chez les patients inopérables traités par TAVI par rapport au traitement médical et une non infériorité par rapport à la chirurgie chez les patients à haut risque chirurgi-

# LE DOSSIER

## TAVI, où en est-on aujourd'hui ?

cal [8, 9]. Plus récemment, l'étude américaine pivot avec la CoreValve a démontré une mortalité à 1 an significativement réduite chez les patients à haut risque traités par TAVI par rapport à la chirurgie (14,2 % vs 19,1 % ;  $p = 0,04$ ) [10].

La mortalité du TAVI en France est de l'ordre de 9,7 % à 30 jours et de 24 % à 1 an, toutes causes et tous abords confondus dans le registre FRANCE 2 [5]. La mortalité est plus faible par voie transfémorale que par voie transapicale à 30 jours (8,5 % vs 13,9 % ;  $p < 0,001$ ) et à 1 an (21,7 % vs 32,3 % ;  $p < 0,001$ ) [5]. Les facteurs prédictifs de mortalité précoce sont l'âge supérieur à 90 ans, une dénutrition avec un IMC  $< 21 \text{ kg/m}^2$ , un stade IV de la NYHA, une HTAP  $> 60 \text{ mmHg}$ , la survenue d'œdèmes pulmonaires aigus dans l'année précédant l'intervention ainsi que le diabète et l'insuffisance respiratoire chronique [11].

Les complications les plus redoutables du TAVI sont l'AVC majeur (2,2 %) et l'infarctus du myocarde qui reste toutefois exceptionnel (0,8 %) [5]. Une conversion chirurgicale urgente pour migration de prothèse, rupture de l'anneau, perforation ventriculaire est devenue rare (0,7 %), mais ces complications restent souvent létale. La principale limitation de la voie transfémorale est la survenue de complications vasculaires majeures observées dans 5,5 % des cas dans le registre FRANCE 2 ; une incidence qui devrait diminuer notablement avec la réduction de taille des introducteurs [5]. Les complications hémorragiques sont en revanche moins fréquentes par voie transfémorale que par voie chirurgicale transapicale (fig. 2).

Les troubles de la conduction auriculo-ventriculaire sont une complication fréquente après TAVI, nécessitant la pose d'un *pacemaker* dans près de 15 % des cas dans le registre FRANCE 2 avec une large prédominance de cette complication avec les valves autoexpansives (fig. 3) [5]. Enfin, l'insuffisance aor-

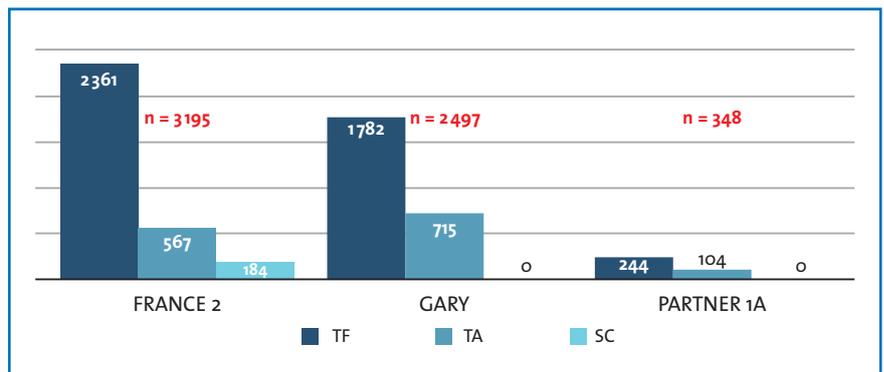


FIG. 1 : Voies d'abords de TAVI selon deux registres (FRANCE 2 et GARY) et une étude randomisée (PARTNER 1A). TF : transfémoral ; TA : transapical ; SC : artère sous-clavière.

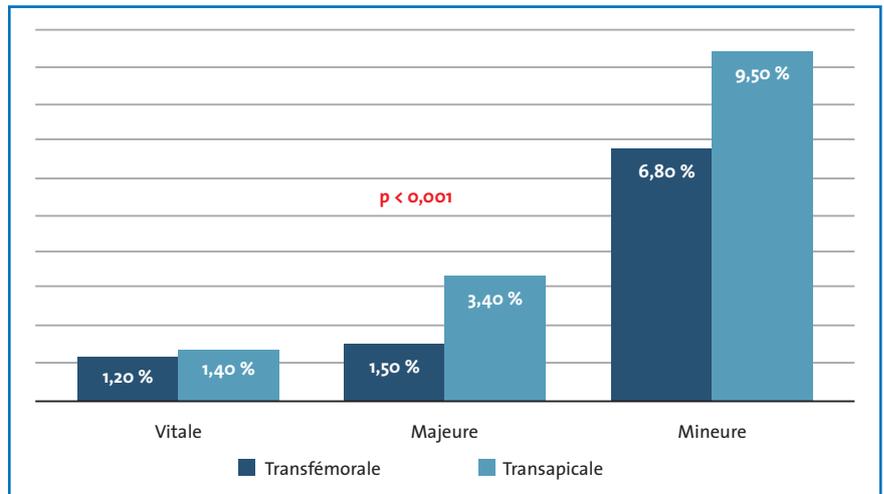


FIG. 2 : Comparaison de l'incidence des hémorragies par classe, selon la classification VARC-2, entre l'abord transfémoral et l'abord transapical (étude FRANCE 2).

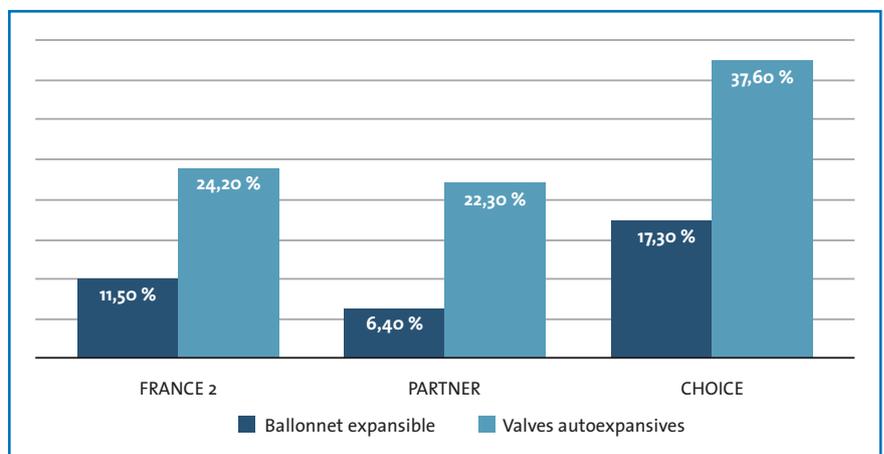


FIG. 3 : Incidence des troubles conductifs conduisant à l'implantation d'un *pacemaker* en fonction du type de valve, selon différents registres et études.

tique paravalvulaire est plus fréquente après TAVI qu'après RVA. Les facteurs prédictifs sont bien connus (prothèse sous dimensionnée ou mal positionnée, importantes calcifications valvulaires ou annulaires), et il a été bien démontré que les fuites  $\geq$  grade II avaient un impact pronostic défavorable [8, 9].

Les nouveaux modèles de valves actuellement utilisées, comme la valve SAPIEN 3 avec l'incorporation d'une collerette externe en position annulaire, sont particulièrement prometteurs, permettant de réduire de façon très significative l'incidence et la sévérité de ces fuites.

## Perspectives

Le TAVI, notamment par voie transfémorale, occupe une place croissante dans la prise en charge des patients présentant un RA serré symptomatique. Les résultats sont en constante amélioration grâce à une réduction des complications, une bonne sélection des patients et l'expérience croissante des opérateurs. Il est fort probable que les résultats seront encore améliorés grâce aux nouveaux modèles de prothèse, et que l'on assistera à une extension pro-

chaine des indications, notamment aux patients à risque intermédiaire. En effet, des études récentes suggèrent de meilleurs résultats chez ces patients, et deux larges études randomisées multicentriques sont actuellement en cours comparant le TAVI et la chirurgie dans cette population [12].

## Bibliographie

1. VAHANIAN A, ALFIERI O, ANDREOTTI F *et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*, 2012;33:2451-2496.
2. CRIBIER A, ELTCHANINOFF H, BASH A *et al.* Percutaneous transcatheter implantation of an aortic prosthesis for calcific aortic stenosis: first case description. *Circulation*, 2002;106:3006-3008.
3. NISHIMURA RA, OTTO CM, BONOW RO *et al.* 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2014;63:57-185.
4. DURAND E, BORZ B, GODIN M *et al.* Transfemoral aortic valve replacement with the Edwards SAPIEN and Edwards SAPIEN XT Prosthesis using exclusively local anesthesia and fluoroscopic guidance. *JACC: Cardiovasc Interv*, 2012;5:461-467.
5. GILARD M, ELTCHANINOFF H, IUNG B *et al.* Registry of Transcatheter Aortic Valve Implantation in High-Risk Patients. *N Engl J Med*, 2012;366:1705-1715.
6. BOUHZAM N, DURAND E, GODIN M *et al.* Is early discharge feasible and safe after transfemoral transcatheter aortic valve implantation? *Eur Heart J*, 2014;35:892.
7. CHEVREUL K, BRUNN M, CADIER B *et al.* Cost of transcatheter aortic valve implantation and factors associated with higher hospital stay cost in patients of the France registry. *Arch Cardiovasc Dis*, 2013;106:209-219.
8. LEON MB, SMITH CR, MACK M *et al.* PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*, 2010;363:1597-1607.
9. SMITH CR, LEON MB, MACK MJ *et al.* PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2011;364:2187-2198.
10. ADAMS DH, POPMA JJ, REARDON MJ *et al.* Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*, 2014;370:1790-1798.
11. IUNG B, LAOUËNAN C, HIMBERT D *et al.* Predictive factors of early mortality after transcatheter aortic valve implantation: individual risk assessment using a simple score. *Heart*, 2014;100:1016-1023.
12. CRIBIER A, DURAND E, ELTCHANINOFF H. Patient selection for TAVI in 2014: is it justified to treat low- or intermediate-risk patients? The cardiologist's view. *EuroIntervention*, 2014;10:U16-U21.

Éric Durand et Hélène Eltchaninoff ont reçu des honoraires pour des conférences de la part de la société Edwards Lifesciences, et Hélène Eltchaninoff est proctor pour la même société.

## LE DOSSIER

## TAVI, où en est-on aujourd'hui ?

# Les voies transapicale et transaortique

**RÉSUMÉ :** La voie transapicale puis la voie transaortique sont venues compléter les différentes techniques d'implantation endovasculaire de valves aortiques. Il s'agit de techniques plus invasives que les voies périphériques fémorale, axillaire ou carotidienne mais qui permettent de s'affranchir des difficultés inhérentes aux vaisseaux périphériques : diamètre insuffisant, calcifications ou tortuosité sévères. Bien que la voie apicale ait été beaucoup utilisée, la voie aortique présente certains avantages qui lui font donner actuellement la préférence.

Quoiqu'il en soit, aucune étude ne montre la supériorité de l'une des techniques par rapport à l'autre. Bien que ces techniques nécessitent, à la différence des voies périphériques, une anesthésie générale systématique et un abord chirurgical du thorax, elles ne semblent pas forcément associées à une morbi-mortalité supérieure.



→ **P. LEPRINCE**

Service de Chirurgie thoracique et cardiovasculaire, Université Pierre-et-Marie-Curie, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, PARIS.

La technique d'implantation d'une prothèse valvulaire aortique par voie artérielle périphérique (TAVI) s'est en quelques années enrichies de plusieurs voies d'abord, non seulement périphériques, axillaire (sous-clavière) ou carotidienne mais aussi centrales, transapicale et transaortique. Pour des raisons de facilité de lecture, ces deux voies seront respectivement désignées apicale et aortique dans le texte qui suit.

Après les premiers succès par voie transeptale et l'essor de la technique par voie fémorale, la voie apicale a rapidement été développée, spécifiquement pour la prothèse Sapiens, le diamètre de 29 mm n'étant initialement disponible que pour cette voie. Elle a été décrite pour la première fois par Ye en 2006 [1]. La voie aortique est plus récente et a été décrite en 2009 aussi bien pour la prothèse Sapiens que pour la prothèse CoreValve [2, 3].

Il est important de préciser que le rôle du chirurgien dans ces techniques ne se cantonne pas uniquement à l'abord chirurgical mais s'inscrit au sein d'une *Heart Team*, ce qui implique de sa part une participation active à la décision des indications et du choix de la voie

d'abord mais aussi, tout comme pour la voie fémorale, à la réalisation des différentes étapes de la procédure.

## Aspects techniques

### 1. Voie apicale

La voie apicale nécessite une mini-thoracotomie antérieure gauche dans le 5<sup>e</sup> ou 6<sup>e</sup> espace intercostale. Le niveau de la thoracotomie est décidé juste avant l'incision par le repérage de l'apex du ventricule gauche en échocardiographie transthoracique. Cette voie ne nécessite pas d'intubation sélective. La pointe du ventricule gauche est exposée après ouverture du péricarde et repérée après localisation de la partie distale de l'artère interventriculaire antérieure. L'étanchéité de l'orifice apical est assurée pendant et après la procédure par la réalisation de deux bourses circulaires appuyées sur *pledgets*. Les électrodes nécessaires à la stimulation rapide – notamment lors du déploiement de la prothèse Sapiens puis à la sécurité du patient en cas de survenue de trouble de conduction – sont implantées sur l'épicarde par la thoracotomie.

Après introduction d'un désilet 5 French dans le ventricule gauche, l'aorte est cathétérisée par voie antérograde à travers la valve aortique afin de positionner un guide rigide dans l'aorte thoracique descendante. L'introducteur de 33 French est alors glissé sur ce guide jusqu'à la cavité ventriculaire gauche afin de permettre l'introduction de la prothèse. Cette dernière est ensuite positionnée au niveau de l'orifice aortique et déployée sous contrôle radioscopique. Après le retrait du matériel endovasculaire, les bourses apicales sont serrées et renforcées afin d'assurer l'étanchéité.

## 2. Voie aortique

La voie aortique nécessite un abord de la partie distale de l'aorte ascendante, au pied du tronc artériel brachio-céphalique. Cela est particulièrement important pour la CoreValve afin de ne pas interférer avec l'ouverture complète de la prothèse. L'accès à la partie distale de l'aorte ascendante se fait le plus souvent par une manubriotomie, ou parfois par une mini-thoracotomie antérieure droite dans le 2<sup>e</sup> espace intercostale. Le point d'entrée et la voie d'abord sont repérés sur l'angioscanner préopératoire. Si nécessaire, le péricarde peut être ouvert lors de l'abord de l'aorte. L'étanchéité per et post-procédure de la ponction aortique est assurée par deux bourses qui surfilent la paroi aortique.

Après ponction aortique et placement d'un désilet 5 French, la valve aortique est cathétérisée afin de positionner un guide rigide dans la cavité ventriculaire gauche. L'introducteur est alors glissé sur ce guide et positionné dans l'aorte ascendante. Afin d'éviter que l'introducteur ne se positionne trop perpendiculairement par rapport à la paroi aortique, il peut être passé par une contre-incision située plus haut que la cicatrice, ce qui permet par ailleurs d'obtenir un meilleur maintien pendant la procédure. De plus, il est utile de placer un marqueur de type

clip au niveau du point d'introduction aortique afin que celui-ci soit repérable sur l'écran de scopie et d'éviter un retrait intempestif de l'introducteur pendant le positionnement et le déploiement de la prothèse. Le reste de la procédure est identique à une implantation par une artère périphérique.

## 3. Avantages et inconvénients

Ces deux voies sont utilisables lorsque les abords vasculaires périphériques ne sont pas praticables. Elles permettent d'utiliser des introducteurs de plus grand diamètre, mais cet avantage n'est utilisé que pour la prothèse Sapiens de 29 mm qui est la seule à être proposée pour la voie apicale. À la différence des autres voies (y compris axillaire et carotidienne), ces deux approches nécessitent systématiquement une anesthésie générale. Techniquement, elles permettent un meilleur contrôle du positionnement de la prothèse compte tenu de la faible distance entre le point d'introduction et l'anneau aortique.

La voie aortique offre certains avantages par rapport à la voie apicale. Tout d'abord, le chirurgien cardiaque est plus habitué, au quotidien, à gérer l'approche aortique souvent plus solide que l'approche apicale parfois plus friable. Ensuite, la thoracotomie inhérente à la voie apicale expose à davantage de complications du fait de l'ouverture de la cavité pleurale et des douleurs potentielles engendrées par l'écartement de l'espace intercostal. Enfin, dans les situations de complications nécessitant une conversion, il est plus facile de compléter la manubriotomie par une sternotomie, l'introducteur aortique pouvant être aisément remplacé par une canule aortique de circulation extracorporelle.

L'avantage de la voie apicale est de passer la valve aortique dans le sens antérograde, physiologique. Inversement, la voie aortique utilise les mêmes techniques que celles utilisées pour les voies artérielles

périphériques, et a initialement été réalisée avec le même matériel. Le matériel actuel, adapté à cette voie, rend toutefois cette procédure plus ergonomique.

## Répartition des deux approches dans l'expérience internationale

Les deux voies ont été comparées dans une méta-analyse publiée récemment [4]. Les auteurs ont retenus 60 articles correspondant à une population de 9961 patients dont 342 opérés par voie aortique contre 9619 par voie apicale. Cette différence est avant tout liée au caractère plus récent de la voie aortique. En effet, la voie apicale était, pendant les premières années, la seule façon de traiter avec une prothèse Sapiens de 29 mm les patients présentant un anneau aortique de grande taille, et a donc été proposée presque simultanément à la voie fémorale dédiée aux prothèses de 23 et 26 mm. Cette voie faisait donc partie des procédures admises par les instances de régulation et de remboursement des différents pays ; d'ailleurs, l'étude PARTNER [5], première étude randomisée sur le sujet, comportait un bras voie apicale.

La voie aortique a été décrite et utilisée secondairement, simultanément aux autres approches artérielles axillaire et carotidienne. Même si dans de nombreux centres cette voie remplace progressivement la voie apicale, elle demeure encore minoritaire dans la littérature. Bien entendu, cette répartition dépend du type de prothèse utilisée et des habitudes des équipes. Ainsi, dans l'étude PARTNER dans laquelle seule la prothèse Sapiens était utilisée, sur les 348 patients inclus dans le groupe TAVI, 244 (70 %) avaient pu être traités par voie fémorale contre 104 (30 %) par voie apicale [5].

Dans le registre France 2, parmi les 3933 patients inclus entre janvier 2010 et

## LE DOSSIER

# TAVI, où en est-on aujourd'hui ?

décembre 2011, 73,6 % avaient eu une implantation fémorale, 17,7 % apicale, 5,6 % axillaire, les 3,1 % des autres implantations étant partagées entre la voie aortique et la voie carotidienne [6]. En Allemagne où certaines équipes utilisent la voie apicale de façon plus systématique, parmi les 15 964 patients inclus dans le registre GARY entre 2011 et 2013, 25 % des implantations étaient réalisées par cette voie contre 70,7 % par voie fémorale [7].

### Comparaison des deux approches

Dans leur étude récente de littérature, Dunne *et al.* [4] n'ont retrouvé aucune étude randomisée comparant ces deux techniques. Les caractéristiques préopératoires des patients décrits dans les articles étudiés étaient comparables, sauf pour l'EuroSCORE logistique qui était de 29,7 % pour le groupe apical contre 25,3 % pour le groupe aortique. Quoiqu'il en soit, la mortalité à 30 jours était bien en deçà de cette prévision pour les deux types de procédures (aortique : 7,9 % ; apicale : 9,7 %) et statistiquement comparable.

Comme le montre le **tableau I**, le taux de complications était comparable entre les deux techniques avec une tendance à une fréquence un peu plus élevée des accidents vasculaires cérébraux dans le groupe apicale. Cette différence peut être liée au fait que la littérature concer-

nant la voie apicale regroupe des publications d'années plus anciennes qui étaient associées à des taux de complications neurologiques plus élevés. Une autre raison avancée par les auteurs de cette méta-analyse serait l'absence de cathétérisme de la crosse de l'aorte par un guide rigide lors des procédures aortiques. Quoiqu'il en soit, compte tenu de l'absence d'étude randomisée et du déséquilibre du nombre de patients rapportés dans la littérature pour les deux procédures, il paraît actuellement impossible de conclure réellement sur cette comparaison.

### Comparaison des voies apicales et fémorales

Bien que cette comparaison ait donné lieu à plus d'articles que la précédente, les résultats la concernant restent controversés. En effet, la voie apicale étant le plus souvent une alternative par défaut, utilisée chez des patients présentant une maladie vasculaire périphérique, la comparaison en dehors d'une étude randomisée est difficile et probablement polluée par de nombreux biais. Dans le registre France 2 [8], la mortalité globale à 30 jours était significativement plus élevée dans le groupe apical (13,9 %) que dans le groupe fémoral (8,5 %), avec plus de complications à type d'hémorragie mais moins de complications vasculaires. Cette différence persistait à 1 an (32 % vs 22 %). Il est à noter que, dans ce registre, les patients du groupe apical avaient un

EuroSCORE significativement plus élevé (24,8 % vs 21,2 %), pouvant expliquer cette différence.

Quoiqu'il en soit, dans l'analyse de ce registre par B. Iung *et al.* [6], la voie apicale est définie comme un facteur de risque indépendant de mortalité à 30 jours deux fois plus élevé que la voie fémorale. Malgré tout, il est bon de rappeler que l'étude PARTNER [9] n'a pas montré de différence de mortalité entre la chirurgie conventionnelle et la voie transfémorale. Or, la voie apicale ne comporte de chirurgical que la voie d'abord et n'est donc pas plus invasive que la chirurgie conventionnelle. Par conséquent, sauf à vouloir considérer que cette voie cumule les inconvénients de la chirurgie et de la voie fémorale, il y a peu de raison qu'à patients identiques, le risque des deux procédures soit différent. D'ailleurs, dans l'analyse multivariée du registre allemand GARY [7], la voie apicale ne ressort pas comme facteur de risque, peut-être du fait d'une utilisation plus systématique de cette voie par certains centres allemands.

### Conclusion

Les voies aortiques et apicales permettent donc d'implanter des prothèses aortiques par voie endovasculaires avec de bons résultats, *a priori* comparables ou proches de la voie transfémorale. Même si, pour des raisons historiques, la voie apicale a été nettement plus utilisée que la voie aortique, cette dernière tend à avoir la préférence actuelle des équipes, notamment pour des raisons de facilité technique. Il est logique que ces abordas constituent des voies alternes en comparaison de la voie fémorale puisqu'elles sont plus invasives, nécessitent systématiquement une anesthésie générale sans offrir des résultats supérieurs en termes de succès de procédure. Toutefois, elles doivent être discutées non seulement lorsque les voies périphériques fémorale, axillaire ou carotidienne ne sont pas

	Aortique*	Apicale*
Succès implantation	95,3 % (92,6-97,6)	95,1 % (93,6-96,4)
AIT/AVC	0,9 % (0-2,5)	2,1 % (1,6-2,7)
Conversion	2,1 % (0,5-4,4)	1,1 % (0,5-1,7)
Hémorragie	8 % (4,6-12)	9,4 % (5,6-14)
Fuite > modérée	4,1 % (1,8-7,1)	5 % (3,1-7,2)
Pacemaker	5,5 % (1,7-10,8)	5,9 % (4,9-7)

\* Les chiffres entre parenthèses correspondent à l'intervalle de confiance à 95 en %.

TABLEAU I : Comparaison des complications à 30 jours des voies apicale et aortique (méta-analyse [4]).

réalisables mais aussi lorsque ces dernière sont simplement à risque, comme par exemple chez les patient obèses ou à axes périphériques de diamètre limite et calcifiés.

**Bibliographie**

1. YE J, CHEUNG A, LICHTENSTEIN SV *et al.* Transapical aortic valve implantation in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006; 131:1194-1196.
2. BAUERNSCHMITT R, SCHREIBER C, BLEIZIFFER S *et al.* Transcatheter aortic valve implantation through the ascending aorta: an alternative option for no-access patients. *Heart Surg Forum*, 2009;12:E63-E64.
3. BAPAT V, THOMAS M, HANCOCK J *et al.* First successful trans-catheter aortic valve implantation through ascending aorta using Edwards SAPIEN THV system. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010;38:811-813.
4. DUNNE B, TAN D, CHU D *et al.* Transapical Versus Transaortic Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Systematic Review. *Ann Thorac Surg*, 2015;100:354-361.
5. SMITH CR, LEON MB, MACK MJ *et al.* PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2011;364:2187-2198.
6. IUNG B, LAOUÉNAN C, HIMBERT D *et al.* FRANCE 2 Investigators. Predictive factors of early mortality after transcatheter aortic valve implantation: individual risk assessment using a simple score. *Heart*, 2014;100:1016-1023.
7. WALTHER T, HAMM CW, SCHULER G *et al.* GARY Executive Board. Perioperative Results and Complications in 15,964 Transcatheter Aortic Valve Replacements: Prospective Data From the GARY Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2015;65:2173-2180.
8. GILARD M, ELTCHANINOFF H, IUNG B *et al.* FRANCE 2 Investigators. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2012; 366:1705-1715.
9. MACK MJ, LEON MB, SMITH CR *et al.* PARTNER 1 trial investigators. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2015; 385:2477-2484.

L'auteur a déclaré être proctor pour la Corevalve de chez Medtronic.

# réalités

## CARDIOLOGIQUES

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

Médecin:  1 an: 60 €  2 ans: 95 €

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

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

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

# [ Bulletin d'abonnement ]

Nom: .....

Prénom: .....

Adresse: .....

Ville/Code postal: .....

E-mail: .....

**■ Règlement**

Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

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

Date d'expiration:  Cryptogramme:

Signature:



## LE DOSSIER

## TAVI, où en est-on aujourd'hui ?

# Les voies sous-clavière et carotidienne

**RÉSUMÉ :** L'accès fémoral reste la voie prioritaire, mais son caractère parfois tortueux, athéromateux, de calibre insuffisant ou de calcifications importantes rend cette voie parfois inaccessible. Par ailleurs, l'autre voie initialement utilisée, l'abord transapical, reste très invasif et va finalement à l'encontre du principe initial de cette technique dont la philosophie est de rester peu "agressive".

C'est dans ce contexte et également en tenant compte de la progression rapide des techniques de remplacement valvulaire aortique transcathéter que les opérateurs ont été amenés à développer des nouvelles voies d'abord. De là sont apparues, entre autres, les voies dites supra-aortiques : l'accès sous-clavier et carotide. La première est dorénavant une voie officiellement reconnue pour certaines valves ; pour la deuxième, les premiers résultats sont très encourageants.

Bien qu'aucun matériel ne soit réellement dédié à ces voies supra-aortiques, l'implantation des deux types de valves disponibles en France est parfaitement possible.



→ A. SUDRE  
Hôpital Cardiologique, LILLE.

À l'origine, les voies transapicale et fémorale ont été les premières procédures de remplacement valvulaire aortique transcathéter. Bien que très utilisé initialement, surtout par les *Heart Teams* à dominante de chirurgiens, l'abord transapical est apparu très "invasif" voire agressif. Par ailleurs, la voie fémorale, bien que toujours prédominante et qui doit le rester, n'est pas souvent accessible.

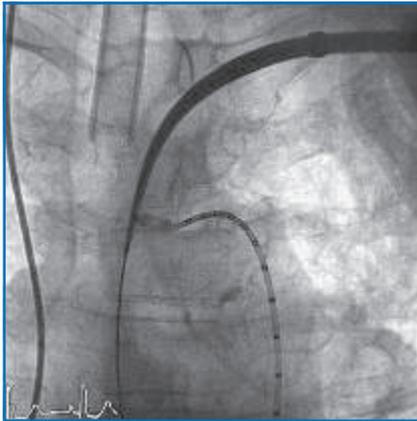
C'est donc naturellement que les autres voies artérielles disponibles ont été envisagées. Les plus abordables, en restant à distance de la sphère cœur-aorte, étaient donc les voies supra-aortiques : l'artère sous-clavière et la carotide principalement dans sa version gauche, mais également accessibles à droite en deuxième intention du fait de l'anatomie avec la présence du tronc artériel brachiocéphalique.

Bien évidemment, ces voies "secondaires" supra-aortiques ne sont pas purement percutanées, car elles nécessitent un abord chirurgical.

## La voie sous-clavière

La première voie artérielle supra-aortique à avoir été utilisée est l'artère sous-clavière. Depuis la première implantation en 2008, de nombreuses équipes ont développé cette nouvelle voie d'implantation [1-4]. Elle possède dorénavant l'autorisation officielle depuis 2011 pour la valve autoexpandable. Cet abord nécessite une ouverture de quelques centimètres et l'artère sous-clavière, et peut parfois être relativement profonde (*fig. 1 et 2*), notamment chez les patients en surcharge pondérale. Par ailleurs, l'abord se fait au niveau du tiers moyen de l'artère sous-clavière ; il faut être vigilant lors de l'introduction du désilet afin de négocier doucement le virage de la partie proximale pour éviter une perforation de l'artère.

Du fait de la présence de cette courbure, et une fois cette dernière franchie, la stabilité du désilet est plus marquée que lors d'un abord carotidien (*fig. 1*). En cas de présence d'un pontage mammaire gauche pédiculé, cette voie reste



**FIG. 1 :** Désilet 18F introduit par voie sous-clavière gauche.



**FIG. 2 :** Vue externe du désilet 18F par voie sous-clavière gauche.

abordable en restant précautionneux et en utilisant le désilet de largage de la valve qu'au dernier moment et sous réserve d'une évaluation globale du statut coronaire. Par ailleurs, dans ce cas de figure, il est préférable de retenir un diamètre de l'artère sous-clavière supérieur à 7,5 mm. En présence d'un *pacemaker*, l'artère sous-clavière controlatérale ou une autre voie d'abord devra être considérée.

L'ensemble des données disponibles [5-7] est dorénavant suffisamment important pour confirmer la faisabilité et la sécurité de cette voie d'abord. Bien que cette voie sous-clavière ne soit validée que pour la prothèse CoreValve, l'implantation d'une prothèse ballon expandable Edwards est possible dans de bonnes conditions [8].

## La voie carotidienne

Cette voie d'abord "secondaire", n'est pas encore officiellement reconnue, mais commence à être utilisée par de nombreuses équipes (2 % des procédures en France). Nous avons décrit cette voie pour la première fois en 2009, et la pratiquons depuis plus de 5 ans avec plus de 150 cas réalisés.

Effectivement, de prime abord, cet accès carotidien est potentiellement "surprenant" car on touche à l'artère "nourricière" du cerveau. Néanmoins, cette voie offre de nombreux avantages : le premier est la grande facilité d'accès pour un opérateur entraîné car l'artère carotide est beaucoup plus superficielle (fig. 3) que l'artère sous-clavière, ce qui



**FIG. 3 :** Exposition de l'artère carotide gauche après mini-incision.



**FIG. 4 ET 5 :** Implantation TAVI par voie carotide gauche avec les deux types de prothèses (CoreValve [Medtronic] et SAPIEN 3 [Edwards Lifesciences]).

rend cet abord rapide. Le deuxième est la rectitude du cheminement jusqu'à la valve aortique. Le troisième est sa disponibilité quasi systématique, car la partie initiale de la carotide que l'on aborde est très souvent supérieur à 6 mm et indemne d'athérome. Par ailleurs, même en présence de pontage mammaire pédiculé, cette voie demeure accessible sans problème. Enfin, en cas de besoin, la recapture d'une prothèse autoexpandable, non complètement déployée bien évidemment (avec la prothèse actuelle), est largement possible et facilitée.

Avant chaque procédure pour laquelle une voie carotide est sélectionnée, une IRM cérébrale est réalisée avant pour évaluer la perméabilité du polygone de Willis et durant la procédure, nous effectuons un monitoring de l'oxymétrie cérébrale en continu. Lors de l'introduction du désilet, celui-ci ne pourra être introduit que de quelques centimètres et une grande partie de ce désilet demeurera en dehors du patient et peut donc facilement se retirer, il faut donc une grande vigilance du 1<sup>er</sup> opérateur qui stabilise l'introducteur tout au long de la procédure.

La principale crainte de cette voie est le potentiel surrisque neurologique. Après 5 ans d'expérience de notre

## LE DOSSIER

## TAVI, où en est-on aujourd'hui ?

équipe, nous n'avons pas observé plus d'accidents neurologiques cliniques comparativement aux autres voies [9]. Ce type d'implantation de prothèse aortique s'effectue par voie carotide gauche essentiellement, et est rapide du fait de la courte distance à parcourir sans angulation, cela permet de réaliser la procédure dans un temps très court. Là aussi, les deux types de prothèses aortiques transcathéter disponibles sur le marché français sont utilisables par la voie carotide [10] (fig. 4 et 5).

## Bibliographie

1. RUGE H, LANGE R, BLEIZIFFER S *et al.* First successful aortic valve implantation with the CoreValve ReValving System via right subclavian artery access: a case report. *Heart Surg Forum*, 2008;11:E323-E324.
2. FRACCARO C, NAPODANO M, TARANTINI G *et al.* Expanding the eligibility for transcatheter aortic valve implantation the trans-subclavian retrograde approach using: the III generation CoreValve revalving system. *JACC Cardiovasc Interv*, 2009;2:828-833.
3. MODINE T, OBADIA JF, CHOUKROUN E *et al.* Transcatheter aortic valve implantation using the axillary/subclavian access: Feasibility and early clinical outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010 Apr 28.
4. PETRONIO AS, DE CARLO M, BEDOGNI F *et al.* Safety and Efficacy of the Subclavian Approach for Transcatheter Aortic Valve Implantation With the CoreValve Revalving System. *Circ Cardiovasc Interv*, 2010;3:359-366.
5. FRACCARO C, NAPODANO M, TARANTINI G *et al.* Expanding the eligibility for transcatheter aortic valve implantation the trans-subclavian retrograde approach using: the III generation CoreValve revalving system. *JACC Cardiovasc Interv*, 2009;2:828-833.
6. PETRONIO AS, DE CARLO M, BEDOGNI F *et al.* 2-year results of CoreValve implantation through the subclavian access: a propensity-matched comparison with the femoral access. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60:502-507.
7. BUELLESFELD L, GERCKENS U, SCHULER G *et al.* 2-year follow-up of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation using a self-expanding valve prosthesis. *J Am Coll Cardiol*, 2011;57:1650-1657.
8. MODINE T, LEMESLE G, AZZAQUI R *et al.* Aortic valve implantation with the CoreValve ReValving System via left carotid artery access: first case report. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010;140: 928-929.
9. MODINE T, SUDRE A, DELHAYE C *et al.* Transcatheter aortic valve implantation using the left carotid access: feasibility and early clinical outcomes. *Ann Thorac Surg*, 2012;93:1489-1494.
10. MODINE T, SUDRE A, AMR G *et al.* Implantation of a Sapien XT aortic bioprosthesis through the left carotid artery. *J Card Surg*, 2014;29:337-339.

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

## Adempas dans l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique

Bayer HealthCare met aujourd'hui à notre disposition Adempas (riociguat), un stimulateur de la guanylate cyclase soluble pour le traitement de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC). En France, Adempas est disponible pour les patients adultes en classe fonctionnelle OMS II à III ayant une HTP-TEC inopérable ou persistante/récurrente après traitement chirurgical dans le but d'améliorer la capacité à l'effort.

L'autorisation de mise sur le marché d'Adempas repose sur les résultats du programme CHEST composé de l'étude randomisée CHEST-1 et de l'étude de suivi CHEST-2, une étude ouverte d'extension à long terme dont l'objectif était d'évaluer le maintien du bénéfice patient et la tolérance du traitement.

L'étude CHEST-1 a montré que le riociguat a démontré :

- une augmentation significative de la capacité à l'effort ;
- une diminution significative des résistances vasculaires pulmonaires, des taux de NT-proBNP ;
- une amélioration significative de la classe fonctionnelle de l'OMS ;
- une amélioration significative du score de dyspnée de Borg ;
- la différence concernant le délai d'aggravation de la maladie était, quant à elle, non statistiquement significative *versus* placebo.

Par ailleurs, le programme CHEST dans son ensemble a montré qu'après une année de traitement, 97 % des patients étaient encore en vie, et 87 % n'avaient pas présenté d'aggravation de leur maladie. Les événements indésirables étaient majoritairement d'intensité légère ou modérée.

J.N.

D'après une conférence de presse des laboratoires Bayer HealthCare

## LE DOSSIER

# TAVI, où en est-on aujourd'hui ?

### EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

#### TAVI: sélection des patients et place de la *Heart Team*

- ↳ Évaluation globale du patient et pas seulement de la valvulopathie.
- ↳ Le TAVI reste en 2015 réservé aux patients à haut risque opératoire ou contre-indiqués pour une chirurgie, ou étiquetés "fragiles" pour les plus âgés d'entre eux lors d'une évaluation gériatrique.
- ↳ Les études qui ont validé le TAVI ont inclus des patients symptomatiques.
- ↳ Un bilan anatomique précis doit être réalisé avant toute décision de TAVI (importance de l'angioscanner).
- ↳ Évaluer le risque de la procédure, le bénéfice fonctionnel attendu, l'espérance de vie et la qualité de vie du patient une fois le TAVI réalisé.

#### La voie transfémorale en pratique : risques et résultats

- ↳ L'extension des indications à des patients à moindre risque est probable à moyen terme, notamment grâce aux nouvelles prothèses qui permettent de réduire les taux de complications.
- ↳ La sélection des patients est essentielle afin de réduire les complications du TAVI.
- ↳ Plus de 4 000 procédures seront réalisées cette année en France, la plupart (> 80 %) par voie transfémorale.

#### Les voies transapicale et transaortique

- ↳ Même si, pour des raisons historiques, la voie apicale a été plus utilisée que la voie aortique, cette dernière tend actuellement à avoir la préférence des équipes.
- ↳ En termes d'efficacité, les deux approches donnent des résultats identiques, comparables à la voie fémorale.
- ↳ Ces deux approches sont à discuter non seulement lorsque les voies périphériques sont contre-indiquées mais aussi lorsque qu'elles présentent des difficultés rendant leur réalisation risquée.

#### Les voies sous-clavière et carotidienne

- ↳ Alors que l'accès sous-clavier est dorénavant clairement établi comme voie de seconde intention et largement utilisé, l'abord carotidien, bien qu'utilisé par de nombreuses équipes, garde toujours une certaine crainte.
- ↳ Les premiers résultats disponibles sont encourageants. Ainsi, après 5 ans d'expérience et plus de 150 patients implantés, cet accès carotidien nous apparaît comme beaucoup moins invasif que les autres voies alternatives transapicale – surtout actuellement transaortique – et beaucoup plus rapide, sans que l'on puisse mettre en évidence un risque neurologique augmenté comparativement aux autres voies "secondaires".
- ↳ De ce fait, cette voie est donc devenue, pour notre équipe, le choix préférentiel de deuxième intention en cas d'indisponibilité de la voie fémorale.

## MISE AU POINT Thérapeutique

# Quels sont les facteurs (alimentaires, génétiques, fonction rénale...) influant sur l'effet des anticoagulants ?

**RÉSUMÉ :** La gestion du traitement anticoagulant nécessite une appréciation permanente de la balance bénéfique/risque. La prise concomitante de médicaments mais aussi certaines caractéristiques phénotypiques rendent compte d'un déséquilibre de cette balance.

Le praticien doit connaître les situations cliniques et les facteurs externes (médicamenteux ou non) qui modifient l'efficacité des anticoagulants oraux (AVK ou anticoagulants directs).

Le *monitoring* de l'INR indispensable pour adapter les doses d'AVK, un suivi rapproché des patients et l'arrêt de l'exposition à des facteurs de risque permettront de garantir la protection anti-ischémique et d'éviter le risque hémorragique ou thrombotique.



→ **A. PATHAK**<sup>1</sup>, **V. SIGURET**<sup>2</sup>,  
**F. DESPAS**<sup>1</sup>, **P. LEGER**<sup>3</sup>,  
**B. HONTON**<sup>3</sup>, **M.A. LORIOT**<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Service de Pharmacologie clinique, Fédération des Services de Cardiologie, Faculté de Médecine, CHU, TOULOUSE.

<sup>2</sup> Service d'Hématologie, Hôpital européen Georges-Pompidou, PARIS.

<sup>3</sup> Clinique Pasteur, TOULOUSE.

<sup>4</sup> Service de Biochimie, UF Pharmacogénétique et Oncologie moléculaire, Hôpital européen Georges-Pompidou, PARIS.

**T**ous les anticoagulants comportent un risque hémorragique. Cela est connu depuis très longtemps pour les antivitamines K qui ont une marge thérapeutique considérée comme étroite. Un grand nombre de facteurs sont désormais connus pour influencer les concentrations plasmatiques des anticoagulants ou la cible pharmacologique, qu'ils soient médicamenteux (interactions médicamenteuses) ou non (génétique, alimentation). La connaissance de ces facteurs est d'importance pour réduire la grande variabilité intra- et interindividuelle de la réponse au traitement avec les anticoagulants.

### Quels sont les facteurs qui influencent la réponse aux AVK ?

La variabilité de la réponse est en partie expliquée par des facteurs non génétiques (comorbidités, facteurs démographiques et environnementaux),

mais une part importante de la variabilité est expliquée par des facteurs génétiques.

#### 1. Facteurs non génétiques

L'âge, le poids et l'indice de masse corporelle influencent la dose à l'équilibre. Les sujets âgés, requièrent des doses plus faibles que les sujets jeunes, pour des raisons mal comprises, probablement liées au vieillissement hépatique. Certaines comorbidités (insuffisance hépatocellulaire, insuffisance rénale sévère, dysthyroïdie) modulent également la dose à l'équilibre. Ainsi, l'insuffisance hépatique entraîne une réduction de la synthèse des facteurs vitamine K dépendants, et l'hyperthyroïdie augmente le catabolisme de ces mêmes facteurs, ces deux situations concourant à augmenter le risque hémorragique lors de l'introduction des AVK.

Les pathologies intercurrentes aiguës (sepsis, poussée d'insuffisance

cardiaque, diarrhées, variations brusques du taux d'albumine...) modifie également l'équilibre du traitement. Ainsi, l'insuffisance cardiaque peut être associée à une réduction de l'albumine circulante, et ces situations d'hypoprotidémie augmentent le risque de surdosage. Les diarrhées diminuent également fortement la production de vitamine K endogène.

**2. Facteurs environnementaux**

Il a été clairement établi qu'une **alimentation** équilibrée et sans restriction, comprenant notamment des légumes verts, permet une anticoagulation plus stable. Seuls les larges excès répétés d'aliments riches en vitamine K sont à éviter! Les causes les plus fréquentes de déséquilibre du traitement AVK sont les **interactions médicamenteuses**, à l'origine le plus souvent de surdosages (**tableau I**). Parmi ces médicaments, un certain nombre sont des substrats ou des inhibiteurs du CYP2C9 (dont les azolés) qui augmentent les effets des AVK. Par ailleurs, les inducteurs enzymatiques diminuent l'effet des AVK. Enfin, tous les médicaments dont la pharmacodynamie entraîne une diminution de l'agrégation plaquettaire, lorsqu'ils sont associés aux AVK, augmentent plus encore le risque hémorragique par leurs effets antiplaquettaires. Toute introduc-

tion ou retrait d'un médicament précité doit s'accompagner d'une surveillance rapprochée de l'INR.

**3. Facteurs génétiques**

Il existe des variations interindividuelles importantes dans l'activité du **cytochrome P450 2C9 (CYP2C9)**, dues à l'existence de facteurs environnementaux (inhibition, induction, cf. supra) et génétiques. Dans la population caucasienne, les deux principaux variants génétiques sont désignés sous le terme d'allèles *CYP2C9\*2* (Arg144Cys) et *CYP2C9\*3* (Ile359Leu), conduisant à l'identification d'individus dits **métaboliseurs intermédiaires** (en cas de génotype hétérozygote) ou **métaboliseurs lents** (en cas de génotype homozygote muté). Ainsi, 40 % des individus caucasiens sont porteurs d'au moins un allèle muté. Il existe un lien étroit entre la présence d'allèles mutés du *CYP2C9* et le risque hémorragique: les patients avec un génotype muté présente un risque plus élevé de surdosage à l'initiation du traitement, et nécessitent des doses à l'équilibre plus faibles par rapport aux individus non mutés [1].

Concernant la cible *VKORC1*, des polymorphismes génétiques ont également été caractérisés et associés à une **hypersensibilité** aux AVK chez les individus

mutés (diminution d'environ de moitié des doses à l'équilibre chez les homozygotes mutés représentant 15 % de la population). Il est important de noter l'effet cumulé des variations génétiques du *CYP2C9* et *VKORC1* sur la sensibilité aux AVK [2].

Enfin, des variations interethniques concernant la nature et la fréquence des polymorphismes sont observées. Par exemple, le génotype muté *VKORC1* représente jusqu'à 80 % de la population chez les Asiatiques alors que les allèles mutés *CYP2C9* sont plus rares (moins de 5 %) par rapport aux populations caucasiennes, expliquant des doses plus faibles chez les Asiatiques. Du fait de variants plus rares, les Africains nécessitent des doses plus élevées.

Sur ce même gène *VKORC1*, d'autres mutations rares ont été retrouvées dans des cas de **résistance** aux AVK chez des patients nécessitant des doses anormalement élevées pour être équilibré[3].

**4. Part de la variabilité expliquée**

La découverte des polymorphismes de *CYP2C9* et de *VKORC1* permet désormais une meilleure compréhension de la variabilité de la réponse aux AVK. L'analyse combinée de ces polymorphismes permet d'expliquer, chez les sujets d'âge moyen, environ **30 à 50 % de la variabilité interindividuelle** de la posologie à l'équilibre.

Cette proportion diminue chez les patients âgés (environ 25-30 %) et augmente chez les enfants (près de 70 %). Des modèles prenant en compte les facteurs clinico-biologiques (âge, poids, comédications, indication du traitement AVK...) et génétiques de chaque patient pourront permettre aux cliniciens de déterminer la dose qui, *a priori*, diminuerait le risque de surdosage et d'hémorragie durant la phase d'initiation du traitement. Un

Diminution de l'effet des AVK : risque thrombotique	Augmentation de l'effet des AVK : risque hémorragique
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inducteurs enzymatiques : augmentation et accélération du catabolisme des AVK.</li> <li>● Pansements gastriques, cholestyramine : diminution de l'absorption de la vitamine K.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Antibiotiques : destruction de la flore intestinale qui synthétise la vitamine K.</li> <li>● Médicaments modifiant l'hémostase à prendre en compte, surveillance du risque hémorragique : antiagrégants plaquettaires et anti-inflammatoires non stéroïdiens.</li> <li>● Inhibiteurs enzymatiques : inhibition du catabolisme des AVK.</li> <li>● Alimentation : apport d'aliments sources de vitamine K (brocoli, chou, laitue, cresson).</li> <li>● Thrombolytiques.</li> <li>● Hormones thyroïdiennes.</li> <li>● Antiestrogènes.</li> </ul>

**TABLEAU I :** Quelques médicaments interagissant avec les AVK.

## MISE AU POINT Thérapeutique

site internet gratuit [www.warfarindosing.org](http://www.warfarindosing.org) est mis à disposition des cliniciens, son intérêt en pratique clinique et pour des populations particulières – notamment les sujets âgés – reste à démontrer.

### Quels sont les facteurs qui influencent la réponse aux anticoagulants oraux directs ?

Une manière de rester à jour sur le risque d'interaction est le suivi régulier du site [www.NOACforAF.eu](http://www.NOACforAF.eu) ainsi que la consultation des Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) des AOD.

#### 1. Facteurs alimentaires et les topiques gastrointestinaux (IPP et antiacides de type antihistaminique H2)

Les AOD n'ont pas d'interaction avec l'alimentation. Pour aucun des médicaments de cette classe, une conséquence clinique n'a été rapportée lors de la prise d'IPP ou d'anti-H2 [4-6].

#### 2. Médicaments inhibiteurs de la PGP (P-glycoprotéine).

La PGP est un transporteur modulant l'absorption de médicaments substrats au niveau de l'intestin. Elle agit comme une pompe d'efflux et limite ainsi leur passage de la barrière intestinale. Cette protéine est également impliquée dans leur sécrétion rénale de tous les AOD [7]. Ainsi, une inhibition de la PGP conduira à une augmentation des taux plasmatiques d'AOD. Certains inhibiteurs calciques sont des inhibiteurs très puissants de la PGP nécessitant, lors de leur prescription, une adaptation des doses des AOD.

On considère par ailleurs que les inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (*CYP3A4*, enzyme hépatique respon-

### POINTS FORTS

- ➔ Le traitement par AVK nécessite un *monitoring* strict de l'INR afin de dépister précocement les interactions médicamenteuses ou non, susceptibles d'augmenter le risque hémorragique ou thrombotique.
- ➔ La pharmacogénétique constitue un allié de choix dans la prise en charge des patients sous AVK difficiles à équilibrer.
- ➔ L'ANSM précise que les antivitamines K ont l'inconvénient d'avoir de nombreuses interactions avec l'alimentation et d'autres médicaments, ce qui complique le bon équilibre du traitement.
- ➔ Les nouveaux anticoagulants ne nécessitent pas, contrairement aux AVK, de surveillance biologique en routine. Ils n'ont pas d'interaction avec l'alimentation et moins d'interactions médicamenteuses (données ANSM).

sable du métabolisme d'environ 50 % des médicaments actuellement sur le marché) sont souvent des inhibiteurs de la PGP, et imposent donc une surveillance lors d'une coprescription de macrolides ou de dérivés azolés avec les AOD [8]. Rappelons que cette coprescription n'est pas recommandée.

#### 3. Médicaments inhibiteurs du cytochrome P450 3A4

Ce sont surtout le métabolisme des anti-Xa qui sont sensibles à l'inhibition de l'action du (*CYP3A4*). Une inhibition ou induction de cette isoforme peut modifier les concentrations plasmatiques de l'AOD, voire contre-indiquer parfois la prescription.

Les AOD sont certes des substrats des CYP ou de la PGP mais ne les inhibent pas. Ils peuvent être coprescrits avec des substrats du (*CYP3A4*) de la PGP ou des deux, mais cette coprescription n'est pas recommandée.

#### 4. Médicaments ayant des effets pharmacodynamiques communs

Logiquement, les médicaments qui ont un risque hémorragique *per se* potentialisent celui des AOD. Il s'agit des

antiagrégants plaquettaires (acide acétylsalicylique, clopidogrel, ticlopidine, prasugrel, ticagrelor) [9] ou des AINS, mais également des chimiothérapies cytopéniques. Leur utilisation doit donc être très prudente dans ce contexte.

#### 5. L'insuffisance rénale chronique

Il s'agit d'une situation à risque d'événements thromboemboliques et hémorragiques, puisque l'on considère qu'une clairance à moins de 60 mL/min est un facteur de risque indépendant d'accidents thromboemboliques et d'AVC. Un grand nombre de patients avec une insuffisance rénale chronique (IRC) modérée ont été inclus dans les essais cliniques. Il faudra donc, comme dans les essais cliniques, évaluer la fonction rénale par la formule de Cockcroft et Gault [10].

Pour les AOD ciblant le facteur Xa, les concentrations plasmatiques n'étaient pas influencées par une clairance descendant jusque 30 mL/min (évaluée par l'aire sous la courbe du produit). Il y a très peu de données chez les patients dialysés et, chez les patients dont les clairances sont inférieures à 30 mL/min, le bénéfice n'a pas pu être établi dans les essais cliniques,

avec un risque important ne justifiant pas l'utilisation des AOD dans cette situation.

Un autre AOD ciblant le facteur IIa est principalement éliminé par voie rénale et ne doit pas être utilisé lorsqu'une IRC est avérée.

Des adaptations pourront être nécessaires en fonction de la clairance de la créatinine de certains AOD utilisés dans la FA. Ces données expliquent pourquoi l'âge avancé (selon les études, plus de 75 ou 80 ans) est un facteur de risque hémorragique et nécessite une adaptation du traitement de même que le poids faible (< 60 kg) selon l'AOD, deux caractéristiques retrouvées chez le sujet âgé souvent insuffisant rénal.

Notons que l'âge est également un facteur de risque hémorragique. Enfin, chez le patient insuffisant rénal, les RCP des AOD préconisent une certaine prudence en cas de comédications.

### Bibliographie

1. MOREAU C, SIGURET V, LORIOT MA *et al.* The pharmacogenetics of vitamin K antagonists: still a matter for discussion. *Rev Med Interne*, 2010;3:361-368.

2. BODIN L, VERSTUYFT C, TREGOUET D *et al.* Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) and vitamin K epoxide reductase (VKORC1) genotypes as determinants of acenocoumarol sensitivity. *Blood*, 2005;106:135-140.
3. BODIN L, PERDU J, DIRY M *et al.* Multiple genetic alterations in vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 gene (VKORC1) can explain the high dose requirement during oral anticoagulation in humans. *J Thromb Haemost*, 2008;68:1436-1439.
4. MENDELL J, TACHIBANA M, SHI M *et al.* Effects of food on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral direct factor Xa inhibitor, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*, 2011;51:687-694.
5. KUBITZA D, BECKA M, ZUEHLSDORF M *et al.* Effect of food, an antacid, and the H2 antagonist ranitidine on the absorption of BAY 59-7939 (rivaroxaban), an oral, direct factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*, 2006;46:549-558.
6. BLECH S, EBNER T, LUDWIG-SCHWELLINGER E *et al.* The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos*, 2008;36:386-399.
7. GNOTH MJ, BUETEHOORN U, MUENSTER U *et al.* In vitro and in vivo P-glycoprotein transport characteristics of rivaroxaban. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011;338:372-380.
8. LAHAYE SA, GIBBENS SL, BALL DG *et al.* A clinical decision aid for the selection of antithrombotic therapy for the prevention of stroke due to atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2012;33:2163-2171.
9. DANS AL, CONNOLLY SJ, WALLENTIN L *et al.* Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation*, 2013;127:634-640.
10. OLESEN JB, LIP GYH, KAMPER A-L *et al.* Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*, 2012;367:625-635.

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

\* La prescription des AOD, dans cette indication, est préconisée en 2<sup>e</sup> intention, à savoir dans les cas suivants :

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

Avant toute prescription, se reporter aux RCPs des produits et aux recommandations des autorités de santé.

Article réalisé en collaboration avec le laboratoire Bayer HealthCare

## REVUES GÉNÉRALES

### Insuffisance cardiaque

# Succès et échecs de l'assistance circulatoire mécanique de longue durée

**RÉSUMÉ :** L'assistance circulatoire mécanique de longue durée se développe considérablement depuis quelques années en cardiologie. La mise en place de ces dispositifs permet de suppléer ou de restaurer l'hémodynamique de patients insuffisants cardiaques sévères, en attente de greffe ou en alternative de la greffe.

Ces dispositifs d'assistance circulatoire de longue durée améliorent la survie, le statut fonctionnel et la qualité de vie, de façon plus significative pour les assistances monoventriculaires gauches. Des complications inhérentes à cette approche thérapeutique existent, justifiant d'une éducation des patients et d'un suivi hospitalier en centre spécialisé.



→ **E. FLÉCHER**

Département de Chirurgie thoracique et cardiovasculaire, Centre hospitalier universitaire de Rennes, Hôpital Pontchaillou, RENNES.

L'insuffisance cardiaque est une maladie dont la prévalence augmente au fil des ans dans le monde occidental [1]. De nombreux et remarquables progrès thérapeutiques ont permis une amélioration de la survie des patients insuffisants cardiaques les plus sévères : médicaments, angioplastie coronaire, chirurgie cardiaque valvulaire et/ou de revascularisation, prise en charge rythmologique (*pacemaker*, défibrillateur, resynchronisation...). Au stade ultime de la maladie, la transplantation cardiaque demeure, à ce jour, le traitement de référence. Malheureusement, nous ne disposons pas de suffisamment de donneurs pour satisfaire les besoins des receveurs placés sur liste d'attente. Il existe actuellement plus de 2 receveurs en France pour 1 donneur, avec des disparités d'attente selon les régions, les gabarits et les groupes sanguins qui sont notables.

Parallèlement au développement de la transplantation cardiaque, voici quelques décennies, l'assistance circu-

latoire mécanique de longue durée s'est également développée. Ces dispositifs d'assistance circulatoire permettent aux patients de survivre en attendant un éventuel greffon cardiaque, voire de pallier à l'impossibilité de greffe en cas d'implantation permanente et définitive. Nous présentons ici les principaux succès et échecs de l'assistance circulatoire mécanique de longue durée, stratégie thérapeutique dont l'essor est notable dans le milieu cardiologique depuis une dizaine d'années environ maintenant.

### Principes et présentations des différents dispositifs

L'assistance circulatoire mécanique de longue durée est une stratégie envisageable chez l'insuffisant cardiaque grave et sévère, le plus souvent réfractaire au traitement médical optimal. Il s'agit de rétablir un débit cardiaque et une circulation sanguine compatible avec la survie du malade et la préservation des différents organes. Cette

approche peut être envisagée avec, comme objectif final, une récupération myocardique éventuelle, lorsque celle-ci peut être encore espérée. Il ne s'agit pas de l'indication la plus fréquente d'assistance circulatoire mécanique de longue durée. On préfère, dans cette indication précise, mettre en place d'autres dispositifs temporaires de type ECMO ou Impella. Seuls les dispositifs d'assistance ventriculaire doivent être utilisés si on espère une récupération myocardique, le cœur artificiel total privant naturellement le malade de cette perspective.

Une autre indication, beaucoup plus fréquente, est la mise en place d'une assistance circulatoire mécanique de longue durée en attente de greffe. Cette approche autorise le plus souvent un retour au domicile, la reprise d'un statut fonctionnel et d'une qualité de vie correcte en attendant un greffon cardiaque. Elle expose néanmoins le patient au nécessaire suivi sous assistance et aux complications inhérentes à ces dispositifs. Enfin, il est désormais possible de proposer certaines assistances en alternative à la transplantation cardiaque chez des patients présentant un âge trop avancé ou diverses comorbidités qui rendent la greffe cardiaque, dans ce contexte de pénurie, déraisonnable.

En pratique, les objectifs à atteindre ne sont pas toujours aussi clairs à énoncer. Certains patients qui n'étaient pas, initialement, pressentis comme candidats à la transplantation peuvent le devenir quelques mois plus tard sous assistance circulatoire et, à l'inverse, certains patients que l'on pensait greffer sous assistance peuvent au décours de cette implantation ne plus être éligibles à la greffe (découverte d'une contre-indication, refus du patient...).

Un autre point important à considérer est l'atteinte mono- ou biventriculaire de l'insuffisance cardiaque. En effet,

en cas d'insuffisance cardiaque gauche avec fonction ventriculaire droite préservée, il est possible de mettre en place des assistances par pompe axiale ou centrifuge de dernière génération. Ces dispositifs fonctionnent avec un

champ électromagnétique, sans poche sanguine, avec un flux peu pulsé voire laminaire. Il s'agit de dispositifs de très petite dimension, parfaitement silencieux, avec des batteries qui procurent une autonomie d'une dizaine d'heures



**FIG. 1 :** Assistance monoventriculaire gauche Thoratec HeartMate II avec vue peropératoire (gauche) et patient au domicile (droite).



**FIG. 2 :** Assistance paracorporelle biventriculaire Thoratec avec ventricules sur l'abdomen (gauche) et patient en rééducation (droite).



**FIG. 3 :** Cœur artificiel total CardioWest SynCardia (gauche) et patient avec console hospitalière (droite).

## REVUES GÉNÉRALES

### Insuffisance cardiaque

pour la plupart des dispositifs. La qualité de vie est le plus souvent très améliorée, ainsi que le statut fonctionnel. Les patients regagnent leur domicile ; certains peuvent reprendre une activité professionnelle, la conduite automobile, des voyages, etc. Les dispositifs d'assistance monoventriculaire gauche sont clairement les plus avantageux en termes de survie, d'amélioration du statut fonctionnel, de qualité de vie.

En cas de défaillance biventriculaire, le praticien doit envisager la mise en place d'une assistance biventriculaire ou d'un cœur artificiel total. Il s'agit là, dans tous les cas à ce jour, de dispositifs pulsatiles, encombrants, volumineux, avec une énergie pneumatique, bruyants. Il existe des poches à sang, des valves mécaniques, nécessitant une anticoagulation importante et une console de plusieurs kilogrammes fournissant l'énergie. Le retour à domicile reste possible en théorie, mais rare en pratique.

Les dispositifs d'assistance circulatoire mécanique de longue durée avec atteinte biventriculaire ne peuvent être proposés aux patients, à ce jour, qu'en attente de transplantation, considérant notamment la pauvre qualité de vie que ce dispositif actuel procure. Seul le nouveau cœur artificiel total CARMAT est proposé en implantation permanente pour des patients biventriculaires non candidats à la greffe, uniquement dans le cadre d'un protocole de recherche clinique expérimentale. Aucune publication scientifique significative concernant ce dispositif, pourtant très médiatisé, n'a été rapportée à la date de la rédaction de ce manuscrit.

#### Succès

Clairément, le premier point à considérer est l'amélioration spectaculaire de la survie des patients les plus graves en comparaison avec le traitement médical optimal. Historiquement,

c'est l'étude REMATCH qui avait établi cet avantage il y a plus d'une dizaine d'années désormais [2]. Actuellement, la survie des patients insuffisants cardiaques graves sous assistance monoventriculaire gauche avoisine, voire dépasse dans certaines séries, la survie des transplantés cardiaques à 1 an et 2 ans [3]. Il est ainsi fréquent d'observer des survies de l'ordre de 80 % à 1 voire 2 ans après implantation d'une assistance monoventriculaire gauche. Pour autant, il existe des greffés cardiaques avec un recul de plus de 20 ans ; cela n'est pas encore le cas en matière d'assistance circulatoire mécanique. Il faut également rappeler que cette amélioration de survie, si elle existe également, est moindre en cas d'assistance biventriculaire avec une mortalité sous assistance bien plus élevée que sous assistance mono-ventriculaire gauche isolée [4].

Les dispositifs d'assistance circulatoire mécanique de longue durée procurent également une amélioration notable du statut fonctionnel des patients. Dans la très grande majorité des cas, les symptômes diminuent, voire disparaissent considérablement, notamment la dyspnée. Le stade NYHA diminue en post-opératoire de façon stable dans le temps. Le périmètre de marche est aussi grandement amélioré sous assistance circulatoire mécanique. Ces améliorations, souvent spectaculaires, sont supérieures à celles observées par exemple avec la resynchronisation.

À côté de la survie et du statut fonctionnel, il faut également souligner l'amélioration de la qualité de vie des patients insuffisants cardiaques les plus graves [5]. Ceux-ci peuvent quitter l'hôpital, regagner leur domicile. Dans certains cas, une reprise d'activité professionnelle, sur des postes parfois aménagés, est discutée et possible. Les patients porteurs d'une assistance monoventriculaire gauche peuvent conduire et voyager.

#### Principaux écueils et échecs

Si l'amélioration de survie est réelle et notable, il faut insister sur le recul relativement faible dont nous disposons à l'heure actuelle avec les dispositifs les plus récents. En effet, seuls quelques patients dans le monde occidental actuellement ont dépassé 5 ou 6 années de suivi sous assistance circulatoire mécanique de longue durée. Nous disposons encore de peu d'éléments concernant la durée de vie de ces dispositifs, au total une dizaine d'années.

S'agissant d'un matériel mécanique dont l'énergie est fournie par une alimentation électrique ou pneumatique, il est toujours possible d'avoir une panne ou un dysfonctionnement majeur de la pompe. De la même façon, à ce jour, tous les dispositifs proposés (monoventriculaire ou biventriculaire) nécessitent une alimentation percutanée qui peut être sectionnée ou endommagée dans le temps. Toutes ces complications mécaniques ont vu leur incidence considérablement diminuée au fil des années, mais le risque reste réel, pouvant justifier d'un changement de pompe en urgence ou aboutir au décès du patient.

Les dispositifs d'assistance circulatoire mécanique de longue durée justifient d'une anticoagulation efficace, variable selon les habitudes locales et le dispositif implanté. Dans la grande majorité des cas, l'anticoagulation efficace est le plus souvent assurée par des antivitamines K, avec un INR entre 2 et 4 selon les dispositifs et les recommandations du constructeur. De nombreuses équipes y associent un antiagrégant plaquettaire. Naturellement, ces dispositifs peuvent se thromboser mais aussi générer des accidents thromboemboliques et/ou hémorragiques. Enfin, les dispositifs mécaniques génèrent également un "shear stress" par les forces de cisaillement et de rotation sur les lignées sanguines, et peuvent être à l'origine de véritables maladies de Willebrand

## POINTS FORTS

- ➔ L'assistance circulatoire mécanique de longue durée se développe en cardiologie.
- ➔ Les dispositifs d'assistance de longue durée peuvent être implantés en attente de récupération myocardique, en attente de greffe, ou en alternative à la greffe.
- ➔ Il faut différencier les patients insuffisants monoventriculaires gauches qui peuvent bénéficier des dispositifs les plus récents, miniaturisés, silencieux, implantables, offrant la meilleure survie, des patients insuffisants biventriculaires qui bénéficient de dispositifs plus encombrants, bruyants et aux complications plus fréquentes.
- ➔ La survie post-assistance monoventriculaire gauche est, à court terme (1 à 2 ans), similaire voire discrètement supérieure à celle de la transplantation cardiaque.
- ➔ L'assistance monoventriculaire gauche améliore la qualité de vie et le statut fonctionnel des malades.
- ➔ Plusieurs points faibles persistent en assistance circulatoire de longue durée : infections de câbles, complications thromboemboliques, complications hémorragiques, ports indispensable et permanent de périphériques et de batteries.

acquises. De nombreuses publications sur le sujet rapportent des hémorragies digestives, des épistaxis en rapport avec des télangiectasies [6].

Un autre écueil principal de ces dispositifs est la nécessité d'une alimentation au travers de la peau, qu'il s'agisse d'une alimentation électrique ou pneumatique. Ce câble d'alimentation fait ainsi communiquer le milieu extérieur avec l'intérieur du corps qui est stérile. Les infections à l'orifice de sortie du câble d'alimentation sont fréquentes, entre 15 et 40 % dans la littérature récente. Ces infections de câbles sont difficiles à traiter, nécessitant le plus souvent une antibiothérapie prolongée, voire définitive. Une chirurgie peut parfois être nécessaire pour mettre à plat un abcès. Enfin, et surtout, si l'infection remonte le câble, elle peut atteindre le dispositif intrathoracique et motiver une greffe en priorité, lorsque celle-ci est réalisable. Pour les patients implantés de façon

permanente et définitive, sans projet de greffe, l'infection systémique et/ou l'atteinte du dispositif intrathoracique est généralement associée à une espérance de vie franchement diminuée.

Ces complications infectieuses, notamment sur le câble d'alimentation, diminuent également considérablement la qualité de vie des patients. En effet, le pansement à ce niveau doit être fait beaucoup plus fréquemment, il s'y associe souvent des douleurs, un écoulement sale voire purulent avec une hospitalisation fréquente laquelle répond mieux à cette complication infectieuse. En dépit des progrès spectaculaires effectués par l'industrie ces dernières années, les consoles de transport et les périphériques (batteries, contrôleurs) restent encore relativement volumineux et lourds à transporter au quotidien, en permanence. Une miniaturisation continue est prévisible pour ce dispositif, mais aussi pour leurs périphériques. À ce jour,

surtout pour les dispositifs d'assistance biventriculaire, l'encombrement reste significatif.

Enfin, pour les dispositifs d'assistance monoventriculaire gauche, une défaillance du ventricule droit peut survenir et compliquer grandement la prise en charge, notamment à la phase initiale péri-implantatoire. Cette complication redoutable peut justifier d'administration de monoxyde d'azote, d'un support inotrope prolongé, voire d'une assistance circulatoire mécanique droite temporaire.

Dans tous les cas, quel que soit le dispositif implanté, il nécessite une chirurgie cardiaque majeure, avec la réanimation et hospitalisation inhérentes, chez un patient insuffisant cardiaque grave et fragile. Une éducation du malade et de ses proches au dispositif est nécessaire, et doit s'intégrer dans le suivi hospitalier de ces patients [7].

## Conclusion

La survie sous assistance circulatoire mécanique des insuffisants cardiaques sévères s'est grandement améliorée ces dernières années, surtout en comparaison avec le traitement médical optimal. Il faut bien différencier les assistances circulatoires monoventriculaires gauches pour lesquelles la survie et la qualité de vie ont le plus significativement augmentées. Les assistances biventriculaires procurent une survie moindre, des complications plus fréquentes et une qualité de vie également moins bonne.

Des progrès considérables ont été réalisés ces dernières années, avec un matériel toujours plus petit, plus silencieux, une autonomie accrue. Les principaux écueils restent la nécessité d'une alimentation au travers de la peau, les complications thromboemboliques et hémorragiques, les complications infectieuses. Le suivi de ces patients

## REVUES GÉNÉRALES

### Insuffisance cardiaque

reste hospitalier en grande partie, mais le développement de la télémédecine, dans les années futures, pourrait jouer un rôle majeur dans la prise en charge des patients implantés avec ces dispositifs.

#### Bibliographie

1. POUSSET F, ISNARD R, KOMAJDA M. Heart failure: public health's problem. *Revue de Médecine Interne* (fondée par la Société nationale française de médecine interne), 2005;26:843-844.
2. ROSE EA, GELJNS AC, MOSKOWITZ AJ *et al.* Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med*, 2001;345:1435-1443.
3. KIRKLIN JK, NAFTEL DC, PAGANI FD *et al.* Long-term mechanical circulatory support (destination therapy): on track to compete with heart transplantation? *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2012;144:584-603; discussion 597-8.
4. MAZZUCOTELLI JP, LEPRINCE P, LITZLER PY *et al.* Results of mechanical circulatory support in France. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery, 2011;40:e112-117.
5. ALLEN JG, WEISS ES, SCHAFER JM *et al.* Quality of life and functional status in patients surviving 12 months after left ventricular assist device implantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation*: the official publication of the International Society for Heart Transplantation, 2010;29:278-285.
6. HEILMANN C, GEISEN U, BEYERSDORF F *et al.* Acquired Von Willebrand syndrome is an early-onset problem in ventricular assist device patients. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery, 2011;40:1328-1333; discussion 233.
7. DESRIAC V, ROUAULT P, LELONG B *et al.* The role of the mechanical circulatory support nurse coordinator. *Soins*; la revue de référence infirmière, 2013;46-49.

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

#### Nouvelles études rivaroxaban

Les résultats de deux études en vie réelle, l'étude XANTUS et une étude de tolérance post-AMM (*Post-marketing safety study, PMSS*), viennent d'être présentées au congrès de l'ESC à Londres :

>>> XANTUS est une étude observationnelle internationale, prospective, à un bras, mise en place afin d'évaluer la tolérance et l'efficacité du rivaroxaban pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux chez 6784 patients présentant une FA non valvulaire et suivis dans 311 centres en Europe, au Canada et en Israël dans le cadre de la pratique clinique courante. Toutes les décisions thérapeutiques et posologiques étaient à la discrétion des médecins traitants, et les patients ont été suivis jusqu'à 1 an ou jusqu'à 30 jours après l'arrêt prématuré du traitement. À la fin de la période d'observation, 96,1 % des patients n'avaient pas présenté d'événement hémorragique majeur sous traitement, de décès toutes causes ou d'accident vasculaire cérébral/embolie systémique. Sous traitement, les taux de mortalité toutes causes confondues ont été de 1,9 événement pour 100 patients-année. 75,1 % des patients ont indiqué à leur médecin qu'ils étaient "très satisfaits" ou "satisfaits" de leur traitement.

>>> L'étude PMSS est également une étude observationnelle en cours aux États-Unis, rétrospective, afin d'évaluer sur 5 ans les saignements majeurs, les facteurs de risque associés et les résultats cliniques liés aux saignements chez des patients présentant une FA non valvulaire traités par rivaroxaban.

J.N.

D'après une conférence de presse des laboratoires Bayer HealthCare

# TDM et IRM du péricarde

**RÉSUMÉ :** L'échographie demeure la technique de première intention pour explorer le péricarde. Mais avec leurs progrès techniques respectifs, TDM et IRM fournissent aujourd'hui des compléments morphologiques et fonctionnels précieux.

La TDM objective parfaitement les calcifications péricardiques. Elle est également intéressante pour évaluer les pathologies associées extracardiaques et préciser le planning préopératoire.

L'IRM est très contributive par son potentiel en caractérisation tissulaire ainsi que par son analyse du retentissement des pathologies péricardiques sur les performances cardiaques.

La contribution de la TDM et de l'IRM est ainsi appréciable pour des diagnostics complexes ou de pathologies associées pour le bilan de certains épanchements péricardiques, de masses ou pseudo-masses péricardiques, des anomalies constitutionnels, des péricardites chroniques, permettant surtout de mieux distinguer péricardite chronique constrictive et cardiomyopathie restrictive.



→ **L. CASSAGNES,**  
**O. EL HELWEH,**  
**A. PETERMANN,**  
**M.-A. VAZ TOURET,**  
**P. CHABROT, L. BOYER**  
ISIT UMR 6284 CNRS  
Université d'Auvergne Clermont 1  
Service de Radiologie, CHU Montpied,  
CLERMONT-FERRAND.

L'échographie transthoracique constitue la technique d'imagerie de première intention pour explorer le péricarde, tant sur le plan structural que pour son évaluation physiologique. Il est apparu néanmoins opportun à l'*American Society of Echocardiography* d'émettre en 2013 des recommandations concernant la stratégie en imagerie pour explorer le péricarde. Ces recommandations ont été endossées par les *Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* et *Society of Cardiovascular Computed Tomography* [1].

Quels sont aujourd'hui, à la lumière de ces recommandations, les avantages, les limites et les indications respectives de la TDM et de l'IRM, en complément de l'échographie pour explorer le péricarde? (*tableaux I et II*)

## Bases techniques

### 1. TDM

L'exploration du péricarde se conçoit en exploitant des images produites par une TDM multidétecteurs, au cours d'acqui-

Péricarde : TDM et IRM			
	Écho	TDM	IRM
Épaisseur	+	+++	+++
Calcifications	++	+++	-
Inflammation	+	++	+++
Adhésion des feuillets	++	+	+++
Détection d'épanchement	+/+++	+++	+++
Caractérisation d'épanchement	+	++	++
Masses	+	+/+++	++/+++

TABLEAU I : Morphologie. D'après Bogaert [2].

# REVUES GÉNÉRALES

## Imagerie

	Écho	TDM	IRM
Morphologie cardiaque	++	++	+++
Fonction systolique	++	++	+++
Fonction diastolique	+++	-	++
Mouvement du septum	+++	±	+++

TABLEAU II : Fonction. D'après Bogaert [2].

sitions volumétriques de haute résolution, synchronisées à l'ECG.

Les principales limites de la technique sont, à côté des inconvénients classiques : utilisation de rayons X et de produits de contraste iodés, la nécessité pour obtenir une qualité d'images suffisante que les patients puissent tenir l'apnée, qu'ils soient hémodynamiquement stables et présentent un rythme cardiaque assez régulier (rythme instable et tachycardie sont en particulier des limites pour les séquences en acquisition prospectivement synchronisées).

Une évaluation fonctionnelle par TDM n'est enfin possible que sur des séquences rétrospectivement synchronisées, signifiant une dose de RX plus importante et une résolution temporelle sous-optimale.

### 2. Le choix du protocole technique en IRM est subordonné aux renseignements attendus [2]

- L'étude morphologique du cœur, du médiastin et du péricarde s'effectue en pondération T1 (plans orthogonaux) et en ciné-IRM.
- Feuilletés péricardiques et caractérisation d'un épanchement liquidien : pondérations T2, T1 sans puis après injection de contraste (passages précoce et tardif), ciné-IRM.
- Mobilité et indépendance des feuilletés péricardiques : ciné-IRM, *tagging*.
- Fonction cardiaque systolique : ciné-IRM.

- Fonction cardiaque diastolique : contraste de phase avec étude valvulaire mitrale.

- Couplage ventriculaire : ciné-IRM en temps réel, contraste de phase.

Enfin, l'évaluation du péricarde doit être souvent complétée par des séquences explorant ischémie myocardique, pathologie infiltrative et de surcharge, épanchements pleuraux et ascite, veines caves.

Il s'agit d'un examen long, coûteux dans le système de santé français, comportant des contre-indications classiques (corps étranger, *pacemaker*), alors que même quand les *pacemakers* les plus récents sont MR-compatibles ils perturbent la qualité de l'exploration. L'exploration du poumon et des calcifications est très imparfaite et, comme en TDM, une hémodynamique et un rythme cardiaque stables comme l'aptitude à l'apnée sont nécessaires. L'utilisation des produits de contraste à base de gadolinium soulève des réserves en cas d'insuffisance rénale avancée.

### Situations et stratégies

#### 1. Kystes péricardiques et diverticules

Qu'il s'agisse de kystes uniloculaires (70 % dans l'angle cardiophrénique droit) ou de diverticules communicants changeant de taille avec la position, ces anomalies congénitales sont rares. TDM et/ou IRM devraient être pratiqués pour une meilleure évaluation [1] permettant le diagnostic positif

et l'analyse anatomique des rapports entre kystes/poumon/diaphragme/myocarde.

#### 2. Les agénésies du péricarde

Plus fréquemment partielles et du côté gauche, elles sont extrêmement rares et souvent asymptomatiques ; mais elles exposent toutefois aux risques de hernie cardiaque et de collapsus. Selon Klein *et al.* [1], "TDM et IRM peuvent être utilisés pour les identifier". Avec un avantage pour l'IRM, permettant une analyse dynamique de la contraction myocardique en cas de hernie.

#### 3. Épanchements péricardiques :

##### ● L'imagerie a ici pour objectifs :

- de détecter un épanchement liquidien et son importance ;
- de caractériser la nature du liquide (transsudat *versus* exsudat) ;
- de le distinguer d'une inflammation péricardique sèche ;
- de déterminer son retentissement hémodynamique cardiaque ;
- éventuellement de guider une évacuation/drainage.

- TDM et IRM sont plus sensibles que l'échographie pour détecter la présence et la distribution de fluide intrapéricardique.

- Des valeurs d'atténuation supérieures à celles de l'eau en TDM peuvent être dues à un hémopéricarde, une péricardite maligne, un exsudat purulent, ou dans un contexte d'hypothyroïdie.

- Un épanchement de densité TDM négative plaide en faveur d'un chylo-péricarde. Les transsudats apparaissent en IRM en bas signal T1 et fort signal T2, alors que les exsudats sont typiquement en fort signal T1 et bas signal T2 (contenu protéique et cellulaire). Un épanchement en fort signal T1 et inhomogène en ciné-IRM plaide en faveur d'un hémopéricarde.

- Une distinction plus fine de l'épaisseur du péricarde et de sa composition permet de différencier un simple épanchement péricardique d'un épanchement inflammatoire ou malin, en analysant notamment la présence d'un rehaussement significatif plus ou moins nodulaire après injection.

- Tamponnade: ce diagnostic clinique est confirmé par l'échographie. TDM et/ou IRM peuvent trouver leur intérêt pour le distinguer d'une péricardite constrictive liquidienne, à la recherche d'arguments en faveur d'une constriction survenant après péricardosynthèse ou dans le cadre d'épanchements organisés.

Les recommandations [1] stipulent que: TDM et/ou IRM devront être pratiqués en cas d'épanchement péricardique complexe nécessitant un drainage, quand un hémopéricarde ou un caillottage sont suspectés, pour évaluer un épanchement péricardique au cours d'un état néoplasique ou inflammatoire et dans le bilan d'une tamponnade survenant en post-opératoire ou post-procédure.

#### 4. Péricardites inflammatoires

Qu'elles soient sèches ou liquidiennes, la TDM et l'IRM peuvent contribuer:

- à identifier une péricardite aiguë devant un tableau de douleur thoracique atypique, contribuant au diagnostic différentiel avec ischémie myocardique, dissection aortique et embolie pulmonaire (TDM);
- à préciser l'association à une péricardite inflammatoire d'une myocardite (myopéricardite ou périmyocardite): l'IRM est en effet aujourd'hui la technique de référence pour le diagnostic et le suivi des myopéricardites.

Les recommandations [1] font proposer TDM et IRM dans le cadre des péricardites aiguës et récurrentes en cas de tableaux cliniques complexes:

- échographie cardiaque non conclusive,

- tableau clinique atypique,
- pas de réponse rapide aux anti-inflammatoires,
- suspicion de péricardite constrictive, traumatisme associé,
- péricardite survenant au cours d'un infarctus du myocarde, d'une pathologie tumorale, d'une infection pulmonaire, ou d'une pancréatite.

#### 5. Péricardite constrictive

L'imagerie a pour objectif, dans ce contexte, d'évaluer la morphologie du cœur et du péricarde et les conséquences fonctionnelles hémodynamiques afin:

- d'exclure les autres causes d'insuffisance cardiaque droite,
- d'écarter devant la suspicion de constriction une cardiomyopathie restrictive.
- de contribuer à la détermination du traitement optimal.

Typiquement, on a affaire à un péricarde globalement épaissi, avec ou sans calcifications, la constriction retentissant sur les cavités cardiaques (tubulées), avec une/des oreillette(s) élargie(s), une dilatation cave et sus-hépatique, des épanchements pleuraux et une ascite. Mais des formes moins typiques sont possibles: péricardite constrictive avec effusion associant des symptômes de tamponnade et de constriction, formes localisées, formes occultes.

La TDM a pour avantage d'objectiver clairement les calcifications et un épaississement typiquement généralisé, plus prononcé autour du cœur droit et souvent irrégulier. Mais cet épaississement n'est pas obligatoire, et on peut même observer en cas d'insuffisance rénale terminale un amincissement du péricarde. Une prise de contraste du péricarde est très suggestive d'inflammation résiduelle, qui répondrait bien aux anti-inflammatoires, alors qu'en phase tardive on n'observe pas de rehaussement. La TDM, de par son approche morphologique, est devenue précieuse dans les

bilans préchirurgicaux pour la stratification du risque.

Épaississement et rehaussement sont par ailleurs parfaitement analysés en IRM; cette technique offre en outre une évaluation fonctionnelle, permettant d'analyser les effets de la respiration sur le remplissage cardiaque, avec notamment ici l'intérêt des images en temps réel en respiration libre. On retrouve ainsi le septum faseillant ou inversé, similaire à la sémiologie échographique.

Le *tagging* permet d'analyser correctement la fibrose péricardique et son extension au myocarde, alors que l'imagerie de phase permet d'analyser la valve tricuspide, le flux dans la veine cave et les variations du remplissage ventriculaire en fonction de la respiration (contribuant au diagnostic différentiel avec les cardiomyopathies restrictives). Si bien que les recommandations [1] stipulent que:

- TDM et/ou IRM constituent des techniques complémentaires de l'échographie pour confirmer la péricardite constrictive, au moindre doute en échographie. Ces techniques fournissent une évaluation plus fiable de l'épaississement du péricarde, de sa caractérisation tissulaire (T2 STIR: œdème; rehaussement tardif: inflammation);
- la TDM peut être utilisée pour le planning préopératoire afin d'évaluer le degré de calcification et la proximité des structures vasculaires critiques chez les patients qui ont déjà été opérés.

#### 6. Pathologie tumorale

TDM et IRM doivent compléter le bilan échographique, pour une meilleure caractérisation tissulaire d'une masse cardiaque, et la détection de métastases si une malignité est suspectée [1]. Ils peuvent apporter des arguments en faveur d'un envahissement direct (cancer bronchique...) veineux (tumeur du rein, hépatocarcinome), ou hématologique (mélanome, lymphome, cancer

## REVUES GÉNÉRALES

### Imagerie

#### POINTS FORTS

- ↳ TDM et IRM prennent place en complément de l'échographie transthoracique pour explorer épanchements péricardiques, péricardite chronique, pathologie tumorale et anomalies constitutionnelles du péricarde.
- ↳ La TDM est précieuse pour évaluer les pathologies associées et extracardiaques, les calcifications péricardiques et pour le planning préopératoire.
- ↳ L'IRM est très contributive par son potentiel en caractérisation tissulaire, son évaluation de l'inflammation et son analyse du retentissement des pathologies du péricarde sur les performances cardiaques.
- ↳ TDM et IRM permettent de mieux distinguer péricardite chronique constrictive et cardiomyopathie restrictive.

du sein) en objectivant une interruption focalisée des tuniques péricardiques, à partir du cœur ou à partir du médiastin. Le ciné-IRM permet d'affirmer un envahissement associé du myocarde.

Ces techniques peuvent aussi apporter des arguments en faveur de l'identification de pseudo-masses, qu'il s'agisse d'hématomes du péricarde, de corps étrangers ou de la nécrose de graisse péricardique, se présentant habituellement comme une douleur thoracique soudaine et réalisant typiquement en TDM une lésion hypodense entourée par une majoration de densité de la graisse médiastinale antérieure paracardiaque [3].

Mais, au total, si l'association d'une masse à un épanchement péricardique d'importance variable, plus ou moins hémattique, sera éclairée par une TDM et une IRM qui permettent de les décrire précisément ainsi que leurs rapports et l'évaluation éventuelle d'une complication, une biopsie demeure nécessaire dans la plupart des cas pour établir un diagnostic définitif.

#### Conclusion

L'échographie reste la technique de première intention pour explorer structure et physiologie du péricarde.

La TDM a pour avantage une évaluation des pathologies associées cardiaques et extracardiaques, l'évaluation des calcifications et le bilan préopératoire, alors que l'IRM est intéressante par sa caractérisation tissulaire, l'évaluation de l'inflammation et l'appréciation des effets du péricarde sur les performances cardiaques.

Aussi, devant des diagnostics complexes ou des pathologies associées, le bilan de masses et pseudo-masses, la détermination du traitement optimal d'une péricardite constrictive, TDM et IRM sont souvent nécessaires pour déterminer la conduite à tenir.

#### Bibliographie

1. KLEIN AL *et al.* Am Soc of Echocardiography clinical recommendation for multimodality Cardiovascular imaging of patient, with pericardial diseases endorsed by SCVMR and SCVCT. *J Am Soc Echocardiogr*, 2013;26:965-2012.
2. BOGAERT J, FRANCONI M. Pericardial diseases: value of CT and MR imaging. *Radiology*, 2013;267:340-356.
3. PINEDA V *et al.* Epipericardial fat necrosis: Radiologic diagnosis and follow-up. *AJR*, 2005;185:1234-1236.

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

# www.realites-cardiologiques.com

The screenshot shows the homepage of the website **réalités CARDIOLOGIQUES**. At the top, there is a navigation bar with links for "Se connecter" and "S'inscrire", social media icons, and a search bar. Below the header is a main menu with categories: ACCUEIL, DOSSIERS, ARTICLES, FORMATION, CONGRÈS, PASSERELLES, PATRIMOINE, and HISTOIRE ET PHILO. The main content area features several featured articles and courses:

- COURS : IMAGERIE ET CARDIOMYOPATHIE DE TAKO-TSUBO** (29 AVRIL 2015): Cours théorique : Imagerie et cardiomyopathie de Tako-Tsubo. Includes an image of a heart with a purple area.
- REVUES GÉNÉRALES**:
  - Nouvelles techniques d'imagerie dans l'évaluation du ventricule droit (with heart image).
  - Paramètres échographiques à ne pas oublier en cas d'insuffisance cardiaque chronique (with heart image).
  - Tachycardies sinusales inappropriées (with ECG image).
- BILLET DU MOIS**:
  - 27 MAI 2015: Le sirop de maïs, et si...
  - 23 AVRIL 2015: La Commission de la transparence: entre science, droit et représentation sociale (with image of a building).
  - 10 FÉVRIER 2015: Des raisons d'être optimiste (with image of a person).
  - 18 JANVIER 2015: Les anticoagulants directs dans la...
- COURS Imagerie et cardiomyopathie de Tako-Tsubo** (with heart image).
- ARCHIVES NUMÉROS** (with image of a magazine).

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

JANUMET est indiqué en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique pour améliorer le contrôle de la glycémie des patients adultes diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par la dose maximale tolérée de metformine seule (indication remboursée).

En cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiant, si l'écart à l'objectif est inférieur à 1 % d'HbA1c, l'association metformine + inhibiteur DPP4 peut être proposée si la survenue d'hypoglycémie ou la prise de poids sont préoccupantes (Recommandations HAS Diabète Janvier 2013).

Efficacité  
Preuves\*  
Expérience



Illustration schématique et pas nécessairement représentative des effets cliniques

HbA1c

Janumet®  
(sitagliptine/metformine, MSD)

La poursuite et le renforcement des mesures hygiéno-diététiques et la prise en charge des autres facteurs de risque cardiovasculaire sont la première stratégie à mettre en œuvre chez le patient diabétique.

**INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :** Chez les patients adultes diabétiques de type 2, JANUMET® est indiqué pour améliorer le contrôle de la glycémie, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique : • chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée ou chez les patients déjà traités par l'association sitagliptine/metformine. En cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiant, si l'écart à l'objectif est inférieur à 1 % d'HbA1c, l'association metformine + inhibiteurs de la DPP-4 peut être proposée si la survenue d'hypoglycémies ou la prise de poids sont préoccupantes. (Recommandation 18a HAS Diabète) • en association à un sulfamide hypoglycémiant (trithérapie) lorsque les doses maximales tolérées de metformine et de sulfamide ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une bithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant et si l'écart à l'objectif est inférieur à 1 % d'HbA1c, l'association metformine + sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs de la DPP-4 peut être proposée. (Recommandation 21a HAS Diabète) • en addition à l'insuline (trithérapie) lorsque l'insuline et la metformine, seules, à doses stables, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

**POSOLOGIE :** JANUMET® doit être pris 2 fois par jour au cours des repas. La dose maximale quotidienne recommandée de sitagliptine est de 100 mg. La dose de metformine restera celle déjà prise par le patient. Lorsque JANUMET® est utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant, ou à l'insuline, envisager une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline pour réduire le risque d'hypoglycémie. JANUMET® doit être administré avec prudence chez les patients âgés de plus de 75 ans et avec surveillance de la fonction rénale. Tous les patients doivent suivre un régime alimentaire adapté. **CONTRE-INDICATIONS :** JANUMET® est contre-indiqué • chez les patients avec hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients • acidocétose diabétique, pré-coma diabétique • insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance créatinine < 60 ml/min) • affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale (déshydratation, infection grave, choc, administration intravasculaire de produits de contraste iodés) • maladies aiguës ou chroniques pouvant provoquer une hypoxie tissulaire (insuffisance cardiaque ou respiratoire, IDM récent, choc) • insuffisance hépatique • intoxication éthylique aiguë, alcoolisme • allaitement. **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :** • JANUMET® ne doit pas être utilisé chez les diabétiques de type 1, pour le traitement de l'acidocétose diabétique, chez l'enfant de moins de 18 ans, en cas de grossesse ou d'allaitement. Si une patiente envisage une grossesse ou découvre qu'elle est enceinte, il convient d'arrêter le traitement par JANUMET® et d'effectuer le relais par l'insuline le plus tôt possible. • L'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 a été associée à un risque de survenue de pancréatite aiguë.

De très rares cas de pancréatite nécrosante ou hémorragique et/ou de décès ont été également rapportés. Les patients doivent être informés du symptôme caractéristique d'une pancréatite aiguë : douleur abdominale intense et persistante. En cas de suspicion, JANUMET® doit être arrêté ainsi que les autres médicaments suspects. Si la pancréatite aiguë est confirmée, JANUMET® ne doit pas être réintroduit. A utiliser avec prudence chez les patients ayant des antécédents de pancréatite. • Lorsque JANUMET® est utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une réduction de la posologie de ces derniers peut s'avérer nécessaire pour réduire le risque d'hypoglycémie. • Contrôler la créatininémie au moins 1 fois par an si la fonction rénale est normale et au moins 2 à 4 fois par an si la créatininémie est supérieure ou égale à la limite supérieure de la normale, et chez les sujets âgés. Prudence quand la fonction rénale est susceptible d'être altérée (instauration d'un antihypertenseur, diurétique, ANS). • L'acidose lactique est une complication métabolique très rare mais grave qui peut survenir en cas d'accumulation de la metformine. L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidose, des douleurs abdominales et une hypothermie suivie d'un coma. Devant toute suspicion d'acidose métabolique, le traitement doit être arrêté et le patient doit être hospitalisé d'urgence. Les facteurs de risque tels que l'insuffisance rénale, le jeûne prolongé, la consommation excessive d'alcool, la cétose, un diabète mal équilibré, l'insuffisance hépatique et toute affection associée à une hypoxie, doivent être évalués. • Des cas graves de réactions d'hypersensibilité ont été rapportés. Ces réactions incluent anaphylaxie, angio-œdème et lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson. Elles sont apparues dans les 3 premiers mois, certains cas après la 1<sup>ère</sup> prise. Si une telle réaction est suspectée, arrêter JANUMET®.

• En cas d'administration intravasculaire de produits de contraste iodés lors des examens radiologiques, JANUMET® doit être arrêté avant ou au moment de l'examen et n'être réintroduit qu'après un délai de 48 heures, et seulement après s'être assuré que la fonction rénale est normale. • En cas d'intervention chirurgicale programmée avec anesthésie générale, spinale ou épidurale, JANUMET® doit être interrompu 48 heures avant et le traitement ne sera habituellement repris que 48 heures au moins après l'intervention, et seulement après s'être assuré que la fonction rénale est normale. • En cas de modification de l'état clinique chez les patients dont le diabète de type 2 était préalablement équilibré, rechercher immédiatement des signes d'acidocétose ou d'acidose lactique. En cas de survenue d'une forme quelconque d'acidose, JANUMET® doit être arrêté immédiatement et d'autres mesures correctives appropriées doivent être mises en place. **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :** • Chez les patients à risque de toxicité de la digoxine : une surveillance doit être effectuée en cas d'association de JANUMET® et digoxine. • Interaction avec les glucocorticoïdes, beta-2 agonistes et diurétiques : informer les patients du risque d'hyperglycémie et contrôler plus fréquemment la glycémie; si nécessaire adapter la posologie du traitement antidiabétique. • Interactions avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) : les IEC peuvent provoquer une baisse de la glycémie. Si nécessaire, adapter la posologie de l'antihyperglycémiant pendant le traitement par l'IEC et après son arrêt. • Médicaments cationiques éliminés par sécrétion tubulaire rénale : surveiller étroitement le contrôle glycémique et adapter la dose ; si nécessaire envisager la modification du traitement antidiabétique. • Risque d'acidose lactique majoré en cas d'intoxication éthylique aiguë : la consommation d'alcool et de médicaments contenant de l'alcool doit être évitée. **EFFETS INDÉSIRABLES (EI) :** • *El fréquents :* hypoglycémie, nausées, flatulence, vomissements, constipation (en cas de co-administration avec un sulfamide hypoglycémiant), goût métallique (rapporté avec la metformine) ; infections des voies respiratoires et rhinopharyngites (rapportées avec la sitagliptine) • *El très fréquents :* hypoglycémie (en cas de co-administration avec un sulfamide hypoglycémiant ou l'insuline), El gastro-intestinaux rapportés avec la metformine • *El graves ou potentiellement graves* (fréquence indéterminée) : pancréatite aiguë, pancréatite hémorragique et nécrosante fatale et non fatale, réactions d'hypersensibilité incluant des réponses anaphylactiques, maladie interstitielle pulmonaire, angio-œdème, éruption cutanée, urticaire, vascularite cutanée, lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson, altération de la fonction rénale, insuffisance rénale aiguë, pemphigose bulleuse, arthropathie. • *Autres EI :* céphalées, somnolence, diarrhées, douleur abdominale haute, étourdissements, acidose lactique, troubles de la fonction hépatique, hépatite, arthralgie, myalgie, arthrose, douleurs des extrémités, douleur dorsale, prurit, bouche sèche (en cas de co-administration avec l'insuline).

• En cas d'administration intravasculaire de produits de contraste iodés lors des examens radiologiques, JANUMET® doit être arrêté avant ou au moment de l'examen et n'être réintroduit qu'après un délai de 48 heures, et seulement après s'être assuré que la fonction rénale est normale. • En cas d'intervention chirurgicale programmée avec anesthésie générale, spinale ou épidurale, JANUMET® doit être interrompu 48 heures avant et le traitement ne sera habituellement repris que 48 heures au moins après l'intervention, et seulement après s'être assuré que la fonction rénale est normale. • En cas de modification de l'état clinique chez les patients dont le diabète de type 2 était préalablement équilibré, rechercher immédiatement des signes d'acidocétose ou d'acidose lactique. En cas de survenue d'une forme quelconque d'acidose, JANUMET® doit être arrêté immédiatement et d'autres mesures correctives appropriées doivent être mises en place. **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :** • Chez les patients à risque de toxicité de la digoxine : une surveillance doit être effectuée en cas d'association de JANUMET® et digoxine. • Interaction avec les glucocorticoïdes, beta-2 agonistes et diurétiques : informer les patients du risque d'hyperglycémie et contrôler plus fréquemment la glycémie; si nécessaire adapter la posologie du traitement antidiabétique. • Interactions avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) : les IEC peuvent provoquer une baisse de la glycémie. Si nécessaire, adapter la posologie de l'antihyperglycémiant pendant le traitement par l'IEC et après son arrêt. • Médicaments cationiques éliminés par sécrétion tubulaire rénale : surveiller étroitement le contrôle glycémique et adapter la dose ; si nécessaire envisager la modification du traitement antidiabétique. • Risque d'acidose lactique majoré en cas d'intoxication éthylique aiguë : la consommation d'alcool et de médicaments contenant de l'alcool doit être évitée. **EFFETS INDÉSIRABLES (EI) :** • *El fréquents :* hypoglycémie, nausées, flatulence, vomissements, constipation (en cas de co-administration avec un sulfamide hypoglycémiant), goût métallique (rapporté avec la metformine) ; infections des voies respiratoires et rhinopharyngites (rapportées avec la sitagliptine) • *El très fréquents :* hypoglycémie (en cas de co-administration avec un sulfamide hypoglycémiant ou l'insuline), El gastro-intestinaux rapportés avec la metformine • *El graves ou potentiellement graves* (fréquence indéterminée) : pancréatite aiguë, pancréatite hémorragique et nécrosante fatale et non fatale, réactions d'hypersensibilité incluant des réponses anaphylactiques, maladie interstitielle pulmonaire, angio-œdème, éruption cutanée, urticaire, vascularite cutanée, lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson, altération de la fonction rénale, insuffisance rénale aiguë, pemphigose bulleuse, arthropathie. • *Autres EI :* céphalées, somnolence, diarrhées, douleur abdominale haute, étourdissements, acidose lactique, troubles de la fonction hépatique, hépatite, arthralgie, myalgie, arthrose, douleurs des extrémités, douleur dorsale, prurit, bouche sèche (en cas de co-administration avec l'insuline).

• Les symptômes gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et perte d'appétit apparaissent le plus souvent en début de traitement et régressent spontanément dans la plupart des cas.

\* Dans le cadre des indications validées par l'AMM.

Avant de prescrire, pour des informations complètes, consulter le RCP disponible sur le site [www.medicaments.gouv.fr](http://www.medicaments.gouv.fr), en particulier pour toutes les contre-indications, les mises en garde, les précautions d'emploi, les interactions, les effets indésirables, et les conditions de remboursement.



1 comprimé  
2 fois/jour  
au cours des  
repas

