

réalités

→ Mensuel # 322 • Novembre 2016

CARDIOLOGIQUES

L'ANNÉE
CARDIOLOGIQUE



QUOI DE NEUF
EN 2016 ?



NOUVEAU

Entresto™ sacubitril/valsartan

24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg, 97 mg/103 mg
comprimés pelliculés

Entresto™ est indiqué chez les patients adultes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite.⁽¹⁾

Entresto™ peut être proposé aux patients avec insuffisance cardiaque de classe II ou III selon la classification de la NYHA avec une FEVG \leq 35 %, qui restent symptomatiques malgré un traitement par IEC ou sartan et nécessitent une modification de traitement.⁽²⁾

Entresto™ est non remboursable et non agréé aux collectivités à la date de juillet 2016 (demande d'admission à l'étude). Prise en charge selon les conditions définies à l'article L.162-16-5-2 du Code de la Sécurité Sociale suite à l'ATU de cohorte accordée du 21/04/2015 au 03/01/2016.



Les mentions légales sont disponibles sur le site internet de l'EMA : <http://www.ema.europa.eu>

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

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Entresto™
2. Avis de la commission de transparence Entresto™ 2016

 **NOVARTIS**

L'avenir va encore se faire attendre.

À propos des stents résorbables.

*Dans le domaine des idées, tout dépend de l'enthousiasme.
Dans le monde réel, tout repose sur la persévérance.*
~ Johann Wolfgang von Goethe



→ F. DIÉVERT
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Sur le papier, le stent coronaire résorbable est plein de promesses, une endoprothèse transitoire devant se résorber progressivement et complètement pour que l'artère retrouve sa pleine fonction vasomotrice une fois la sténose coronaire écrasée. Les données de l'évaluation la plus aboutie concernant un des stents résorbables disponibles montrent qu'il y a maintenant plusieurs problèmes qu'il va falloir résoudre avant de disposer, avec l'efficacité et la sécurité suffisantes, d'un tel stent pour la pratique.

Les termes qualifiant les stents résorbables ne sont pas encore parfaitement fixés : "stents" ou "scaffolds", "résorbables", "biorésorbables", "absorbables" ou "bioabsorbables". Par raccourci, dans ce texte, c'est le terme de "stent résorbable" qui est utilisé.

[L'histoire en marche

La première angioplastie coronaire chez l'homme a eu lieu le 16 septembre 1977. Cette technique, quand elle est effectuée au ballonnet seul, expose à plusieurs complications, dont le risque d'occlusion aiguë de l'artère (notamment par dissection) et celui plus tardif de resténose. Cette dernière a plusieurs causes "mécaniques", notamment un retour élastique de la paroi dilatée (*recoil*) puis une hyperplasie intimale, prolifération des cellules de la paroi vasculaire. Aucun traitement pharmacologique n'a démontré qu'il pouvait diminuer de façon fiable ce risque de resténose.

Le développement des stents métalliques, dont la première pose chez l'homme a eu lieu le 28 mars 1986, a permis de prendre en charge, le plus souvent efficacement, le risque d'occlusion aiguë par dissection et de résoudre pour une grande part le problème du retour élastique et, pour partie, le remodelage constrictif. Cependant, le stent exposait à au moins deux complications : la thrombose du site stenté, appelée thrombose du stent, et l'hyperplasie de la paroi. Le début des années 1990 a alors été marqué par deux avancées majeures : la démonstration du

BILLET DU MOIS

bénéfice d'une double antiagrégation plaquettaire pour réduire le risque de thrombose de stent et des essais thérapeutiques contrôlés, les études STRESS et BENESTENT, démontrant que le stent réduisait le risque de resténose de façon significative par rapport à l'angioplastie au ballonnet seul. Ces deux éléments ont contribué à une utilisation large des stents depuis le milieu des années 1990. Toutefois, malgré un moindre taux de resténose qu'avec le ballonnet seul, le taux de resténose sous stent métallique restait de l'ordre de 15 à 20 %.

Plusieurs voies ont alors été explorées pour tenter de diminuer plus encore le taux de resténose. Parmi ces voies, il y a eu une meilleure compréhension des paramètres spécifiques aux stents et corrélés au risque de resténose. Les hypothèses générées ont été validées par des essais cliniques spécifiques montrant que les taux de resténose sont plus faibles sous stents nus à mailles plus fines. Surtout, la conception de stents dits actifs a été le progrès majeur : le stent équipé d'une technique permettant de libérer localement une substance cytotoxique permet de réduire l'hyperplasie intimale et donc la resténose. Le prix à payer a initialement été un risque de thrombose de stent plus élevé qu'avec le stent nu du fait d'une réendothélialisation plus aléatoire du stent actif que du stent nu. Mais la recherche a pris à bras-le-corps ce problème et développé de nouvelles générations de stents actifs (plus grande biocompatibilité des molécules antiprolifératives, mailles du stent plus fines...) pour lesquelles tout démontre que le taux de thrombose de stent n'est pas plus élevé qu'avec les stents nus.

Il persistait néanmoins plusieurs problèmes parmi lesquels : la persistance d'une armature métallique définitive dans la paroi d'une artère qui, de ce fait, perd ses fonctions avec une diminution de sa vasoréactivité, une possibilité d'obstruction d'une branche collatérale par les mailles du stent et des difficultés

à réaliser une éventuelle chirurgie de pontage coronaire.

Nouveaux problèmes, nouvelles hypothèses et nouvelles propositions de solutions : a ainsi émergé l'idée qu'il serait possible de créer des stents résorbables afin de faire disparaître le stent permettant à l'artère de retrouver sa fonction. L'histoire est ici simplifiée sur le plan chronologique car, de fait, la première implantation d'un stent résorbable a eu lieu en 1999 et la première implantation d'un stent actif en mars 2000. Le premier stent résorbable nécessitait toutefois, pour être implanté, d'être chauffé préalablement à 80 °C, ce qui rendait son utilisation complexe. Ce n'est donc que progressivement que cette voie a été évaluée lorsque d'autres types de stents résorbables ont pu être mis au point, tout en prenant du retard par rapport au développement des stents actifs et en imposant donc de prendre en compte les avancées spécifiques aux stents actifs.

En 2016, plusieurs modèles de stents résorbables sont, ou ont été, développés et trois possèdent le marquage CE (stent Igaki-Tamai pour les angioplasties périphériques, stents DESolve et Absorb pour l'angioplastie coronaire). Celui dont le développement clinique est le plus avancé est le stent Absorb, développé par les laboratoires Abbott.

Les études évaluant ces stents sont essentiellement présentées lors des congrès spécifiques de cardiologie interventionnelle (PCR, TCT, SCAI...). Et, l'an dernier, en suivant le TCT (*Transcatheter Cardiovascular Therapeutics*), le message principal entourant le développement de ces stents était en substance : "Ces stents n'apportent pas d'avantage particulier par rapport aux stents actifs dans les études de court-moyen terme (6 mois à 2 ans), mais il est nécessaire d'attendre les résultats d'études de plus long terme (3 à 5 ans), car le bénéfice clinique de la restauration de la fonction endothéliale justifie un plus long recul pour être évalué."

2015-2016 : mauvaises années

Et, du TCT 2015 au TCT 2016, le parcours de l'évaluation du stent Absorb a été plus que contrarié.

Les doutes sur l'efficacité et la sécurité de ces stents sont venus de la publication de plusieurs méta-analyses et de celle des études ABSORB III et ABSORB II avec un suivi de 3 ans. Et, l'ambiance du TCT 2016, qui s'est tenu du 29 octobre au 02 novembre 2016 à Washington, aux États-Unis, peut se résumer comme suit : "On ne s'attendait pas à de telles déconvenues. Il va falloir revoir la copie."

Les lignes qui suivent résument chronologiquement les résultats de quelques méta-analyses sélectionnées parmi celles parues :

- en juillet 2015, méta-analyse d'essais contrôlés et de registres portant sur 2 990 patients : pas de bénéfice en termes d'événements cliniques du stent résorbable par rapport aux stents actifs ;
- en février 2016, méta-analyse de 6 essais thérapeutiques contrôlés ayant inclus 2 337 patients traités par un stent résorbable à l'évérolimus et 1 401 patients traités par un stent actif à l'évérolimus : pas de différences entre les groupes sur l'ensemble des critères évalués mais une augmentation significative des thromboses du stent résorbable (OR : 1,99 ; IC 95 % : 1,00-3,98 ; p = 0,05) avec un risque à 30 jours après la pose nettement majoré (OR : 3,11 ; IC 95 % : 1,24-7,82 ; p = 0,02). Par ailleurs, la perte de lumière artérielle au site d'implantation du stent était plus importante sous stent résorbable que sous stent actif (différence pondérée moyenne : 0,08 ; IC 95 % : 0,05-0,12 ; p < 0,0001) ;
- en mars 2016, méta-analyse de 4 essais thérapeutiques contrôlés ayant enrôlé 2 164 patients ayant eu un stent Absorb et 1 225 patients ayant eu un stent actif (Xience cobalt-chrome) avec un suivi d'un an : pas de différence d'effet clinique entre les deux groupes comparés mais une augmentation significative des

infarctus du myocarde dans le territoire de l'artère dilatée en défaveur du stent résorbable (RR: 1,45; IC 95 % : 1,02-2,07; p = 0,04);

– enfin, en octobre 2016, méta-analyse de 6 essais thérapeutiques contrôlés ayant inclus 5 588 patients : sous stent résorbable par rapport aux stents actifs, le risque d'infarctus du myocarde est significativement plus élevé (OR: 1,63; IC 95 % : 1,18-2,25; p < 0,01) de même que l'est le risque de thrombose du stent (OR: 2,10; IC 95 % : 1,13-3,87; p = 0,02).

L'étude ABSORB III a été publiée en novembre 2015 dans le *New England Journal of Medicine*. Elle a inclus 2 008 patients randomisés en 2:1 pour avoir un stent résorbable ou un stent actif (Xience). Avec un suivi moyen d'un an, elle démontre la non-infériorité du stent résorbable par rapport au stent actif mais non la supériorité sur le critère primaire (les événements cliniques en rapport avec une complication dans le territoire de l'artère dilatée). Particularité de l'étude, la marge de non-infériorité a été fixée en valeur absolue et non en valeur relative et était de 4,5 %... ce qui "laisse de la marge" dans une étude où le taux d'événements dans le groupe contrôle a été de 6,1 % et celui dans le groupe évalué de 7,8 %. Par ailleurs, il n'y a pas de différence significative entre les groupes concernant tous les événements cliniques évalués (décès cardiaques, revascularisation du vaisseau cible guidée par l'existence d'une ischémie, IDM [infarctus du myocarde] dans le territoire de l'artère dilatée et thrombose de stent) bien que, pour chacun de ces critères, les taux aient été plus élevés chez les patients ayant eu le stent résorbable.

Fin octobre 2016, les résultats avec un suivi à 3 ans de l'étude ABSORB II ont été présentés concomitamment à leur publication dans le *Lancet*. Or, cette étude comparant le stent résorbable Absorb au stent actif Xience n'a pas démontré que

la vasoréactivité coronaire au site stenté était améliorée à 3 ans sous stent résorbable. Plus encore, elle ne démontre pas que la perte de lumière artérielle sous stent résorbable est non inférieure à celle observée sous stent actif.

En outre, dans cet essai ayant inclus 501 patients (355 ayant eu un stent résorbable et 166 un stent actif), les événements cliniques en rapport avec l'implantation du stent ont été significativement plus fréquents sous stent résorbable que sous stent actif (HR: 2,17; IC 95 % : 1,01-4,70; p = 0,0425) avec une augmentation significative des infarctus dans le territoire de l'artère dilatée (p = 0,0108). Enfin, il y a eu 8 thromboses de stent dans le groupe ayant eu un stent résorbable et aucune dans le groupe avec stent actif.

Ainsi, comme on le voit, le stent résorbable n'apporte pas d'avantage par rapport au stent actif d'au moins deuxième génération, que ce soit sur le plan clinique – avec une forte indication (voire peut-être déjà une démonstration patente) d'une augmentation du risque d'infarctus dans le territoire de l'artère stentée – que sur le plan vasculaire propre (pas d'amélioration de la vasoréactivité coronaire et perte plus importante de lumière artérielle).

L'avenir

Ces données ont plusieurs implications.

>>> La première est que plus de 100 000 patients dans le monde ont eu une implantation d'un stent résorbable: quelle doit être la durée d'une double antiagrégation plaquettaire chez ces patients? Jusqu'à présent il était proposé qu'elle soit d'un an. Mais, si le risque hémorragique n'est pas élevé, les données disponibles pourraient inciter à prolonger ce traitement double au-delà d'un an.

>>> La deuxième est qu'il semble que, chez les patients ayant une bonne apposition du stent résorbable, le risque d'événements cliniques ne soit pas plus élevé que sous stent actif: faudra-t-il donc contrôler systématiquement par une imagerie complémentaire la qualité de l'implantation du stent avant de terminer une procédure comprenant un stent résorbable (avec le surcoût et le risque éventuel engendrés par ces techniques complémentaires)?

>>> La troisième est que, même si les résultats obtenus avec les stents résorbables sont globalement moins bons qu'avec un stent actif, ils restent "défendables". En d'autres termes, ils ne sont surtout pas catastrophiques au point de condamner les stents résorbables. Il est par ailleurs possible que les propriétés de restauration de la fonction vasculaire alléguées pour ces stents ne puissent se manifester que bien après un suivi moyen de 3 ans. Ainsi, les analyses de chacun des problèmes rencontrés avec cette nouvelle technique et surtout celles de leurs déterminants devraient conduire à améliorer progressivement ces stents, comme ce fut le cas pour les stents nus puis pour les stents actifs. Cela pourrait permettre de disposer dans le futur d'un stent résorbable comblant les espoirs suscités.

Quoi qu'il en soit, on aura compris que le présent des stents résorbables est compromis et que leur "avenir radieux" va encore se faire attendre quelques années.

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.

Traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie primaire ou une dyslipidémie mixte et qui ne sont pas contrôlés de façon appropriée par une statine seule ou qui reçoivent déjà une statine et de l'ézétimibe. ¹

Chez les adultes avec hypercholestérolémie non contrôlée par un traitement bien conduit par une statine en monothérapie, l'association à l'ézétimibe peut être proposée sous forme libre ou fixe (LIPTRUZET®). De même, chez les patients recevant déjà de l'atorvastatine et de l'ézétimibe aux mêmes doses, LIPTRUZET® peut être proposé dans le cadre d'une substitution. ²



Liptruzet®

(ézétimibe / atorvastatine)

QUAND IL FAUT ALLER PLUS LOIN CHANGEZ DE DIMENSION

La poursuite et le renforcement des mesures hygiéno-diététiques et la prise en charge des autres facteurs de risque cardiovasculaire (tabac, diabète, obésité, sédentarité...) sont la première stratégie à mettre en œuvre. Informer les patients du risque d'atteinte musculaire et les inciter à signaler sans délai tout symptôme. Doser la CPK avant traitement dans certains cas (cf. Mises en garde du RCP), et pendant, en cas de symptôme ou signe musculaire.

Faire un bilan hépatique avant le traitement et régulièrement par la suite.

Risque de survenue de diabète : une surveillance clinique et biologique est recommandée chez les patients à risque de survenue d'un diabète.



Avant de prescrire, pour des informations complètes, consulter le RCP disponible sur le site <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> mais également en flashant sur le QR Code ci-contre.



COMITÉ D'HONNEUR

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

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J. Amar, Pr P. Amarengo, Pr M.C. Aumont, Pr J.P. Bassand, Pr J.P. Becquemin, Pr A. Benetos, Pr A. Berdeaux, Pr J. Blacher, Pr J.J. Blanc, Pr O. Blétry, Pr M.G. Bousser, Pr E. Bruckert, Pr B. Chamontin, Pr B. Charbonnel, Pr A. Cohen, Pr S. Consoli, Pr Y. Cottin, Pr J.C. Daubert, Pr J. de Leiris, Pr M. de Lorgeril, Pr H. Douard, Pr J.L. Dubois-Randé, Pr H. Eltchaninoff, Pr J.L. Elghozi, Pr J. Ferrières, Pr M. Galinier, Pr J. Garot, Pr P. Gibelin, Pr T. Gillebert, Pr X. Girerd, Pr P. Guéret, Pr P.J. Guillausseau, Pr A. Hagege, Pr T. Hannedouche, Pr O. Hanon, Pr L. Hittinger, Pr B. Jung, Pr Y. Juillière, Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche, Pr A. Leenhardt, Pr J.Y. Le Heuzey, Pr D. Loisançe, Pr J. 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. Foul, Dr D. Himbert, Pr Ph. Hoang The Dan, Pr P. Jourdain, Dr J.M. Juliard, Dr D. Karila-Cohen, Pr J.P. Laissy, Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart, Dr D. Marcadet, Dr P.L. Massoure, Pr J.L. Monin, Dr M.C. Morice, Pr A. Pathak, Dr J.F. Paul, Dr D. Payen, Dr O. Paziand, Dr F. Philippe, Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant, Dr Ph. Ritter, Pr J. Roncalli, Dr C. Scheublé, Dr L. Tafanelli, Dr B. Vaisse, Pr B. Verges

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Genest

CONSEILLER SCIENTIFIQUE

DIRECTEUR DES OPÉRATIONS SPÉCIALES

Dr F. Diévert

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

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

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, A. Le Fur, J. Laurain

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

J. Delorme

IMPRIMERIE

Impression : bialec
23, allée des Grands-Pâquis
54180 Heillecourt
Commission Paritaire : 0117 T 81117
ISSN : 1145-1955
Dépôt légal : 4^e trimestre 2016



Novembre 2016 #322

⇒ L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE QUOI DE NEUF EN 2016 ?

⇒ BILLET DU MOIS

3 L'avenir va encore se faire attendre.
À propos des stents résorbables.
F. Diévert

⇒ L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

9 Quoi de neuf dans les syndromes
coronaires aigus ?
O. Barthélémy

18 Quoi de neuf dans l'angor stable ?
H. Douard

25 Quoi de neuf en hypertension ?
X. Girerd

30 Quoi de neuf en insuffisance
cardiaque ?
M. Galinier, O. Lairez, P. Fournier,
E. Cariou, C. Delmas, C. Biendel-
Picquet, J. Roncalli

39 Quoi de neuf en rythmologie et
stimulation ?
F. Extramiana

48 Quoi de neuf en valvulopathies ?
H. Eltchaninoff, N. Bettinger,
E. Durand, Ch. Tron, A. Cribier

52 Quoi de neuf en échographie
cardiaque ?
C. Meuleman

58 Quoi de neuf en imagerie par IRM
et scanner ?
J. Garot

Un bulletin d'abonnement est en page 17.

Image de couverture :
© LTDDean/shutterstock.com



MEDA CONNECTS

Portail web pour les professionnels de santé

La plateforme de services à votre service



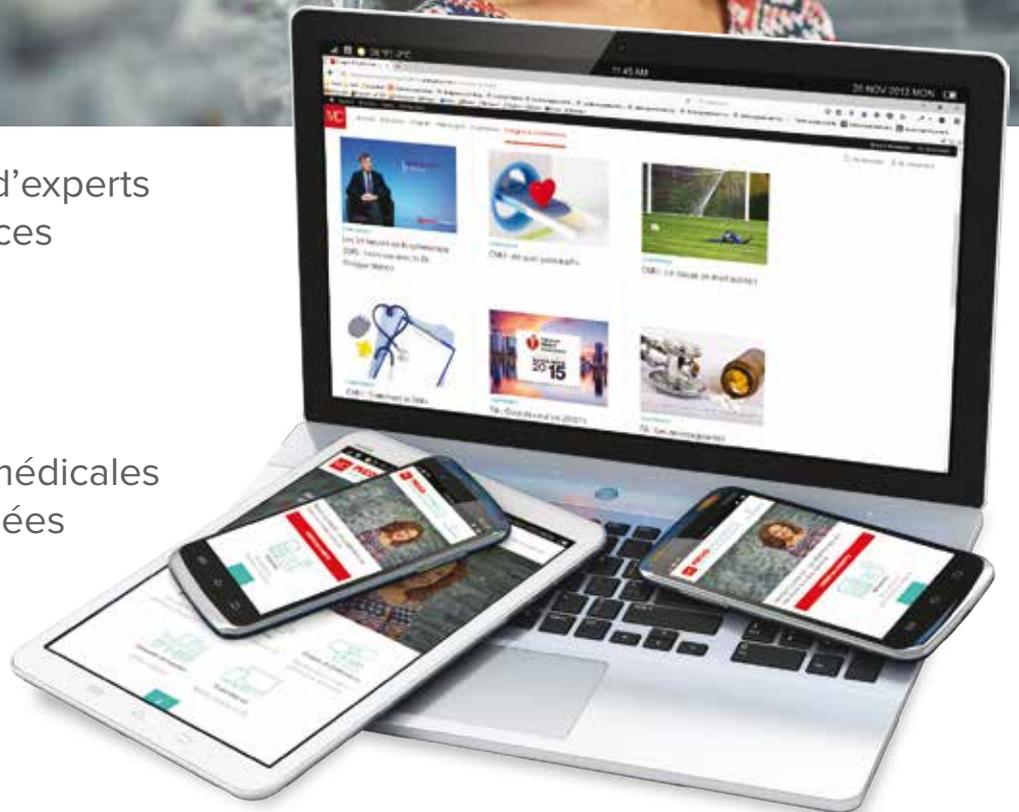
Interviews d'experts
& conférences



Formations
exclusives



Actualités médicales
personnalisées



**INSCRIVEZ-VOUS SUR
www.medaconnects.fr**

Quoi de neuf dans les syndromes coronaires aigus ?



→ **O. BARTHÉLÉMY**
Institut de Cardiologie,
CHU Pitié-Salpêtrière, PARIS.

Cette année a apporté son lot de nouvelles données dans le domaine des syndromes coronaires aigus (SCA) et de l'angioplastie coronaire. Rendez-vous incontournable, l'ESC 2016 (qui s'est déroulé à Rome) a été à nouveau le moment d'échanges scientifiques le plus prolifique de l'année, avec néanmoins beaucoup d'études négatives. Des données à long terme concernant la place de la stratégie invasive dans la prise en charge du SCA, les bénéfices du stent actif dans le traitement des pontages dégénérés, l'évaluation de nouveaux stents/plateformes prometteurs, le coup d'arrêt dans le traitement antithrombotique individualisé *via* le *monitoring* de la fonction plaquettaire, les dernières données sur la durée optimale de double antiagrégation plaquettaire après *stenting*, la comparaison des nouveaux inhibiteurs des P2Y₁₂ et l'évaluation de nouvelles stratégies de revascularisation (guidée par la tomographie par cohérence optique [OCT]) font partie des communications marquantes de cette année 2016.

Résultats à très long terme de l'angioplastie coronaire dans les SCA

De nombreuses études ont évalué le recours à une stratégie invasive rapide (coronarographie ± angioplastie) comparée à un traitement conservateur (traitement médical de première

intention) dans le SCA. Les résultats de certaines d'entre elles ont été communiqués cette année.

>>> En 1999, l'étude FRISC II a été la première étude randomisée à démontrer le bénéfice – en termes de prévention de la mortalité et des infarctus – de la stratégie invasive comparée à la stratégie conservatrice dans le SCA. Dans cette étude, près de 2 500 patients présentant un SCA sans élévation du segment ST (SCA ST-) ont été randomisés ; 2/3 avaient une élévation de la troponine. Il est

intéressant de rappeler que, dans le bras conservateur, ce sont finalement 52 % des patients qui ont bénéficié d'une exploration coronaire et 43 % d'une revascularisation. Les résultats du suivi à 15 ans confirment le bénéfice d'une stratégie invasive sur le long terme [1]. En effet, celle-ci permet de retarder le décès ou la survenue d'un nouvel infarctus de 18 mois (**fig. 1**). C'est particulièrement

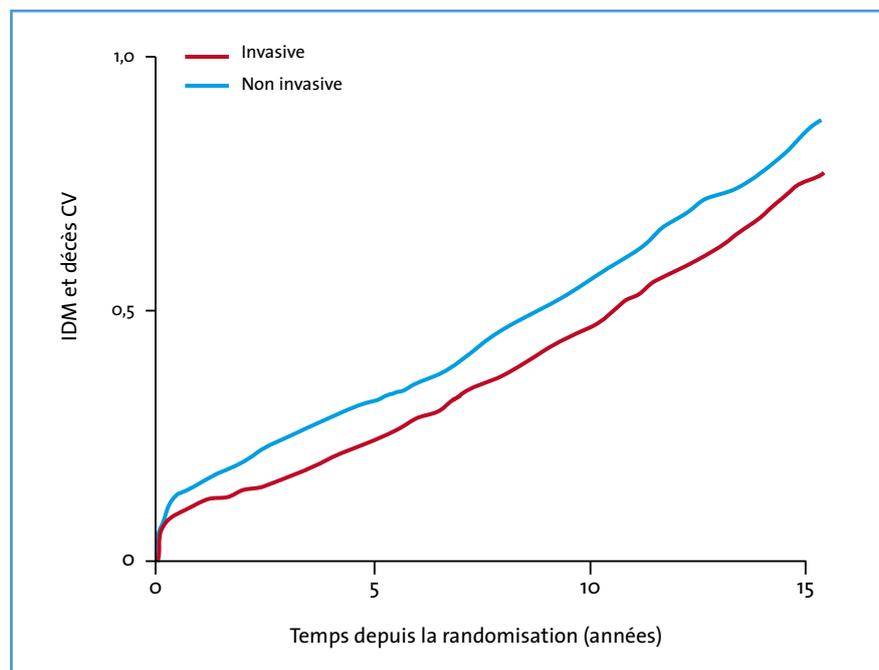


FIG. 1: Résultats à 15 ans de l'étude FRISC II (stratégie invasive versus stratégie conservatrice dans le SCA) sur le critère de jugement (décès ou infarctus). IDM: infarctus du myocarde.

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

vrai pour les non-fumeurs et les SCA avec élévation de la troponine. Cette stratégie retarde également de 37 mois le décès ou une nouvelle hospitalisation pour ischémie. Bien que très probants, ces résultats sont à mettre en perspective au vu des améliorations techniques et pharmacologiques réalisées au cours de ces 15 dernières années, rendant la stratégie de l'époque très suboptimale (traitement antithrombotique suboptimal, stent implanté uniquement chez 2/3 des patients, stent nu exclusivement et recours au pontage pour 1/3 des patients!)

>>> De ce point de vue, l'étude ICTUS est une étude bien plus moderne (90 % de stent, 90 % de ReoPro, > 90 % de statine, utilisation large du clopidogrel). Elle a randomisé 1 200 patients entre une stratégie invasive immédiate *versus* une stratégie sélective. Tous les patients avaient une troponine élevée (critère d'inclusion). Après exclusion des infarctus périprocéduraux, aucune différence n'est observée entre les deux stratégies sur le critère primaire (décès ou infarctus spontané) à 1 an. Les résultats à 10 ans n'objectivent aucune

différence entre les deux stratégies (HR: 1,12; IC 95 % : 0,97-1,46; p = 0,11) sur le critère principal de jugement (**fig. 2**), et ce quel que soit le niveau de risque initial [2]. Après la première année, il n'y a pas plus de nouvelle revascularisation dans le groupe stratégie sélective (HR: 1,25; IC 95 % : 0,70-2,21; p = 0,45). Toutefois, dans cette étude, le nombre de *crossover* est très élevé: en effet, une coronarographie a été réalisée dans 67 % des cas dans le groupe sélectif et la population est à bas risque avec un taux d'événement faible. Mais encore une fois, difficile de dire quels auraient été les résultats de l'étude ICTUS à l'ère de la troponine ultrasensible, des nouveaux inhibiteurs des récepteurs P2Y₁₂ et des stents actifs de nouvelle génération...

Angioplastie des pontages saphènes

L'étude BASKET-SAVAGE est la quatrième étude randomisée évaluant l'efficacité et la sûreté du stent actif (DES) pour l'angioplastie des greffons saphènes dégénérés [3]. Jusque-là, les

résultats des trois études précédentes (RRISC, SOS, ISAR CABG) étaient contradictoires (excès de mortalité avec le DES dans l'étude RRISC) et le suivi limité à 1 an. Un bénéfice en termes de nouvelle revascularisation avait cependant été démontré dans la plus large d'entre elles – ISAR CABG (n = 600) – sans différence en termes de décès et d'infarctus à 12 mois. Certains registres comportant un suivi plus prolongé ont évoqué un phénomène de "rattrapage tardif" avec des courbes d'événements qui se croisent après la première année en défaveur du DES.

Dans l'étude prospective multicentrique BASKET-SAVAGE, 173 patients ont été randomisés entre DES (Taxus) *versus* stent nu (Liberté) pour l'angioplastie de leur pontage saphène dégénéré. L'âge moyen de la population était de 71 ans avec 44 % de diabétiques; 38 % étaient traités pour un SCA. L'ancienneté des pontages était de 13 ans en moyenne. Les angioplasties étaient réalisées dans de bonnes conditions: inhibiteurs des GpIIb/IIIa dans 74 % et protection distale (FilterWire EZ) dans 66 % des cas. Dans cette étude, l'utilisation du stent actif est associée à une diminution significative du taux de MACE à 1 an (2,3 % *versus* 17,9 %; p < 0,001) qui se maintient à 3 ans (12,4 % *versus* 29,8 %; p = 0,0012) (**fig. 3**). Cette différence est essentiellement due à une diminution significative des nouvelles revascularisations (4,5 % *versus* 19,1 %; p < 0,001), avec cependant une tendance pour une réduction du taux d'infarctus non fatal (6,7 % *versus* 15,5 %; p = 0,081). Il n'y a pas de surrisque de mortalité tardive observé avec le DES. Avantage donc confirmé à moyen terme du stent actif (DES de première génération plus ou peu utilisé) dans cette indication devenue une part anecdotique de l'activité des laboratoires de cathétérisme, le recours au pontage tout artériel tendant à se généraliser.

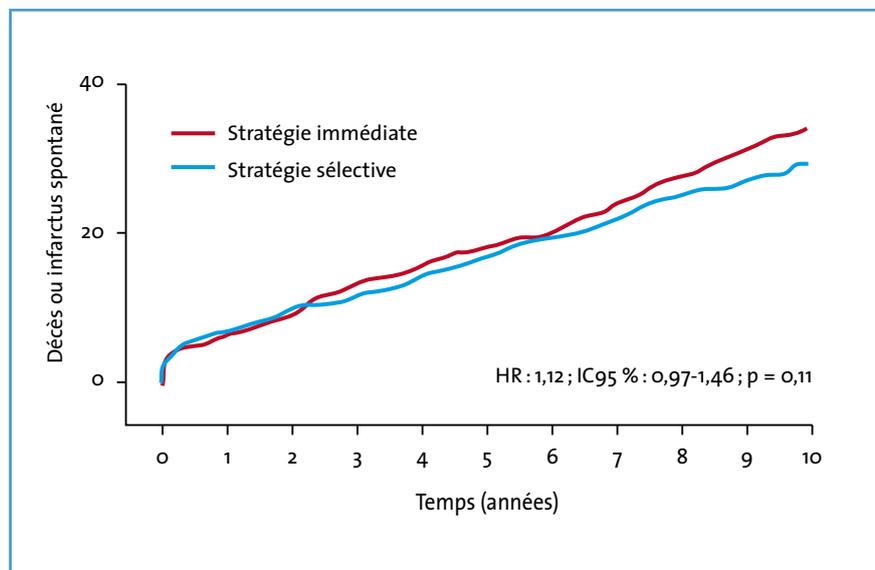


FIG. 2 : Résultats à 10 ans de l'étude ICTUS (stratégie invasive *versus* sélective dans le SCA) sur le critère de jugement (décès ou infarctus spontané).

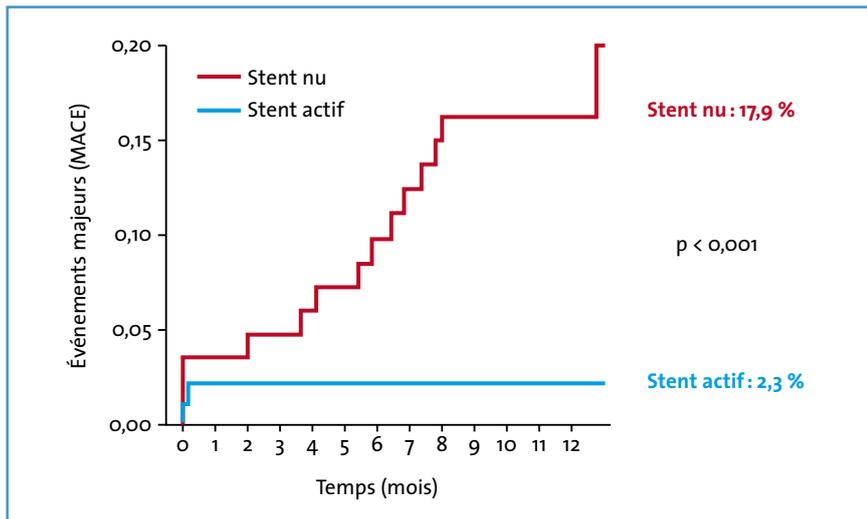


Fig. 3 : Résultats à 3 ans de l'étude BASKET-SAVAGE (DES versus BMS dans les pontages saphènes dégéné-rés) sur le critère principal de jugement (MACE).

Stent : des nouveautés ?

1. Stent actif sans polymère

Un stent actif sans polymère permet d'écourter la durée de la double anti-agrégation plaquettaire (DAP) chez les patients à haut risque de saignement. La durée recommandée de DAP après implantation d'un stent actif est de 6 à 12 mois. Jusqu'à présent, le stent nu était privilégié en cas de surrisque hémorragique afin d'écourter la durée de DAP à 1 mois. L'étude LEADERS FREE a comparé le stent actif sans polymère coâté au

biolimus A9 (DCS) au stent nu avec une durée de DAP de 1 mois dans les deux groupes, chez 2 466 patients âgés de 72 ans en moyenne et à risque élevé de complications hémorragiques (âge > 75, anticoagulant oral, anémie, chirurgie importante dans l'année...) [4]. Le critère de jugement de sécurité associait mortalité d'origine cardiaque, infarctus du myocarde et thrombose de stent. Le critère de jugement d'efficacité était le taux de nouvelle revascularisation de la lésion cible (TLR).

À 1 an, le DCS est plus sûr (9,4 % versus 12,9 % ; $p > 0,001$) et plus efficace (5,1 %

versus 9,8 % ; $p < 0,001$) que le BMS malgré une durée de DAP de 1 mois. C'est également le cas pour les 659 patients inclus pour un SCA (analyse de sous-groupe pré-spécifiée LEADERS FREE ACS) sur le critère de sécurité (9,3 % versus 18,5 % ; $p = 0,001$) et d'efficacité (3,9 % versus 9,0 % ; $p = 0,009$) (fig. 4A et B) [5]. Il s'agit d'une analyse de sous-groupe manquant de puissance. Cependant, les données concernant les stents actifs de seconde génération sont rares sur ce sujet avec une durée de DAP recommandée de 3 à 6 mois. À ce jour, le DCS est le stent ayant le plus de données pour valider son indication dans ce contexte de haut risque hémorragique avec une durée de DAP courte.

2. Prothèse biorésorbable

De nouvelles données sont disponibles concernant le stent biorésorbable. L'étude randomisée ABSORB III (2 008 patients) – ainsi que des méta-analyses récentes – a montré que la prothèse biorésorbable (BVS) était non inférieure au stent actif coâté à l'évérolimus (EES), avec cependant numériquement plus de *Target lesion failure* (mortalité cardiaque, infarctus, nouvelle revascularisation de la lésion cible, [TLF]) et significativement plus de thromboses de stent avec le BVS à 1 an [6]. En analyse de sous-groupe, il semble que le surrisque de thrombose de stent soit essentiellement cantonné aux petites

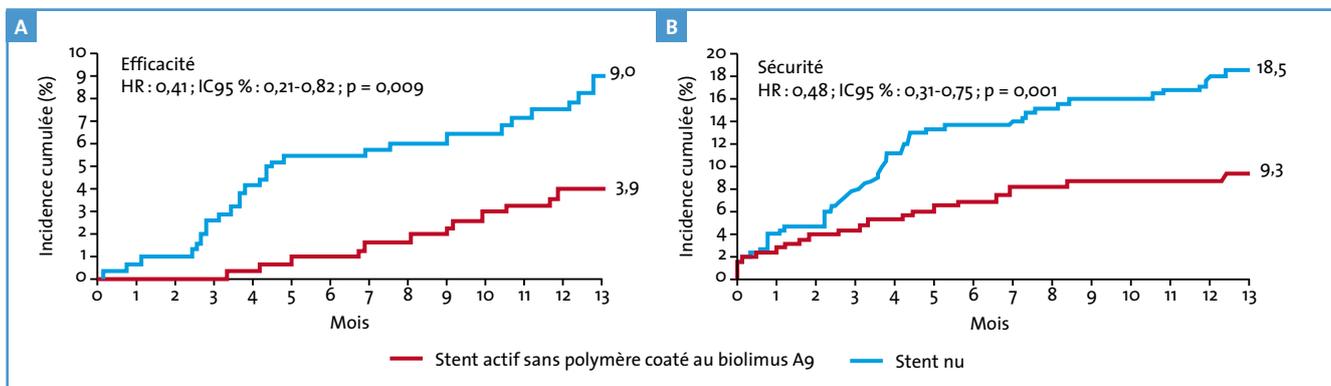


Fig. 4 : Résultats à 1 an de l'étude LEADERS FREE ACS (stent coâté au biolimus A9 et sans polymère versus stent nu) chez les patients présentant un SCA traités par 1 mois de DAP du fait d'un surrisque hémorragique. **A :** critère principal d'efficacité (TLR) ; **B :** critère principal de sécurité (MACE).

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

artères (< 2,25 mm). En effet, l'analyse *post hoc* (non pré-spécifiée) montre des taux d'événements comparables dans les deux groupes pour les patients ayant été stentés sur des vaisseaux $\geq 2,25$ mm. Cela peut être expliqué par la taille des mailles du BVS supérieure à celle des mailles fines du stent à l'évérolimus.

Peu de données sont disponibles au-delà de 1 an de suivi. L'étude ABSORB Japan, dont les résultats à 2 ans ont été présentés à l'ESC, a randomisé en 2:1, chez 400 patients, l'utilisation du BVS à l'EES sur des lésions coronaires *de novo* simples [7]. Le critère de jugement primaire était le TLF. Si le TLF n'est pas significativement différent entre les deux groupes à 2 ans, on observe une tendance défavorable au BVS (7,3 % *versus* 3,8 %) avec 1,6 % de thromboses de stent entre 1 et 2 ans dans le groupe BVS (*versus* aucune dans le groupe EES). L'analyse OCT de ces thromboses de stent tardives révèle une discontinuité, une malapposition et/ou une réendothélialisation incomplète des mailles. Cependant, chez les patients n'ayant pas présenté de thrombose, l'endothélialisation des BVS est comparable à celles des EES à 2 ans.

Implantée chez plus de 150 000 patients à travers le monde, la prothèse biorésorbable Absorb (Abbott) a été approuvée le 5 juillet par la *Food and Drug Administration* (FDA) aux États-Unis.

Antithrombotiques et SCA

1. Traitement antiplaquettaire individualisé

Il faudra malheureusement encore attendre avant d'entrer dans l'ère du traitement antiplaquettaire individualisé pour les patients stentés dans les suites d'un SCA. En effet, après la publication des résultats négatifs des études GRAVITAS et ARCTIC, ce sont les résultats de l'étude ANTARCTIC, présentée en *hotline* à l'ESC par le

Pr G. Montalescot (ACTION), qui doucement nos espoirs dans ce domaine [8].

Dans cette étude multicentrique, 880 patients âgés de plus de 75 ans traités par prasugrel 5 mg/j après angioplastie coronaire pour un SCA ont été randomisés entre une dose fixe de prasugrel comparée à une stratégie d'adaptation du traitement antiplaquettaire en fonction des tests plaquettaire (groupe *monitoring*). Dans le groupe *monitoring*, deux tests VerifyNow P2Y₁₂ étaient réalisés à 15 jours d'intervalle. Les patients hyporépondeurs (PRU ≥ 208) étaient switchés pour le prasugrel 10 mg (3,7 %), les patients hyperrépondeurs (PRU ≤ 85) pour le clopidogrel 75 mg (39 %). Le critère de jugement principal était un critère combiné associant événements ischémiques (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde, AVC, thrombose de stent, revascularisation urgente) et hémorragiques (BARC 2, 3, 5).

La population de l'étude est particulièrement à risque, avec près de 20 % des patients âgés de plus de 85 ans, 28 % de diabétiques, 14 % en insuffisance cardiaque et 1/3 pris en charge pour une angioplastie primaire. Dans le groupe monitoré, 42 % des patients ont une inhibition plaquettaire à la cible sur

la première détermination et 66 % sur la seconde analyse. La plupart des ajustements de traitement/dose se fait vers un *downgrading* (remplacement du prasugrel 5 mg par du clopidogrel 75 mg), 55 % des patients restant sous prasugrel 5 mg. À 1 an, les courbes du critère primaire de jugement sont superposables (HR: 1,003; IC 95 % : 0,78-1,29; p = 0,98) (fig. 5). Il n'y a également aucune différence sur les critères ischémique (HR: 1,06; IC 95 % : 0,69-1,62; p = 0,80) et hémorragique (HR: 1,04; IC 95 % : 0,78-1,40; p = 0,77) pris séparément. Le traitement antiplaquettaire individualisé ne permet pas d'améliorer le pronostic des patients stentés. Une activité plaquettaire élevée sous traitement est un marqueur de risque non modifiable.

2. Durée de la double antiagrégation plaquettaire après stenting

De nombreuses études ont évalué la durée optimale de DAP après *stenting*. L'étude NIPPON, étude de non-infériorité présentée à l'ESC, a comparé une durée de 6 mois *versus* 18 mois de DAP après angioplastie avec un stent actif à polymère bioabsorbable et *coating* abluminal au biolimus A9 [9]. Le critère de jugement était un critère mixte associant complications isché-

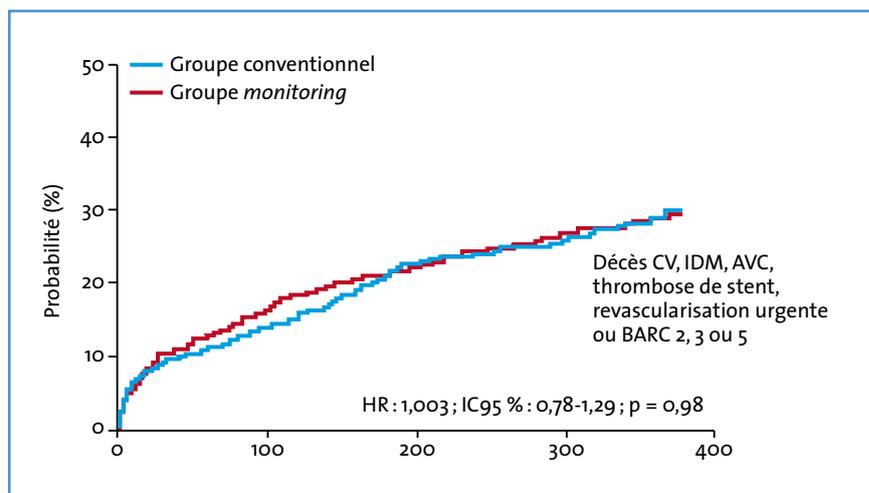
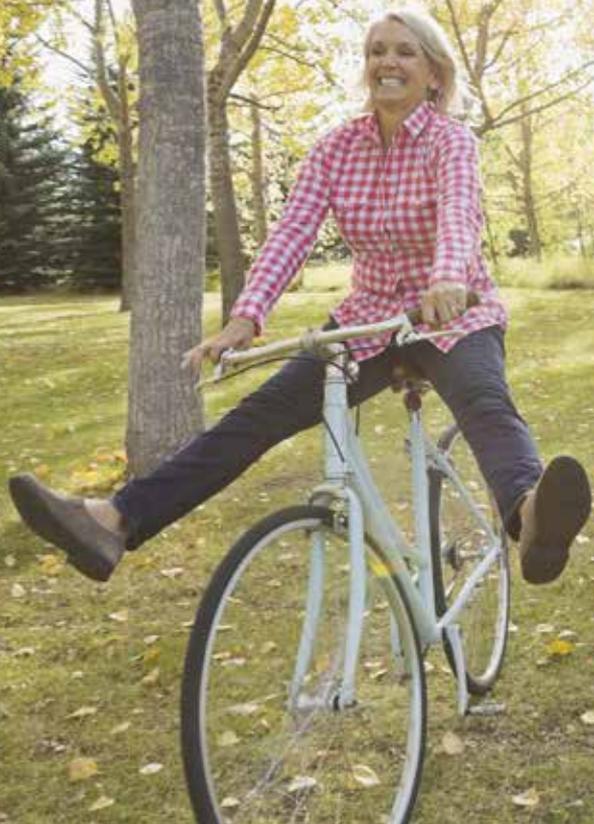


Fig. 5 : Résultats de l'étude ANTARCTIC (adaptation des doses de prasugrel en fonction des tests plaquettaire *versus* contrôle) sur le critère de jugement primaire.

► Pour un stress pharmacologique sans effort



Agoniste sélectif des récepteurs A_{2A} de l'adénosine

Rapiscan

regadenoson

400 microgrammes, solution injectable

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. Rapiscan est un vasodilatateur coronarien sélectif destiné à être utilisé comme agent de stress pharmacologique lors de la scintigraphie de perfusion myocardique (SPM) chez les patients adultes ne pouvant réaliser une épreuve d'effort adéquate.



Pour une information complète sur Rapiscan, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

PHARMACOVIGILANCE : 01 60 54 38 22 ou pvexploitant@eurodep.fr **INFORMATION MEDICALE :** infomed@rcpsante.com. Vous pouvez communiquer tout élément d'information relatif à la visite médicale de RCP Santé à cette même adresse. **EXPLOITANT :** Eurodep Exploitant - 10 rue Antoine de Saint Exupéry - 77290 Mitry Mory. **DISTRIBUTEUR :** RCP Santé, 13 rue Camille Desmoulins 92130 Issy-les-Moulineaux, directiongenerale@rcpsante.com

Les données personnelles collectées et traitées par RCP Santé dans le cadre de ses relations avec les professionnels de santé sont enregistrées et réservées à l'usage du ou des services concernés. Vous pouvez vous adresser au Directeur général de RCP Santé par courriel directiongenerale@rcpsante.com pour obtenir communication et, le cas échéant, rectification ou suppression des informations personnelles vous concernant.



L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

miques et hémorragiques. Prévue pour inclure 4 500 patients afin d'atteindre la puissance statistique nécessaire pour démontrer la non-infériorité, l'étude est arrêtée prématurément après l'inclusion de 3 775 patients et le suivi à 18 mois complété uniquement pour 2 772 patients, ce qui représente un biais important. La population est représentée principalement par des patients stables; près de 40 % sont diabétiques, majoritairement monotronculaires. À 18 mois, la stratégie courte est non inférieure. Il n'y a pas de différence sur le critère primaire de jugement (HR: 1,114; IC 95 % : 0,729-1,700). Cependant, de nombreuses limites rendent ces résultats peu robustes (20 % de *crossover*, manque de puissance, très nombreux perdus de vue). Une nouvelle étude s'impose donc pour tenter d'apporter de nouvelles évidences sur ce sujet très largement étudié avec des résultats controversés.

Dans le cadre de la mise à jour des recommandations ACC/AHA, une revue de l'évidence concernant la durée de DAP après implantation d'un stent actif (principalement de nouvelle génération) a justement essayé de faire la synthèse des données disponibles sur le sujet en analysant les résultats des 11 études disponibles ayant randomisé 33 051 patients [10].

L'utilisation d'une durée de DAP courte (3 à 6 mois) *versus* 12 mois n'entraîne aucune différence en termes de mortalité (OR: 1,17; IC 95 % : 0,83-1,63), infarctus du myocarde (OR: 0,87; IC 95 % : 0,65-1,18) ou thrombose de stent (OR: 0,87; IC 95 % : 0,49-1,55) avec une tendance pour moins d'hémorragie (OR 1,65; IC 95 % : 0,97-2,82).

L'utilisation d'une durée de DAP prolongée (\geq 18 mois) *versus* 6 à 12 mois est associée à une réduction du taux d'infarctus du myocarde (OR: 0,67; IC 95 % : 0,47-0,95) et de thrombose de stent (OR: 0,42; IC 95 % : 0,24-0,74) avec cependant un excès d'hémorragie

(OR: 1,58; IC 95 % : 1,20-2,09), sans différence sur la mortalité (OR: 1,14; IC 95 % : 0,92-1,42). Ainsi, le prolongement de la DAP au-delà de 18 mois (*versus* 6-12 mois) est associé à une réduction de 3 thromboses de stent, 6 infarctus du myocarde et à un excès de 5 hémorragies majeures et 2 décès pour 1 000 patients-années.

Sur l'ensemble des 11 études randomisées, une tendance pour un excès de mortalité (OR: 1,16; IC 95 % : 0,98-1,37) est observée dans le groupe DAP prolongée. Cette différence devient significative (OR: 1,23; IC 95 % : 1,02-1,47) si l'on exclut les études ayant été terminées prématurément. Cette surmortalité n'est cependant pas observée – après méta-analyse incluant les études CHARISMA et PEGASUS – dans le sous-groupe des patients ayant un antécédent d'infarctus (OR: 1,01; IC 95 % : 0,93-1,11).

3. Nouveaux inhibiteurs des P2Y₁₂ dans le SCA

L'étude PRAGUE 18 est la première étude randomisée comparant le prasugrel

au ticagrélor chez les patients pris en charge par angioplastie primaire pour un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST [11]. Le critère de jugement évalué à J7 associait mortalité, récurrence d'infarctus, AVC, hémorragie majeure et revascularisation urgente de la lésion responsable de l'infarctus initial.

Le nombre total de patients prévu pour l'étude était de 2 500, mais l'étude a été prématurément arrêtée pour futilité après inclusion des 1 250 premiers patients. L'âge moyen de la population était de 62 ans, 5 % des patients étaient en choc cardiogénique. L'abord radial et le stent actif étaient utilisés dans seulement 2/3 des cas. À 7 jours, aucune différence sur le critère de jugement primaire n'était observée entre les deux groupes (4,0 % *versus* 4,1 % ; $p = 0,935$) (fig. 6).

Cependant, la portée de cette étude reste limitée du fait des limites méthodologiques certaines, en particulier de sa puissance statistique insuffisante et de son suivi très court.

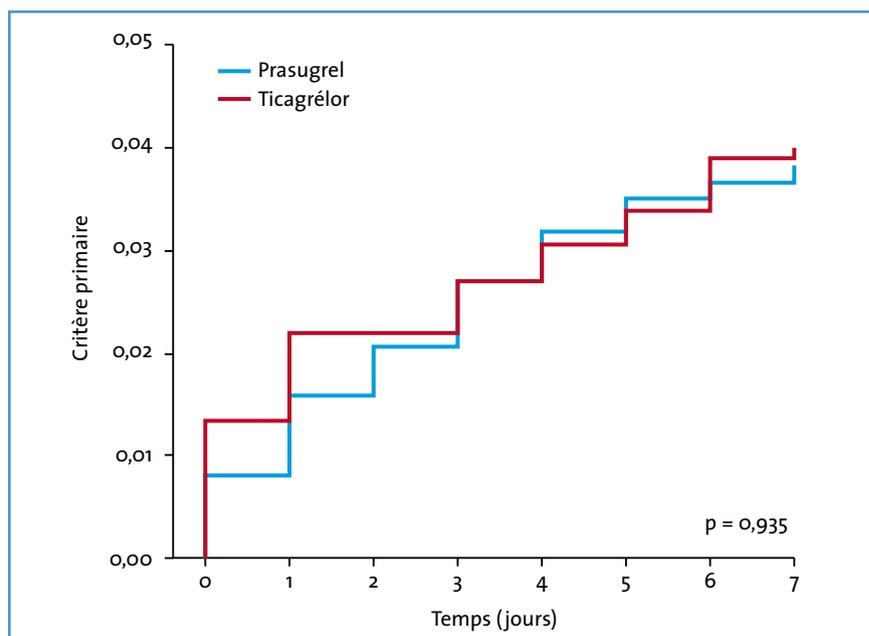


FIG. 6 : Résultats de l'étude PRAGUE 18 (prasugrel *versus* ticagrélor dans l'infarctus) sur le critère de jugement principal (décès, infarctus, AVC, hémorragie, TVR) à 7 jours.

Stratégies de revascularisation

1. L'OCT pour guider l'angioplastie coronaire

L'étude DOCTORS, également présentée à l'ESC, avait pour but de déterminer si l'utilisation de l'OCT lors de l'angioplastie apportait des informations cliniques pertinentes à même de modifier la stratégie thérapeutique et d'impacter le résultat fonctionnel de l'angioplastie (déterminé par la FFR) [12]. Il s'agit d'une étude randomisée, prospective, en ouvert, effectuée dans 9 centres français. 240 patients présentant un SCA et une lésion accessible à une angioplastie ont été randomisés entre deux stratégies : angioplastie guidée par l'OCT *versus* angioplastie guidée par l'angiographie. Dans le groupe OCT, les dimensions du stent, l'intensité du traitement antithrombotique ou le recours à la thromboaspiration étaient décidés en fonction des résultats d'une acquisition OCT pré-angioplastie ; le résultat du *stenting* était contrôlé et/ou optimisé en fonction d'une ou plusieurs acquisitions OCT post-angioplastie. Le critère de jugement primaire était la mesure finale de FFR effectuée en fin de procédure. L'âge moyen de la population était de 60 ans, les patients étaient majoritairement monotronculaires.

L'étude est positive sur son critère primaire (FFR $0,94 \pm 0,04$ *versus* $0,92 \pm 0,05$; $p = 0,005$) en faveur de l'OCT. L'acquisition OCT pré-angioplastie a peu impacté la stratégie en dehors d'un recours plus fréquent aux inhibiteurs GpIIb/IIIa. Ce n'est pas le cas de l'acquisition OCT post-angioplastie, qui a fréquemment poussé à modifier la stratégie (50 % des cas) et permis une amélioration de tous les paramètres QCA (*Quantitative coronary analysis*) dans le groupe OCT. La question de savoir si l'amélioration de la FFR peut s'accompagner d'une amélioration du pronostic reste ouverte. À 6 mois, aucune diffé-

rence n'est observée sur les événements cliniques dans cette étude qui n'est, bien entendu, pas taillée pour évaluer les événements cliniques. En moyenne, $3,8 \pm 1,4$ acquisitions OCT ont été réalisées ; la durée de procédure (+ 20 min), la quantité de rayon (+ 40 %) et le volume de contraste (+ 58 %) étaient significativement plus élevés dans le groupe OCT.

2. Infarctus : doit on stenter systématiquement ?

L'angioplastie primaire se complique d'embolisation distale, *slow/no-flow* dans 5 à 10 % des cas. Ces complications sont directement liées à la masse thrombotique présente au niveau de la lésion coupable. Différents travaux, dont deux études randomisées, ont déjà évalué la stratégie de report du *stenting* en phase aiguë d'infarctus comparée à la stratégie

conventionnelle de *stenting* systématique avec des résultats contradictoires. L'étude DEFER-STEMI ($n = 101$) a montré une réduction de 23 % du *slow/no-flow*, l'étude MIMI ($n = 140$) une multiplication par 2 de l'obstruction microvasculaire !

L'étude DANAMI 3-DEFER a comparé une stratégie de restauration minimaliste du flux coronaire dans l'artère coupable avec un *stenting* reporté à H48 *versus* une stratégie conventionnelle de *stenting* immédiat [13.] Le critère de jugement primaire associait mortalité, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, récurrence d'infarctus et nouvelle revascularisation du vaisseau cible. 1 200 patients âgés en moyenne de 62 ans, monotronculaires dans 60 % des cas, ont été inclus dans l'étude avec un suivi moyen de 42 mois. La straté-

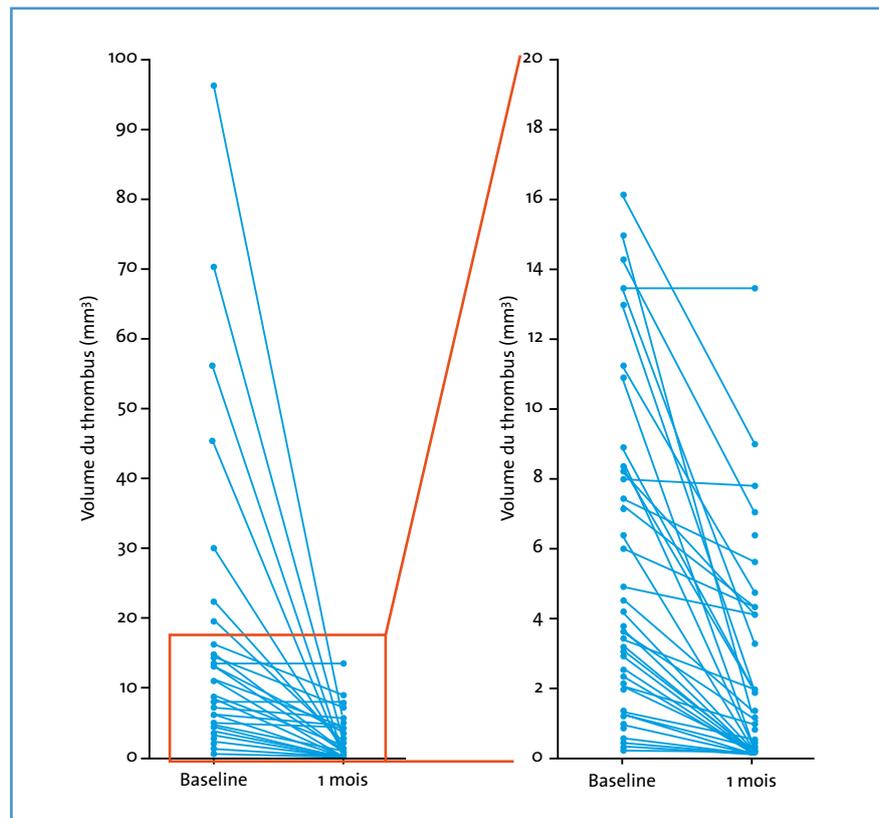


FIG. 7 : Résultats de l'étude EROSION (traitement antithrombotique sans stent en phase aiguë d'infarctus) : réduction de la masse thrombotique à 1 mois.

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

gie de report du *stenting* ne réduit pas l'incidence du critère primaire (17 % *versus* 19 % ; $p = 0,92$) au terme du suivi. Le taux de nouvelle revascularisation était supérieur dans le groupe report du *stenting* (HR : 1,7 ; IC 95 % : 1,04-2,92 ; $p = 0,03$), essentiellement du fait d'une réocclusion précoce de l'artère coupable dans 2 % des cas. Seul signal favorable à cette stratégie, une amélioration de la fonction VG est observée dans le groupe report du *stenting* (60 % *versus* 57 % ; $p = 0,04$), dont l'éventuel bénéfice à long terme reste à déterminer.

La rupture de plaque est le principal mécanisme physiopathologique responsable du SCA. Cependant, dans 20 à 40 % des cas, il s'agit d'une érosion de plaque. Dans cette situation particulière, un traitement médical sans implantation de stent pourrait se justifier. C'est ce qu'ont voulu vérifier les investigateurs de l'étude monocentrique chinoise EROSION [14]. Dans cette étude, 405 patients avec SCA ont bénéficié d'un OCT. Une érosion de plaque a été identifiée chez 1/4 des patients. Les 60 patients avec érosion de plaque et sténose < 70 % ont bénéficié d'un traitement médical (associant Kardégic + Brilique et, dans 2/3 des cas, un inhibiteur des IIb/IIIa) sans stent.

La population était constituée de jeunes (52 ans) hommes (85 %) fumeurs (75 %). Une grande majorité (96 %) était traitée pour un infarctus avec sus-décalage du segment ST et bénéficiait d'une thromboaspiration (85 %). À 1 mois, on observait, chez 78 % des patients, une réduction > 50 % de la masse thrombotique (critère primaire) et, chez plus d'un tiers, le thrombus avait disparu (fig. 7). Le volume moyen du thrombus était réduit de 94 % (de 3,7 mm³ à 0,2 mm³). L'ensemble des patients est resté asymptotique durant le suivi, en dehors d'un patient nécessitant une nouvelle revascularisation et d'un patient décédé de cause non cardiaque (hémorragie digestive). Cette étude apporte donc des

éléments de preuve supplémentaires en faveur d'une stratégie individualisée, moins invasive dans le SCA.

3. SCA ST- : revascularisation en un temps ?

Le débat concernant la stratégie de revascularisation (angioplastie uniquement de l'artère coupable *versus* angioplastie de toutes les lésions significatives) en phase aiguë d'infarctus du myocarde chez le patient multitronculaire a conduit à une modification des *guidelines* ACC/AHA. Chez les patients stables présentant un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (STEMI), la recommandation concernant l'angioplastie des lésions non coupables au moment ou à distance de l'angioplastie primaire est passée d'une classe III à une classe IIb.

Dans le contexte de l'infarctus sans élévation du segment ST (NSTEMI), peu de données sont disponibles, il est vrai qu'identifier la lésion coupable peut s'avérer difficile. Les données observationnelles sont en faveur d'une revascularisation de toutes les lésions significatives. L'étude SMILE a comparé chez 584 patients NSTEMI une stratégie de revascularisation complète en une seule *versus* plusieurs procédures [15]. Le critère de jugement primaire était les MACE à 1 an. Dans cette étude randomisée, la stratégie de revascularisation en un temps a été supérieure sur le critère primaire (HR : 0,549 ; IC 95 % : 0,363-0,828 ; $p = 0,004$), essentiellement du fait d'un excès de nouvelles revascularisations dans le groupe multiprocédure (HR : 0,522 ; IC 95 % : 0,310-0,878 ; $p = 0,013$). À noter également, une tendance vers une mortalité plus faible (HR : 0,562 ; IC 95 % : 0,309-1,023 ; $p = 0,056$). Ainsi, une procédure initiale plus longue, avec un volume de contraste et un risque procédural plus important, est supérieure à une angioplastie en plusieurs temps. Une des explications pourrait venir d'un sur-

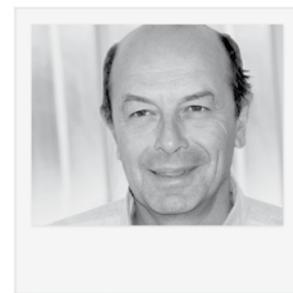
risque d'événement associé à la lésion coupable parfois difficilement identifiée et possiblement non traitée initialement dans le NSTEMI.

Pas de révolution donc pour l'année 2016 dans la prise en charge des syndromes coronaires aigus et de l'angioplastie coronaire en général. Cela témoigne probablement d'une certaine maturité dans ces domaines comme l'atteste la publication de suivis à long terme (en 2017, l'angioplastie coronaire fêtera ses 40 ans !). Une année qui a néanmoins apporté des clarifications et présenté des outils prometteurs pour le futur.

Bibliographie

1. WALLENTIN L, LINDHAGEN L, ÅRNSTRÖM E *et al.* FRISC-II study group. Early invasive versus non-invasive treatment in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (FRISC-II): 15 year follow-up of a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet*, 2016;388:1903-1911.
2. DE WINTER R, HOEDEMAEKER N, DAMMAN P *et al.* On behalf the ICTUS investigators. 10 years clinical outcomes of the ICTUS trial. ESC Clinical trial update 30 Août 2016.
3. JEGER R, FARAH A, ENGSTROM T *et al.* For the BASKET SAVAGE investigators. Drug-eluting vs. bare metal stents in saphenous vein grafts: the prospective randomized BASKET-SAVAGE Trial. ESC Hotline 30 Août 2016.
4. URBAN P, MEREDITH I, ABIZAID A *et al.* For the LEADERS FREE Investigators. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *New Engl J Med*, 2015;373:2038-2047.
5. NABER CK, URBAN P, ONG PJ *et al.* LEADERS FREE Investigators. Biolimus-A9 polymer-free coated stent in high bleeding risk patients with acute coronary syndrome: a Leaders Free ACS sub-study. *Eur Heart J*, 2016.pii:ehur203. [Epub ahead of print]
6. ELLIS G, KEREIAKES D, METZGER D *et al.* ABSORB III Investigators. Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds for Coronary Artery Disease. *New Engl J Med*, 2015;373:1905-1915.
7. ONUMA Y, SOTOMI Y, SHIOMI H *et al.* Two-year clinical, angiographic, and serial optical coherence tomographic follow-up after implantation of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold and an everoli-

Quoi de neuf dans l'angor stable ?



→ H. DOUARD
Hôpital du Haut Lévêque,
PESSAC.

Il y a quelques semaines, le *Journal du Dimanche* faisait sa une sur l'influence grandissante des femmes dans le domaine politique. Qu'en est-il dans notre spécialité cardiologique, notamment en interventionnel ? Sans parler de discrimination, un éditorial récent [1] soulignait les disparités encore existantes (9 % de femmes), en mettant en avant les expositions aux radiations pour les femmes en âge de procréer, les contraintes familiales et une ségrégation persistante favorisée par la faible représentation féminine dans les grandes sociétés savantes dirigeantes. Pourtant, les enseignants hospitalo-universitaires (pour ceux qui ne délèguent pas encore tous leurs cours à leurs chefs de clinique) ne peuvent que constater une féminisation grandissante, devenue impressionnante chez les étudiants.

Cela ne manquera pas d'accroître les problèmes de démographie médicale, déjà inquiétants, y compris en cardiologie. Peut-être faudra-t-il déléguer certaines explorations (y compris interventionnelles) aux paramédicaux dans l'avenir, comme cela est déjà réalisé dans le non-invasif (échocardiographie) ? Au Congrès européen de Rome, une infirmière diplômée d'État (IDE) a ainsi rapporté récemment son expérience de cathétérisme. Le thème des femmes en cardiologie – mais ici en tant que patientes et non soignantes – reste d'actualité dans la littérature cardiologique ; elles seraient moins bien prises en charge sans que leurs différentes spécificités ne l'expliquent [2-3].

Angioplastie

Les chiffres officiels du GACI (Groupe athérome coronaire et cardiologie interventionnelle) sont de 128 000 angioplasties réalisées en 2015, avec un rapport angioplastie/coronarographie de 46 % ; 80 % des examens sont réalisés par voie radiale et 68 % des angioplasties sont réalisées *ad hoc* (dans la foulée de la coronarographie). On assiste surtout à une croissance impressionnante du taux de stents actifs : 85,5 % en 2015 et 91,75 % pour les trois premiers trimestres de 2016, selon les chiffres fournis par l'industrie !

Un emballage excessif pour les stents actifs ? La très récente étude norvégienne NORSTENT [4] semble en effet le montrer : 9 013 patients (dont 2 636 pour un angor stable et 6 377 pour un syndrome coronarien aigu [SCA]) ont été randomisés entre stents nus et actifs (72 % des patients initialement éligibles). À 6 ans, il n'y a pas de différence du critère primaire (décès toutes causes, infarctus non fatal) : 16,6 % *versus* 17,1 % ; $p = 0,66$. La qualité de vie est identique quel que soit le type de stent ; les taux de thromboses de stent semblent les mêmes (0,8 % *versus* 1,2 % ; $p = 0,15$). Seul le taux de revascularisation secondaire est un peu moins élevé avec les stents actifs (16,5 % *versus* 19,8 % ; $p < 0,001$). La vie ne serait pas plus longue ou meilleure avec les stents actifs qu'avec les stents nus. Des résultats surprenants à ne pas mettre entre toutes les mains des autorités de tutelle !

Si l'utilisation des stents actifs de 2^e et désormais 3^e génération (mailles plus fines, polymère résorbable) est de plus en plus importante, les progrès technologiques n'ont cependant pas aboli les thromboses de stent qui constituent un événement grevé d'une lourde mortalité. Une étude multicentrique prospective française (registre français PESTO) [5] a ainsi évalué 120 patients par OCT (tomographie par cohérence optique) afin de préciser les mécanismes en cause : dans 75 % des cas, il s'agit de thromboses très tardives (supérieures à 1 an) puis, dans un ordre décroissant, 15 % dans le premier mois, 6 % entre 1 mois et 1 an, et 4 % dans les 24 heures. Le mécanisme responsable le plus fréquent était une malposition de mailles (34 %), une néo-athéromatose (23 %), une sous-expansion du stent (11 %), des évaginations coronaires (8 %), des mailles non recouvertes (8 %), une progression de la maladie aux extrémités (8 %), une hyperplasie intimale (4 %), une dissection sur les extrémités du stent (1 %), 3 % des cas restant inexpliqués. Ces événements essentiellement tardifs reposent le débat non tranché sur la durée de la double antiagrégation plaquettaire.

La technologie du BVS (stent totalement résorbable) bénéficie d'un "scepticisme sain" [6]. Le titre de cet éditorial fait référé-

Prévention cardiovasculaire secondaire

Unique et Multiple Communication PP-REU-FRA-001/4 - Visa n°16/01/68604982/PM/003-V1 © Tous droits réservés Pfizer PFE France 2016 au capital de 110 275 337 euros - RCS Paris 807 902 770



RESITUNE®

Acide acétylsalicylique

NOUVEAU

Un cœur à prendre

Comprimés gastro-résistants  75 mg  100 mg

Indications chez l'adulte :

- Prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, des accidents ischémiques transitoires et des accidents vasculaires cérébraux
- Prévention de la morbidité cardiovasculaire chez les patients atteints d'angor stable
- Prévention de la morbidité cardiovasculaire chez les patients ayant des antécédents d'angor instable, en dehors de la phase aiguë
- Prévention de l'occlusion du greffon après un pontage aorto-coronarien (PAC) ou un pontage infra-inguinal
- Angioplastie coronaire, en dehors de la phase aiguë

Stratégie thérapeutique : prévention secondaire en dehors de la prise en charge de la phase aiguë du fait de sa formulation gastro-résistante induisant une libération différée de l'aspirine (Avis de la Commission de Transparence Résitune®, 4 novembre 2015)

Remboursement Séc. Soc. 65% - agréé Collect.



Pour plus d'information, reportez-vous au Résumé des Caractéristiques du Produit, ainsi qu'aux recommandations de bonne pratique de l'ANSM et de la HAS de juin 2012 sur le bon usage des agents antiplaquettaires (disponibles sur www.ansm.sante.fr et sur www.has-sante.fr)

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



L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

rence à un registre multicentrique et à de multiples études réalisées, y compris en Chine [7-8] où l'on n'assiste pas, en effet, au "décollage" espéré pour ce concept séduisant du "tout résorbable"; le taux de thromboses, surtout lors du 1^{er} mois, semble excéder nettement celui des stents actifs de 2^e et 3^e génération, notamment pour les sténoses ostiales et sur les petites artères, soulignant la nécessité d'une pose parfaite techniquement (aidée peut-être systématiquement par une imagerie intracoronaire?) et d'une durée prolongée de la double antiagrégation plaquettaire. Les techniques d'OCT ont également montré un taux d'évagination non négligeable après implantation de BVS [9]. La baisse des coûts et l'amélioration du *design* sont des évolutions nécessaires pour l'augmentation de ces stents complètement résorbables.

Il est trop tôt pour dire si le remboursement des guides FFR (fraction du flux de réserve) changera la pratique en angioplastie et générera des actes à la baisse. L'argument principal avancé par nos sociétés savantes était que nombre de sténoses jugées significatives angiographiquement ne seraient plus dilatées (dans l'étude FAME, 60 % des sténoses mesurées entre 50 et 70 % et 20 % des sténoses entre 70 et 90 % n'étaient pas significatives en FFR). Il faut cependant craindre que les guides ne soient essentiellement utilisés (quand malheureusement une évaluation préexistante non invasive n'a pas été réalisée) pour des sténoses jugées intermédiaires de 50 ± 20 %.

De nombreux articles ont été publiés sur la FFR, dont une nécessaire standardisation des mesures par l'équipe de De Bruyne [10-11]. La FFR offre une évaluation reconnue mais ponctuelle, validée par un recul de 2 ans dans l'étude FAME, mais les groupes suivis à 5 ans ont alors le même risque évolutif, soulignant l'évolutivité de cette pathologie coronaire [12].

Études comparatives

La dernière grande étude randomisée SYNTAX est déjà obsolète car elle utilise des stents de 1^{re} génération (dans le groupe chirurgical, il y avait également très peu de patients bénéficiant de deux artères mammaires).

L'étude BEST [13] (**fig. 1**) est l'étude randomisée la plus récente comparant angioplastie et pontage chez les patients pluritrunculaires (en excluant cependant les troncs gauches). Il s'agit d'une étude réalisée avec un stent de 2^e génération délivrant de l'évérolimus, réputé pour une diminution des thromboses et resténoses. Cette étude randomisée contrôlée, prospective, en ouvert a inclus 880 patients (20 % des patients "screenés"), sans utilisation de la FFR. À 2 ans, le taux cumulé de décès, d'infarctus, d'AVC et de revascularisation secondaire était significativement différent (angioplastie 19,9 % *versus* chirurgie 13,3 % ; $p = 0,001$). Cette étude a cependant été arrêtée prématurément en raison d'un manque d'inclusion et parce qu'elle ne concerne que les populations asiatiques. Globalement, l'angioplastie coronaire

utilisant un stent de 2^e génération ne montre pas de non-infériorité par rapport au pontage, dans cette population pluri-tronculaire sans atteinte de tronc gauche, en raison d'un taux de revascularisation secondaire important. Dans le sous-groupe des diabétiques, on retrouve un net bénéfice de la chirurgie par pontage. Les critiques avancées après cette étude soulignent l'importance croissante de la FFR dans les stratégies de revascularisation, y compris dans les études comparatives : c'est ce que fera FAME III, qui évaluera l'angioplastie *versus* la chirurgie chez des patients ayant ainsi été préalablement évalués "invasivement".

Le suivi à 10 ans de l'une des premières études évaluant l'angioplastie et la chirurgie en cas de sténose du tronc gauche (LE MANS TRIAL), qui n'incluait cependant que 105 patients, est rapporté [14]. Les stents actifs n'étaient utilisés que dans 35 % des cas et pourtant l'angioplastie fait jeu égal avec la chirurgie malgré une mortalité de 30 % à 10 ans. Ces patients avaient un score SYNTAX faible.

L'étude PROMISE [15] a comparé une approche anatomique *versus* fonc-

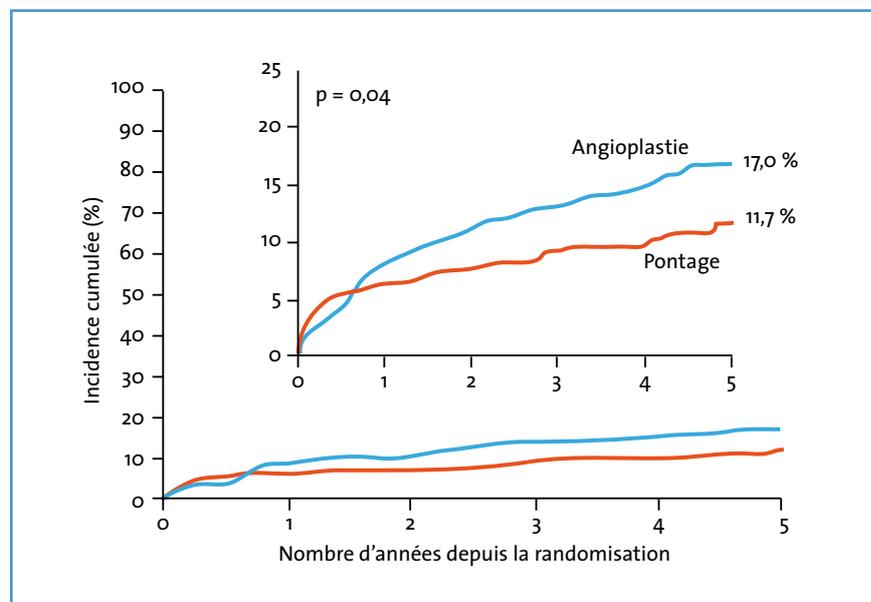


FIG. 1 : Étude BEST : randomisation des patients multitrunculaires entre angioplastie et pontage.

tionnelle chez plus de 10 000 patients symptomatiques suspects de maladie coronaire: une stratégie initiale par scanner coronaire a été comparée à une exploration fonctionnelle (épreuve d'effort, échographie et scintigraphie) dans cette population jeune ($60,8 \pm 8,3$ ans) majoritairement féminine (52,7 %): le critère primaire (mortalité, infarctus, angor instable) n'a pas montré de différence entre les deux stratégies à 25 mois.

Occlusions chroniques

Les améliorations technologiques régulières dans le domaine de l'angioplastie ont permis le développement de désobstructions coronaires parfois anciennes, chroniques, par voie antérograde et parfois rétrograde *via* le réseau collatéral septal chondro-latéral. L'interrogation récurrente "*Because we can, should we do it?*" reste d'actualité en l'absence d'études randomisées montrant un bénéfice réel de ces désobstructions en termes d'amélioration clinique, de gain de cinétique et surtout de survie à long terme. Plusieurs études sont en cours (Decision-CTO, Euro-CTO, SHINE CTO), dont les résultats ne sont pas attendus avant 2018. Dans cette attente, l'étude EXPLORE [16], qui a inclus des patients ayant présenté un STEMI (infarctus du myocarde avec élévation du segment ST) et bénéficié d'une angioplastie additionnelle de leur occlusion chronique dans les 7 jours (randomisation *versus* traitement médical), n'a pas été très concluante (fraction d'éjection et volume télédiastolique ventriculaire gauche similaires à 4 mois). Le succès de la désobstruction n'était cependant que de 73 % dans cette étude, cette technique restant très opérateur-dépendante avec une courbe d'apprentissage très longue [17].

Une mise au point cosignée d'un cardiologue interventionnel et d'un chirurgien cardiaque [18] souligne cette nécessaire collaboration pour les cas difficiles (HEART TEAM). Chez certains patients

(sujets âgés, déficit pulmonaire, aorte porcelaine, etc.), les choix d'une technique de revascularisation sont imposés par les contre-indications de l'autre (mais avec cependant des résultats moins bons en termes de mortalité); ils soulignent les limites des études randomisées incluant des patients hautement sélectionnés, rendant les registres nécessaires pour se rapprocher des résultats de la vraie vie! Les plus récents restent très significativement en faveur de la chirurgie dans les atteintes multitrunculaires [19], tandis que la chirurgie hybride reste à valider [20].

Les bons résultats de la chirurgie sont souvent obérés par un taux d'AVC toujours supérieur aux patients dilatés [21]. Deux études (CORONARY et GOPCABE) n'avaient pas montré de diminution du taux d'AVC lors des pontages à cœur battant, celles-ci ne précisant cependant pas le degré de manipulation de l'aorte ascendante.

La meilleure méthode de revascularisation en cas de sténose du tronc gauche sera évaluée selon le siège et la complexité des lésions par les études EXCEL et NOBLE.

Dans ce choix, le score SYNTAX est le mieux étudié; il a été affiné en ajoutant des critères cliniques (score SYNTAX II) et associe également un score intégrant le taux de revascularisation incomplète (un score supérieur à 8 est ainsi responsable d'une mortalité de 35 % à 5 ans). Cet élément est capital dans le choix de la technique pour minimiser les taux de revascularisation incomplète [22].

Il existe un paradoxe apparent dans la prise en charge de la maladie coronaire – comparée au paradoxe de Fermi – dans un récent éditorial [23]: l'imagerie invasive coronaire a précisé l'évolutivité de cette pathologie, soulignant l'importance physiopathologique des lésions non obstructives, puisque 2/3 des SCA sont dus à des plaques inférieures à 50 % et 5/6 à

des plaques de moins de 70 %. Ce point illustre que la moitié des coronariens entrent d'emblée cliniquement dans leur pathologie lors d'un SCA. Cependant, d'un point de vue fonctionnel et anatomique, l'obstruction luminale est un facteur déterminant du pronostic car les lésions obstructives tendent à s'occlure davantage que les lésions non obstructives. Ce paradoxe apparent est bien sûr lié à la fréquence beaucoup plus élevée des plaques non obstructives si bien que, si celles-ci pèsent moins sur le risque individuel, elles déterminent largement le risque collectif. Il semble également qu'une évolutivité de la plaque dans les jours ou semaines précédant le SCA ait été sous-estimée, tout comme l'importance pronostique de la charge athéromateuse globale [24].

Aussi la quête d'une détermination non invasive des plaques vulnérables à risque reste probablement illusoire, même si les progrès de l'imagerie invasive et non invasive permettent une meilleure approche de l'histoire naturelle des plaques et des facteurs de déstabilisation ou de stabilisation de celles-ci (modification qualitative montrée par l'histologie virtuelle de la plaque et l'épaississement de la chape fibreuse sous traitement).

Prévention

Outre une éventuelle revascularisation et le traitement anti-ischémique, la correction des facteurs de risque constitue un aspect thérapeutique majeur dans l'angor stable, pathologie au long cours. La Société Européenne de Cardiologie a publié cette année la 6^e *Task Force* [25] consacrée à la prévention des maladies cardiovasculaires. Plus de dix sociétés savantes ont édité des recommandations pour la prévention des maladies coronaires, faisant le point sur les connaissances et objectifs à atteindre, sans oublier les comorbidités et populations particulièrement à risque: pathologies associées telles que les polyarthrites rhu-

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

matoïdes, les dysfonctions érectiles, les cancers, mais aussi les femmes après des antécédents de prééclampsie ou d'hypertension artérielle (HTA) gravidique, de diabète gestationnel, d'un syndrome ovarien polykystique.

Des mesures spécifiques sont abordées pour la plupart des maladies cardiovasculaires (tension artérielle, insuffisance cardiaque, pathologie cérébrale et artérielle). Le bénéfice de l'exercice physique, notamment chez les enfants, y est largement souligné.

Chez les diabétiques, les cibles de chiffres tensionnels sont revues, notamment dans les diabètes de type 1. Un traitement antiagrégant plaquettaire systématique est préconisé en prévention primaire.

Parmi les émigrants, des disparités apparaissent entre les populations à risque élevé (Afrique sub-saharienne et Asie du Sud) et faible (Chine, Amérique du Sud).

Ce volumineux document met en avant le rôle bénéfique de l'exercice physique, en reprenant les objectifs de 30 minutes par jour, 5 jours par semaine, à intensité modérée ou de 15 minutes par jour à intensité élevée. Des durées plus courtes sont également bénéfiques chez les sujets initialement très déconditionnés. Des durées plus élevées sont nécessaires pour un impact significatif sur le profil lipidique et le surpoids. À côté de ces activités aérobies, des activités bihebdomadaires travaillant la force musculaire (répétition d'exercices isotoniques par séries de 8-10 contractions-relaxations, répétées 2 ou 3 fois à 60-80 % de la force maximale du mouvement) sont conseillées. Malgré un surrisque modéré au moment de sa pratique, l'exercice physique réduit considérablement les événements coronariens primaires ou secondaires. Les experts laissent en suspens l'utilité des technologies modernes (applications Smartphone, rôle du coaching), mais aussi les excès de

pratique possiblement défavorables...). Une revue récente rappelle par ailleurs les mécanismes adaptatifs cellulaires et moléculaires impliqués au niveau cardiaque et vasculaire, en réponse à l'entraînement [26]. En cas d'accident grave lié à cette pratique, le taux de resuscitation est nettement meilleur dans les installations sportives [27].

Le *Journal européen de prévention et de réadaptation* [28] a comparé les différentes modalités du réentraînement physique : les Nord-Américains et Européens recommandent des intensités aérobies modérées puis de plus en plus soutenues, associées à un entraînement en résistance ; les Anglais, Australiens et Néo-Zélandais utilisent des intensités moins élevées avec des techniques de monitoring moins sophistiquées.

Une autre étude issue de 25 pays souligne l'insuffisance de prise en charge des patients en réadaptation et un rapport coût/bénéfice très positif [29].

L'activité physique fait régulièrement l'objet d'études ou de revues générales. Celle réalisée par le groupe de Leipzig [30]

est l'une des plus abouties de ces dernières années : elle aborde le sujet débattu de la circulation collatérale coronaire et du rôle favorisant pour son développement du réentraînement physique en prévention secondaire. Selon les espèces animales, la contribution des réseaux participant à une perfusion myocardique est plus ou moins présente et une des thérapies alternatives est d'en stimuler la croissance. Non seulement la pratique régulière d'une activité physique et sportive corrige la dysfonction endothéliale, retarde la progression de l'athérosclérose coronaire, mais elle augmente aussi la fonctionnalité et le développement des canaux collatéraux. Aucune étude angiographique n'a pu actuellement montrer le rôle bénéfique de ce réentraînement, mais une approche invasive par la mesure d'un index de flux coronaire collatéral (mesure par guide de pression et de flux en aval d'une sténose lors d'une occlusion transitoire temporaire par ballon gonflé à faible pression en amont) a ainsi objectivé le recrutement de collatérales après 1 mois de réentraînement.

Cette étude (EXCITE), très agressive (il n'est pas sûr qu'un comité d'éthique

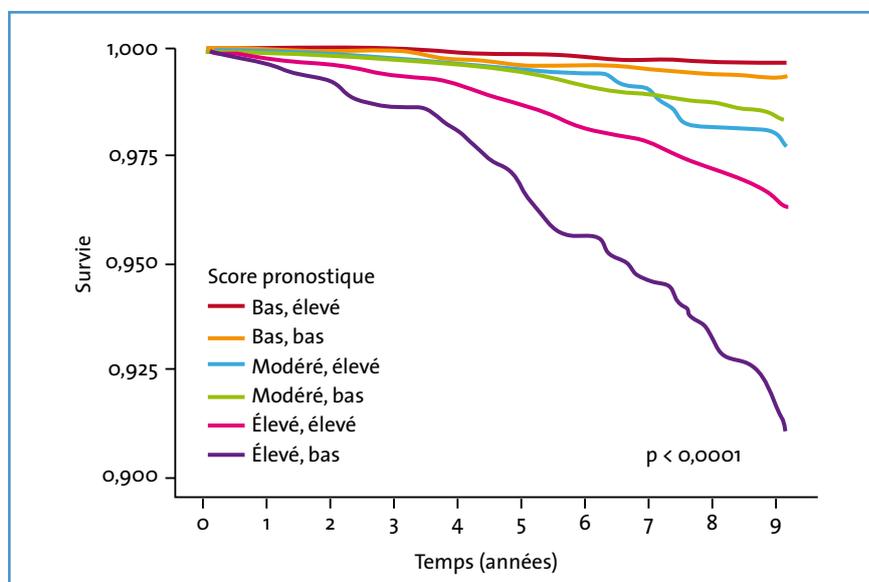


Fig. 2 : Amélioration du score pronostique de risque cardiovasculaire en intégrant la capacité d'effort.

français aurait donné son aval à sa réalisation), a inclus 60 patients avec FFR < 0,75, randomisés en deux groupes : un groupe réentraîné (*interval training* ou intensivité modérée) et un groupe témoin. Outre les résultats classiques après réadaptation (augmentation de la performance réalisée à l'épreuve d'effort, recul du seuil ischémique, augmentation de la fréquence cardiaque au seuil ischémique), l'évaluation complémentaire invasive montre une augmentation du flux de circulation collatérale (quelles que soient les modalités de l'entraînement réalisé) de plus 39 et 41 %, sans changement dans le groupe non réentraîné. Cette amélioration est liée à un plus grand recrutement de vaisseaux préexistants (artériogénèse) et/ou à une amélioration de la fonction endothéliale des petits vaisseaux intramyocardiques [31].

Un programme ambitieux utilisant les techniques de téléphonie mobile a été utilisé en prévention primaire pour favoriser la correction des facteurs de risque et promouvoir l'activité physique (*Stepathon Pedometer Program*) [32]. La capacité d'effort est un élément pronostique important, confirmé à nouveau par une très vaste étude israélienne (22 878 sujets asymptomatiques sans pathologie coronaire connue) : ces patients jeunes ($47,4 \pm 10,3$ ans) ont eu une mortalité de $2,21\%$ à $9,2 \pm 4,1$ ans ; la prédiction évaluée par le risque SCORE est nettement améliorée en intégrant la capacité d'effort initiale [33] (**fig. 2**).

Traitement médical

La prescription systématique des bêtabloquants à long terme, y compris après un infarctus, est régulièrement remise en question depuis quelques années. Les essais cliniques les ayant validés ont, en effet, été essentiellement conçus avant l'ère de la revascularisation coronaire. L'indication reste de type IIa selon les recommandations européennes après

STEMI et de type Ia en cas de dysfonction ventriculaire gauche. Dans la pathologie coronaire stable, symptomatique ou ischémique, les bêtabloquants semblent conserver un effet bénéfique. En revanche, chez les coronariens asymptomatiques sans dysfonction VG, leur utilisation systématique au long cours n'est pas associée à une amélioration du pronostic.

Huang *et al.* [34] montrent ainsi une disparition de l'effet favorable des bêtabloquants 1 an après un infarctus dans une large méta-analyse de plus de 40 000 patients, rejoignant en cela l'étude d'Andersson de 2014.

Une étude ancillaire de l'étude IMPROVE-IT, évaluant le bénéfice clinique et l'adjonction de l'ézétimibe à une statine, a montré une régression plus importante des plaques athéromateuses évaluée par IVUS (*Intravascular ultrasound*). Si la baisse du LDL est plus nette en association, l'analyse de régression linéaire ne montre cependant pas de lien entre les taux obtenus et le volume athéromateux [35-36].

Conclusion

Il existe des progrès en imagerie et en hémodynamique, dont la FFR évaluée par CT-scan qui, par son caractère non invasif, pourrait constituer l'évaluation parfaite si on résolvait les problèmes de coût, d'accessibilité et de validation clinique en suspens [37-39]. Il ne s'agit cependant encore que d'une estimation ponctuelle, effectuée dans une maladie souvent très évolutive (des comparaisons répétées montrant une évolutivité vers la stabilisation ou la progression très disparate) pour laquelle le 3^e volet de la prise en charge – la prévention – reste le parent pauvre et souvent oublié des professionnels. Plus que la traque des plaques vulnérables à haut risque, il paraît ainsi plus raisonnable de traquer les patients à haut risque d'événements cardiovasculaires.

Bibliographie

1. PRASAD M. Gender in Cardiology: Work Yet to Be Done. *J Am Coll Cardiol*, 2016;67:3016-3019.
2. MCSWEENEY JC, ROSENFELD AG, ABEL WM *et al.* Preventing and Experiencing Ischemic Heart Disease as a Woman: State of the Science: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 2016;133:1302-1331.
3. KOBAYASHI Y, FEARON WF, HONDA Y *et al.* Effect of Sex Differences on Invasive Measures of Coronary Microvascular Dysfunction in Patients With Angina in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015;8:1433-1441.
4. BONAA KH, MANNVERK J, WISETH R *et al.* NORSTENT Investigators. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*, 2016;375:1242-1252.
5. SOUTEYRAND G, AMABILE N, MANGIN L *et al.* PESTO Investigators. Mechanisms of stent thrombosis analysed by optical coherence tomography: insights from the national PESTO French registry. *Eur Heart J*, 2016;37:1208-1216.
6. CASSESE S, KASTRATI A. Bioresorbable Vascular Scaffold Technology Benefits From Healthy Skepticism. *J Am Coll Cardiol*, 2016;67:932-935.
7. PURICEL S, CUCULI F, WEISSNER M *et al.* Bioresorbable Coronary Scaffold Thrombosis: Multicenter Comprehensive Analysis of Clinical Presentation, Mechanisms, and Predictors. *J Am Coll Cardiol*, 2016;67:921-931.
8. BYRNE RA. Bioresorbable Vascular Scaffolds--Will Promise Become Reality? *N Engl J Med*, 2015;373:1969-1971.
9. RADU MD, ENGSTROM T. Casting light on coronary evaginations: different mechanisms in different coronary devices? *Eur Heart J*, 2016;37:2050-2054.
10. TOTH GG, JOHNSON NP, JEREMIAS A *et al.* Standardization of Fractional Flow Reserve Measurements. *J Am Coll Cardiol*, 2016;68:742-753.
11. BERRY C, CORCORAN D, HENNIGAN B *et al.* Fractional flow reserve-guided management in stable coronary disease and acute myocardial infarction: recent developments. *Eur Heart J*, 2015;36:3155-3164.
12. VAN NUNEN LX, ZIMMERMANN FM, TONINO PA *et al.* FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet*, 2015;386:1853-1860.
13. PARK SJ, AHN JM. Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Coronary Disease. *N Engl J Med*, 2015;373:581-582.
14. BUSZMAN PE, BUSZMAN PP, BANASIEWICZ-SZKROBKA I *et al.* Left Main Stenting

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

- in Comparison With Surgical Revascularization: 10-Year Outcomes of the (Left Main Coronary Artery Stenting) LE MANS Trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016;9:318-327.
15. DOUGLAS PS, HOFFMANN U. Anatomical versus Functional Testing for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*, 2015;373:91.
 16. HENRIQUES JPS, HOEBERS LP, RÅMUNDDAL T *et al*. Percutaneous Intervention for Concurrent Chronic Total Occlusions in Patients With STEMI The EXPLORE Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2016;68:1622-1632.
 17. BRILAKIS ES, ABDULLAH SM, BANERJEE S. Who Should Undergo Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention? The EXPLORation Continues. *J Am Coll Cardiol*, 2016;68:1633-1636.
 18. HOLMES DR, TAGGART DP. Revascularization in stable coronary artery disease: a combined perspective from an interventional cardiologist and a cardiac surgeon. *Eur Heart J*, 2016; 37:1873-1882.
 19. BANGALORE S, BLECKER S, HANNAN EL. Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Coronary Disease. *N Engl J Med*, 2015;373:582.
 20. PANOULAS VF, COLOMBO A, MARGONATO A *et al*. Hybrid coronary revascularization: promising, but yet to take off. *J Am Coll Cardiol*, 2015;65:85-97.
 21. JAMES S. Stroke: a rare but devastating procedural complication of PCI. *Eur Heart J*, 2015;36:1571-1572.
 22. KOBAYASHI Y, NAM CW2, TONINO PA *et al*. FAME Study Investigators. The Prognostic Value of Residual Coronary Stenoses After Functionally Complete Revascularization. *J Am Coll Cardiol*, 2016;67:1701-1711.
 23. GOTTLIEB I, LIMA RS. The Fermi paradox and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2014;64:693-695.
 24. AHMADI A, LEIPSIK J, BLANKSTEIN R *et al*. Do plaques rapidly progress prior to myocardial infarction? The interplay between plaque vulnerability and progression. *Circ Res*, 2015, 19;117:99-104.
 25. PIEPOLI M F, HOES AW, AGEWALL S *et al*. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*, 2016;37:2315-2381.
 26. WILSON MG, ELLISON GM, CABLE NT. Basic science behind the cardiovascular benefits of exercise. *Br J Sports Med*, 2016;50:93-99.
 27. MARIJON E, BOUGOUIN W, KARAM N *et al*. Survival from sports-related sudden cardiac arrest: In sports facilities versus outside of sports facilities. *Am Heart J*, 2015;339-345.
 28. PRICE KJ, GORDON BA, BIRD SR *et al*. A review of guidelines for cardiac rehabilitation exercise programmes: Is there an international consensus? *Eur J Prev Cardiol*, 2016;23:1715-1733.
 29. BABU AS, LOPEZ-JIMENEZ F, THOMAS RJ *et al*. Advocacy for outpatient cardiac rehabilitation globally. *BMC Health Serv Res*, 2016;16:471.
 30. MÖBIUS-WINKLER S, LOPEZ-JIMENEZ F, THOMAS RJ *et al*. Coronary Collateral Growth Induced by Physical Exercise: Results of the Impact of Intensive Exercise Training on Coronary Collateral Circulation in Patients With Stable Coronary Artery Disease (EXCITE) Trial. *Circulation*, 2016;133:1438-1448.
 31. GOULD KL. Intense Exercise and Native Collateral Function in Stable Moderate Coronary Artery Disease: Incidental, Causal, or Clinically Important? *Circulation*, 2016; 133:1431-1434.
 32. GANESAN AN, LOUISE J, HORSFALL M *et al*. International Mobile-Health Intervention on Physical Activity, Sitting, and Weight: The Stepathlon Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*, 2016;67: 2453-2463.
 33. ISRAEL A, KIVITY S, SIDI Y *et al*. Use of exercise capacity to improve SCORE risk prediction model in asymptomatic adults. *Eur Heart J*, 2016;37:2300-2306.
 34. HUANG BT, HUANG FY, ZUO ZL *et al*. Meta-Analysis of Relation Between Oral β -Blocker Therapy and Outcomes in Patients With Acute Myocardial Infarction Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol*, 2015;115:1529-1538.
 35. TSUJITA K, SUGIYAMA S, SUMIDA H *et al*. PRECISE-IVUS Investigators. Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy With Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients With Percutaneous Coronary Intervention: The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2015;66:495-507.
 36. CREA F, NICCOLI G. Ezetimibe and Plaque Regression: Cholesterol Lowering or Pleiotropic Effects? *J Am Coll Cardiol*, 2015;66:508-510.
 37. MEIER B. Interventional cardiology, where real life and science do not necessarily meet. *Eur Heart J*, 2016;37:2014-2019.
 38. BRAUNWALD E. Progress in the Noninvasive Detection of High-Risk Coronary Plaques. *J Am Coll Cardiol*, 2015;66:347-349.
 39. MOTOYAMA S, ITO H, SARAI M *et al*. Plaque Characterization by Coronary Computed Tomography Angiography and the Likelihood of Acute Coronary Events in Mid-Term Follow-Up. *J Am Coll Cardiol*, 2015;66:337-346.

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

Quoi de neuf en hypertension ?

Baisse de PA et prévention cardiovasculaire : un bénéfice même en tenant compte des effets secondaires des médicaments

Comme plus aucune étude de morbi-mortalité évaluant de nouvelles classes d'antihypertenseurs n'a été publiée en 2016, le Pr Alberto Zanchetti, l'expert incontesté des essais sur l'hypertension artérielle (HTA) depuis 30 ans, a publié en 2016 trois nouvelles méta-analyses ayant pour but de répondre aux questions suivantes :

- comment est prévenue l'insuffisance cardiaque lorsqu'une baisse de la pression artérielle (PA) est obtenue par des antihypertenseurs ? [1];
- quel objectif de PA chez l'hypertendu traité en prenant en compte l'étude SPRINT ? [2];
- les bénéfices de la baisse de PA sont-ils modifiés par la survenue d'effets indésirables liés aux antihypertenseurs ? [3].

Les réponses à ces questions sont les suivantes :

>>> Dans une méta-analyse incluant 35 essais randomisés, les complications de morbi-mortalité qui sont prévenues avec le plus de bénéfice sont l'insuffisance cardiaque (RR : 0,63 ; IC 95 % : 0,52-0,75) et l'AVC (RR : 0,58 ; IC 95 % : 0,49-0,68). La prévention de ces complications dépend de l'intensité de la baisse de la pression artérielle systolique (PAS), de la pression artérielle diastolique (PAD) et de la pression pulsée (PP). De plus, dans les 18 essais ayant

exclu la présence d'une insuffisance cardiaque chez les patients à l'inclusion, le bénéfice sur la prévention de l'insuffisance cardiaque (nouveaux cas d'IC) est le suivant : RR : 0,58 ; IC 95 % : 0,44-0,75.

Enfin, la méta-analyse réalisant une comparaison en face-à-face des classes d'antihypertenseurs montre que les antagonistes calciques sont moins efficaces que les autres classes d'antihypertenseurs pour la prévention de l'IC. Toutefois, cette infériorité disparaît lorsque la méta-analyse est limitée aux essais ayant permis l'association soit d'un diurétique, soit d'un bêtabloquant, soit d'un bloqueur du SRA (système rénine-angiotensine) à un antagoniste calcique (RR : 0,96 ; IC 95 % : 0,81-1,12). En conclusion, il est démontré que la baisse de la PA provoquée par l'usage des antihypertenseurs permet de prévenir la survenue de nouveaux cas d'insuffisance cardiaque. Contrairement à ce que suggéraient certains résultats, l'usage d'antagonistes calciques n'est pas moins efficace pour prévenir l'IC, en particulier si ces traitements sont utilisés en association à un bloqueur du SRA (ARA2 ou IEC) ou à un diurétique.

>>> Dans les essais randomisés du traitement de l'HTA publiés entre 1966 et 2015, 16 études ont inclus 52 235 hypertendus et ont, selon le protocole, comparé des groupes ayant des objectifs tensionnels différents. La méta-analyse réalisée en 2016 a inclus les résultats de l'étude SPRINT, dont la méthodologie est particulièrement remarquable. Les résultats de cette méta-analyse expriment les bénéfices sur la prévention des compli-



→ X. GIRERD

Unité de Prévention cardiovasculaire, Pôle Cœur Métabolisme, Groupe Hospitalier Universitaire Pitié-Salpêtrière, PARIS.

cations cardiovasculaires (CV) et de mortalité pour une différence obtenue entre les objectifs tensionnels de -10/-5 mmHg pour la PAS/PAD. Les résultats confirment qu'une baisse plus intense de la PA s'accompagne d'une diminution des AVC (RR : 0,71 ; IC 95 % : 0,60-0,84), des cardiopathies ischémiques (RR : 0,80 ; IC 95 % : 0,68-0,95), des événements CV majeurs (RR : 0,75 ; IC 95 % : 0,68-0,85) et de la mortalité CV (RR : 0,79 ; IC 95 % : 0,63-0,97). En revanche, aucune prévention supplémentaire n'est notée pour l'insuffisance cardiaque et la mortalité totale.

En poolant les 16 essais ayant tenu compte d'une stratification sur le risque cardiovasculaire à l'inclusion, il est observé une équivalence du bénéfice exprimé en risque relatif mais une augmentation du bénéfice absolu chez les hypertendus ayant un RCVA (risque cardiovasculaire absolu) le plus élevé à l'inclusion. Lorsque les valeurs de la PAS initiale sont > 150 mmHg ou > 140 mmHg, ou encore > 130 mmHg, une baisse de -10/-5 mmHg provoque un même bénéfice relatif dans la prévention des complications, mais le bénéfice absolu diminue selon les valeurs de la PAS initiale. En conclusion, la prise en compte de l'étude SPRINT ne modifie

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

pas les résultats déjà connus sur les bénéfices supplémentaires d'un objectif plus rigoureux chez l'hypertendu traité. Toutefois, le bénéfice absolu étant plus modéré pour une baisse de la PA autour de l'objectif de 130 mmHg qu'au tour de celui de 140 mmHg, les résultats positifs de l'étude SPRINT doivent être mis en balance avec les inconvénients provoqués par l'augmentation du nombre des antihypertenseurs qui ont été le moyen utilisé dans l'étude SPRINT pour obtenir une plus grande baisse de la PA.

>>> Si les essais de morbi-mortalité entrepris avec les antihypertenseurs ont démontré un bénéfice indiscutable pour prévenir les complications, les conséquences de l'apparition d'effets indésirables secondaires à l'usage des antihypertenseurs n'ont jamais été évaluées. À partir des données de 50 essais randomisés ayant inclus 179 949 sujets et évalué les effets préventifs des antihypertenseurs, il a été relevé le critère d'un arrêt permanent du traitement attribuable à l'apparition d'un effet indésirable. Les relations entre la diminution des complications CV, la baisse de la PA et l'arrêt définitif du traitement du fait d'un effet indésirable ont été évalués par analyse en méta-régression. Une diminution de 24 % des complications CV majeures était associée à une augmentation de 89 % des arrêts de traitement en raison d'effets secondaires.

Ainsi, lorsque des antihypertenseurs ont été prescrits chez 1 000 hypertendus pendant 5 ans, 33 complications CV majeures ont été évitées, mais le traitement s'est accompagné d'effets indésirables provoquant un arrêt du traitement chez 84 sujets. L'analyse en méta-régression indique que l'intensité du bénéfice de la prévention et des effets indésirables est en relation avec l'importance de la baisse de la PA. Elle indique également que, lorsque la baisse de la PA est la plus importante, l'augmentation des effets indésirables est plus importante que l'intensité du bénéfice

de la prévention. Pour un objectif de PAS < 130 mmHg, l'arrêt des traitements pour effet indésirable est en augmentation avec un rapport inconvénient/bénéfice plus élevé que lorsque l'objectif de PAS est < 140 mmHg. En conclusion, la survenue d'effets indésirables liés au traitement antihypertenseur n'enlève pas les bénéfices liés à la prévention des complications chez les hypertendus, toutefois le rapport inconvénient/bénéfice doit être discuté lorsque les objectifs tensionnels sont les plus bas.

Vers un nécessaire réexamen du conseil d'une faible consommation de sel des populations "bien-portantes"

Alors que, depuis plus de 30 ans, les autorités sanitaires internationales recommandent d'obtenir que la consommation de sodium pour la population générale ne dépasse pas 2,3 g par jour – soit 5,5 g de sel (chlorure de sodium) par jour – en se basant sur les analyses de l'étude INTERSALT réalisée dans les années 1970, de nouvelles études épidémiologiques menées depuis le début des années 2000 remettent en question ce dogme de la santé publique. La publication en 2012 des résultats de l'étude européenne EPOGH par le Pr Jan Staessen a été la première contestation sérieuse de la pensée unique concernant les dangers du sel, car cette étude montrait que la mortalité cardiovasculaire augmentait chez des individus pourtant en bonne santé mais consommant moins de 6 g de sel par jour [4]. Ces résultats ont été vigoureusement critiqués par les partisans du puissant "lobby anti-sel", avec comme argument principal l'absence de certitude dans le résultat du fait de la petite population évaluée (3 681 sujets avec un suivi de 7,9 années).

En 2014, la publication d'une autre étude prospective épidémiologique, la PURE study [5], coordonnée par le Pr Salim Yusuf, un épidémiologiste nord-améri-

cain réputé, a apporté une preuve supplémentaire de la complexité de la relation unissant le sel et les maladies cardiovasculaires. En effet, l'analyse du contenu en sodium d'un échantillon d'urine de 102 216 adultes, vivant dans 18 pays et représentatifs de tous les modes de vie des années 2000, a montré une faible mais significative relation entre le sodium ingéré et l'élévation de la PA (+ 1 g de sel étant associé à + 2,11 mmHg de PAS et + 0,78 mmHg de PAD). Cette relation positive était la plus évidente chez les sujets ayant une consommation de sel quotidienne de plus de 12 g. En outre, une augmentation des complications cardiovasculaires était observée chez les sujets ayant une forte consommation de sel mais aussi chez ceux dont la consommation était la plus faible. L'étude PURE ayant inclus de façon majoritaire des sujets en bonne santé et sans maladie cardiovasculaire, le message adressé par les investigateurs aux décideurs de la santé publique était qu'il fallait revoir les recommandations vis-vis des bienfaits d'une faible consommation de sel dans la population des "bien-portants".

Ce nouveau message a été âprement combattu par les tenants de l'orthodoxie. Parmi ceux-ci, le Pr Graham MacGregor [6] – à l'origine d'un programme de santé publique mené en Grande-Bretagne et visant à imposer la diminution par les industries agroalimentaires du contenu en sel des "aliments transformés" – a montré qu'une diminution de 15 % de la consommation moyenne de sel était observée (9,5 ± 0,2 g/jour en 2003 à 8,1 ± 0,2 g/jour en 2011) dans des sous-groupes de la population vivant en Grande-Bretagne. Comme une diminution du nombre des complications cardiovasculaires est observée sur les registres nationaux de mortalité, le Pr MacGregor affirme qu'il existe un lien de causalité entre la baisse de la consommation du sel alimentaire et la baisse observée des événements cardiovasculaires. Toutefois, les nombreuses faiblesses méthodologiques de cette étude – en particulier la méthode utilisant les

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les patients insuffisamment contrôlés par l'administration d'énalapril 20 mg seul. L'association fixe LERCAPRESS® 20/10 mg ne doit pas être utilisée en initiation de traitement de l'hypertension. LERCAPRESS® 20/20 mg : traitement de l'hypertension artérielle essentielle en substitution chez les patients dont la pression artérielle est correctement contrôlée par l'administration séparée d'énalapril 20 mg et de lercanidipine 20 mg pris simultanément.

La mise en place systématique des mesures hygiéno-diététiques est recommandée dès lors que le diagnostic de l'hypertension est établi.

Efficacités combinées



Lercapress® 20/10 MG

énalapril + lercanidipine

Maléate d'énalapril et chlorhydrate de lercanidipine



20/20 MG



 **RECORDATI**
Sous licence RECORDATI

Pour une information complète merci de consulter les RCP Lercapress® 20/10 mg et Lercapress® 20/20 mg sur <http://ansm.sante.fr>


Pierre Fabre
Médicament

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

données de deux populations différentes – ne permettent pas de contrer de façon convaincante les résultats de l'étude PURE.

C'est en 2016 qu'une nouvelle méga-analyse [7] est réalisée par le groupe d'épidémiologie du Pr Salim Yusuf de l'université de Hamilton, au Canada. Celui-ci possède dans ses serveurs informatiques les données individuelles des études épidémiologiques PURE et EpiDREAM mais aussi des essais thérapeutiques de morbi-mortalité ONTARGET et TRANSCEND. La quantité des données analysables portant sur 133 118 individus permet de procéder à des analyses séparées chez les sujets avec HTA (63 559 individus) et chez ceux sans HTA (65 559 individus). Dans cette très large population, les données relatives à la consommation de sel (dosage du sodium urinaire sur un échantillon d'urine), à la mortalité cardiovasculaire et aux événements cardiovasculaires majeurs ont été obtenues après un suivi moyen de 4,2 années. Les résultats indiquent que l'augmentation de la PAS en relation avec une consommation excessive de sel est plus importante chez les hypertendus (2,08 mmHg pour chaque apport de 2,5 g de sel) que chez les normotendus (1,22 mmHg pour chaque apport de 2,5 g de sel).

Les résultats concernant les relations entre consommation de sel et complications cardiovasculaires et mortalité confirment l'existence d'une courbe en U ayant pour borne inférieure 3 g de sodium par jour (apportés par la consommation de 7,5 g de sel avec un HR à 1,3 [IC 95 % : 1,23-1,47]), et pour borne supérieure 7 g de sodium par jour (apportés par la consommation de 17,5 g de sel avec un HR à 1,23 [IC 95 % : 1,11-1,37]). Le risque le plus faible de complications cardiovasculaires était observé pour une consommation comprise entre 4 et 5 g de sodium par jour (apportés par la consommation de 10 à 12,5 g de sel). Cette action défavorable de la consommation

POINTS FORTS

- ⇨ Trois nouvelles méta-analyses réalisées par le Pr Zanchetti en 2016 confirment que la baisse de la pression artérielle induite par les médicaments antihypertenseurs est toujours bénéfique pour la prévention cardiovasculaire, même en tenant compte des effets secondaires de certaines familles pharmacologiques.
- ⇨ Une nouvelle étude épidémiologique menée chez 113 118 sujets confirme l'existence d'une courbe en U entre consommation de sel et complications cardiovasculaires. Une consommation de sodium inférieure à 3 g par jour (soit 7,5 g de sel) est associée à une augmentation des complications cardiovasculaires et de la mortalité chez les hypertendus et les normotendus.

de sodium avec courbe en U n'est toutefois notée que chez les hypertendus. En effet, chez les normotendus, aucune augmentation significative du risque de complications cardiovasculaires n'est observée chez les grands consommateurs de sodium alors que l'on note une augmentation du risque chez ceux dont la consommation est inférieure à 3 g de sodium par jour (apportés par la consommation de 7,5 g de sel avec un HR à 1,26 [IC 95 % : 1,1-1,46]).

Cette étude permet en outre de connaître les apports moyens en sodium des populations vivant dans 49 pays et ayant des traditions alimentaires très variées : 11 % consomment moins de 3 g de sodium par jour (7,5 g de sel), 11 % consomment plus de 7 g de sodium par jour (17,5 g de sel) et 25 % entre 4 et 5 g de sodium par jour (10 à 12,5 g de sel).

Cette étude, dont l'ampleur et la qualité méthodologique sont indiscutables, a tout de même conduit le "lobby anti-sel" à tenter de discréditer ces résultats au prétexte que l'évaluation de la consommation de sodium par un recueil urinaire sur échantillon n'était pas suffisamment fiable comparée au recueil des urines de 24 heures considéré comme le *gold standard*. Cette critique n'est que partiellement fondée car il a été montré que le

recueil des urines de 24 heures n'était pas plus représentatif de la consommation sodée moyenne d'un individu qu'un recueil sur échantillon. En effet, pour obtenir une estimation fiable de la consommation de sel d'un individu, il est nécessaire de faire la moyenne d'au moins 9 recueils urinaires [8].

La plus sérieuse contestation de la courbe en U pour le risque de complications liées au sel est le programme TOHP. Ce programme de deux études a débuté aux États-Unis dans les années 1980 et a été conçu par le Pr Paul Whelton, un épidémiologiste qui s'est spécialisé dans l'évaluation des interventions non médicamenteuses pour la prévention des maladies cardiovasculaires. Les études TOHP ont inclus des individus ayant une préhypertension auxquels des programmes visant à réduire leur consommation de sel, à augmenter leur activité physique ou à diminuer leur poids par un coaching nutritionnel ont été proposés sur une période de 2 ans. Plusieurs dosages du sodium urinaire ont été obtenus pendant cette période initiale et secondairement, le suivi de cette population comportant 2 275 sujets ayant été mené pour réaliser une étude de morbi-mortalité. En 2016, le Pr Paul Whelton a publié le suivi à 20 ans [9] et montré qu'il existait une relation entre

la consommation de sel et les événements cardiovasculaires mais que celle-ci n'était pas de type "courbe en U". Toutefois, chez les 10 % de sujets ayant une consommation de sel inférieure à 5,5 g, si le risque de complication observé était le plus faible, la différence n'était pas statistiquement significative par comparaison avec le groupe ayant une consommation de sel comprise entre 9 et 12 g par jour. Les résultats du programme TOHP ne permettent donc pas de contredire formellement les données indiquant les conséquences défavorables sur la santé de la population des "bien-portants" d'un régime alimentaire apportant moins de 7,5 g de sel par jour.

Toutes ces données scientifiques récentes et concordantes devraient conduire à un réexamen des recommandations des autorités sanitaires nationales (PNNS [Programme national nutrition santé]) et internationales (OMS) vis-à-vis des recommandations de consommation de sel pour les populations "bien-portantes". Le message "manger moins salé" à destination du grand public est, avec certitude depuis l'année 2016, un message qui devrait être entendu et appliqué uniquement par certains malades cardiologiques (insuffisance cardiaque, HTA non contrôlée) et par seulement

11 % de la population générale, qui correspondent aux "consommateurs excessif de sel", c'est-à-dire ceux dont la consommation dépasse 7 g de sodium par jour (17,5 g de sel). Il faut souhaiter que les "médecins lanceurs d'alerte" [10] soient entendus par les partisans du *statu quo* qui aujourd'hui conseillent les autorités sanitaires.

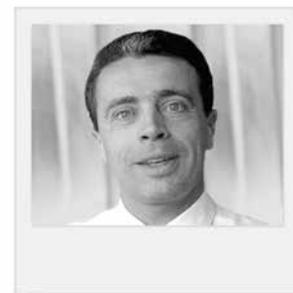
Bibliographie

1. THOMOPOULOS C, PARATI G, ZANCHETTI A. Effects of blood pressure-lowering treatment. 6. Prevention of heart failure and new-onset heart failure--meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*, 2016;34:373-384.
2. THOMOPOULOS C, PARATI G, ZANCHETTI A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension:7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*, 2016;34:613-622.
3. THOMOPOULOS C, PARATI G, ZANCHETTI A. Effects of blood pressure lowering treatment in hypertension: 8. Outcome reductions vs discontinuations because of adverse drug events - meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*, 2016, 34:1451-1463.
4. STOLARZ-SKRZYPEK K, KUZNETSOVA T, THIJS L *et al*. European Project on Genes in Hypertension (EPOGH) Investigators. Fatal and nonfatal outcomes, incidence of hypertension, and blood pressure changes in relation to urinary sodium excretion. *JAMA*, 2011;305:1777-1785.
5. O'DONNELL M, MENTE A, RANGARAJAN S *et al*. PURE Investigators. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2014;371:612-623.
6. HE FJ, POMBO-RODRIGUES S, MACGREGOR GA. Salt reduction in England from 2003 to 2011: its relationship to blood pressure, stroke and ischaemic heart disease mortality. *BMJ Open*, 2014;4: e004549.
7. MENTE A, O'DONNELL M, RANGARAJAN S *et al*. PURE, EPIDREAM, and ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies. *Lancet*, 2016;388:465-475.
8. LUFT F, FINEBERG NS, SLOAN R. Estimating Dietary Sodium Intake in Individuals Receiving a Randomly Fluctuating Intake. *Hypertension*, 1982;4:805-808.
9. COOK NR, APPEL LJ, WHELTON PK. Sodium Intake and All-Cause Mortality Over 20 Years in the Trials of Hypertension Prevention. *J Am Coll Cardiol*, 2016;68:1609-1617.
10. GRAUDAL N. A Radical Sodium Reduction Policy Is Not Supported by Randomized Controlled Trials or Observational Studies: Grading the Evidence. *Am J Hypertens*, 2016;29:543-548.

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

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Quoi de neuf en insuffisance cardiaque ?



→ **M. GALINIER^{1,2,3},
O. LAIREZ^{1,4},
P. FOURNIER¹,
E. CARIOU¹,
C. DELMAS^{1,3},
C. BIENDEL-PICQUET¹,
J. RONCALLI^{1,3}**

¹ Fédération des Services de Cardiologie, CHU Toulouse-Rangueil, TOULOUSE.

² UMR UT3 CNRS 5288 Evolutionary Medicine, Obesity and heart failure: molecular and clinical investigations. INI-CRFT F-CRIN, GREAT Networks.

³ Université Paul-Sabatier-Toulouse III; Faculté de Médecine, TOULOUSE.

⁴ Service de Médecine nucléaire, CHU Toulouse-Rangueil, TOULOUSE.

L'insuffisance cardiaque est une pathologie en évolution permanente et ces derniers mois ont été marqués tant par des modifications de sa conception physiopathologique que par des améliorations de sa prise en charge thérapeutique. Les nouveautés présentées en 2016 par la Société Européenne de Cardiologie [1] portent sur sa définition, avec l'individualisation d'une troisième forme de la maladie, l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection intermédiaire (ICFEi), et sur le traitement de sa forme à fraction d'éjection réduite (ICFEr) avec l'arrivée d'une nouvelle classe thérapeutique, les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine 2 et de la néprilysine (IRAN), et des précisions sur les modalités de correction de la carence martiale. Quant à l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEp), elle continue à faire l'objet d'une intense activité de recherche. Sa définition plus précise grâce à l'utilisation des peptides natriurétiques, la reconnaissance de ses différentes entités cliniques et physiopathologiques – où l'amylose à la transthyrétine sauvage (ex-amylose sénile) occupe maintenant une place importante – en aboutissant à une prise en charge thérapeutique individualisée, devraient enfin permettre la mise au point de traitements efficaces où les IRAN pourraient avoir une place privilégiée.

L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection intermédiaire

Une troisième forme d'insuffisance cardiaque a donc été créée par les experts en

charge d'élaborer les recommandations de l'ESC, l'ICFEi, dans laquelle la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) est comprise entre 40 et 49 %. Elle intéresse 10 à 20 % des patients. Les critères nécessaires à la définition de cette nouvelle entité (**tableau I**) sont au nombre de trois :
– l'existence de symptômes associés ou non à des signes cliniques d'insuffisance cardiaque ;
– une FE ventriculaire gauche comprise entre 40 et 49 % ;
– des taux élevés de peptides natriurétiques (BNP > 35 pg/mL ou NT-proBNP > 125 pg/mL) ;
– et la présence d'au moins une des conditions suivantes à l'échocardiographie : une anomalie structurelle cardiaque (hypertrophie ventriculaire gauche et/ou dilatation de l'oreillette gauche), une dysfonction diastolique (E/e' ≥ 13 et/ou e' < 9 cm/s).

Ces derniers critères la rapprochent de l'ICFEp, dont les paramètres diagnostiques sont identiques en dehors de la FE qui est ≥ 50 %. De plus, le phénotype, la

physiopathologie et le pronostic de cette nouvelle forme d'insuffisance cardiaque sont plus proches de ceux de l'ICFEp que de ceux de l'ICFEr [2].

La création de cette troisième forme d'insuffisance cardiaque est factuellement justifiée par l'absence d'essais thé-

Types d'IC	ICFEr	ICFEi	ICFEp	
Critères	1	Symptômes ± signes cliniques d'IC		
	2	FEVG < 40 %	FEVG 40-49 %	FEVG ≥ 50 %
	3	-	1. Taux de peptides natriurétiques élevés : BNP ≥ 35 pg/mL ou NT-proBNP ≥ 125 pg/mL 2. Au moins un des facteurs additionnels : a. une anomalie structurelle cardiaque : HVG, dilatation OG (> 34 mL/m ²) ; b. une dysfonction diastolique : E/e' ≥ 13 ou e' < 9 cm/s.	

TABLEAU I : Recommandations ESC 2016 : définition de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, intermédiaire et préservée. HVG : hypertrophie ventriculaire gauche ; OG : oreillette gauche.

rapeutiques ayant spécifiquement porté sur ces valeurs de FE. Les essais s'intéressant à l'ICFEP n'ont inclus que des patients avec une FE $\leq 40\%$ alors que ceux consacrés à l'ICFEP ont pris indifféremment comme valeur seuil de FE 45 ou 50 %. Pour le clinicien, l'existence de cette zone grise entre 40 et 45/50 % de FEVG n'était cependant pas surprenante, légitimée par la difficulté de quantifier précisément la valeur de la FE à l'échocardiographie du fait de la variabilité de la mesure qui est d'environ 5 %.

Cette nouvelle classification, purement mathématique et non plus physiopathologique, n'est pas dépourvue de conséquence thérapeutique. En effet, alors que jusqu'à présent ces patients étaient le plus souvent considérés et traités comme des insuffisants cardiaques par altération prédominante de la fonction systolique – ce qui justifiait l'emploi des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des bêtabloquants, seuls les antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes (ARM) n'étaient pas indiqués – on pourrait dans l'avenir, en attendant d'hypothétiques études, se contenter de soulager leurs symptômes par des diurétiques. Or, dans les essais portant sur l'ICFEP ayant inclus des patients avec une FEVG $\geq 45\%$, les patients dont la valeur de FE était comprise entre 45 et 50 % tendaient à mieux répondre au traitement neuro-hormonal de l'insuffisance cardiaque que ceux dont la FE était réellement préservée.

L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite

En 2016, le traitement de l'ICFEP (fig. 1) obéit plus que jamais à des recommandations précises, de niveau I ou IIa, qui s'articulent en quatre étapes et peuvent être résumées en dix points :

1. En première intention, rester fidèle, d'une part, aux IEC – en réservant les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2) en cas d'intolérance

à ces derniers (toux, angioedème) – et, d'autre part, aux bêtabloquants, qui peuvent être débutés simultanément (classe I, niveau A), en les augmentant progressivement jusqu'à la dose maximale tolérée la plus proche possible des doses cibles validées.

2. Utiliser parallèlement les diurétiques pour contrôler les symptômes et les signes congestifs, et en diminuer la posologie si le patient s'améliore (classe I, niveau B).

3. En deuxième intention, si le patient demeure symptomatique et si la FE reste $\leq 35\%$, introduire un ARM à condition que la fonction rénale l'autorise, le débit de filtration glomérulaire estimé (DFG) devant être ≥ 30 mL/min/m² (classe I, niveau A).

4. En troisième intention, si le patient demeure symptomatique et si la FE reste $\leq 35\%$, trois possibilités (qui peuvent être combinées et ne s'excluent donc pas) peuvent être proposées en fonction des situations cliniques :

4.1. Si le patient tolère une pleine dose d'IEC (équivalente à 10 mg \times 2 d'énalapril) ou d'ARA2, il faut substituer ce premier bloqueur du système rénine-angiotensine par un IRAN – associant un ARA2, le valsartan, et un inhibiteur de la néprilysine, le sacubitril (classe I, niveau B) – qui augmente les taux des peptides natriurétiques endogènes. On débutera à la posologie de 49/51 mg 2 fois par jour, en doublant la dose à 97/103 mg 2 fois par jour après 1 mois en l'absence d'hypotension symptomatique, d'altération de la fonction rénale ou d'hyperkaliémie.

4.2. Si le patient est en rythme sinusal et la fréquence cardiaque ≥ 70 bpm (75 en France) malgré une dose maximale tolérée de bêtabloquant, l'ivabradine peut être utilisée (classe IIa, niveau B), en débutant à la posologie de 5 mg 2 fois par jour et en l'augmentant, en cas de persistance d'une tachycardie sinusale, à 7,5 mg 2 fois par jour après 1 mois.

4.3. Si le patient est en rythme sinusal et si la durée du QRS est ≥ 130 ms, les possibilités de mise en place d'un stimulateur multisite (CRT) doivent être appréciées en tenant compte de la morphologie du QRS et de sa durée. Les meilleures indications concernent les patients avec un bloc de branche gauche classe I, niveau A si le QRS est ≥ 150 ms. En cas de bloc de branche non gauche, le degré des recommandations est moindre : classe IIa, niveau B si le QRS est ≥ 150 ms ; classe IIb, niveau B si le QRS est compris entre 130 et 149 ms. Deux méta-analyses récentes ont, en effet, montré que le bénéfice de la resynchronisation était essentiellement lié à la largeur des QRS et non à l'aspect du bloc [3]. La resynchronisation est contre-indiquée si la durée du QRS est < 130 ms (classe III, niveau A) en raison des résultats négatifs de l'étude ECHO-CRT [4]. En cas de fibrillation atriale, un CRT peut être implanté chez les patients restant en classe NYHA III-IV avec un QRS ≥ 130 ms, en association avec une stratégie permettant la stimulation biventriculaire.

5. Un défibrillateur automatique implantable (DAI) est indiqué en prévention primaire chez les patients en stade II à III de la NYHA si la FE reste $\leq 35\%$ malgré un traitement optimal instauré depuis au moins 3 mois ou en prévention secondaire après une arythmie ventriculaire symptomatique (TV, FV), seul ou associé à une CRT (classe I, niveau A), à condition que les patients aient une espérance de vie sans incapacité d'au moins 1 an.

6. Ne pas ajouter à l'association IEC-ARM un ARA2 ou un inhibiteur de la rénine en raison du risque d'hyperkaliémie et/ou d'insuffisance rénale (classe III, niveau C), les ARA2 pouvant éventuellement être associés aux IEC chez les patients ne tolérant pas les ARM (classe IIb, niveau C), ce qui reste une situation rare. En effet, l'étude ATMOSPHERE [5] a mis un terme au développement de l'aliskiren dans l'insuffisance cardiaque, cet

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

inhibiteur direct de la rénine n'ayant pas démontré sa non-infériorité par rapport à l'énalapril, ni sa supériorité en association aux IEC par rapport à l'énalapril seul – alors que cette association augmente le risque d'événements indésirables – confirmant l'intérêt limité et le risque d'un double blocage du système rénine-angiotensine.

7. Rechercher une carence martiale et la traiter par voie intraveineuse en uti-

lisant le fer carboxymaltose (classe IIa, niveau A) pour améliorer les symptômes et la performance à l'effort, ce traitement ne pouvant être administré qu'en milieu hospitalier (**tableau II**).

8. En quatrième intention, en cas de persistance de symptômes malgré les mesures thérapeutiques ci-dessus, peuvent être alors envisagées, en fonction de l'âge du patient et des circonstances cliniques :

8.1. Une optimisation du traitement médical par l'adjonction de digoxine ou d'une association dinitrate d'isosorbide-hydralazine (médicament non disponible en France) (classe IIb, niveau B), cette dernière thérapeutique étant surtout utile chez les patients afro-américains en association avec les IEC et, en France, chez les insuffisants rénaux en cas de contre-indication aux IEC.

■ **En cas de fibrillation atriale**, la digoxine peut être utilisée plus pré-

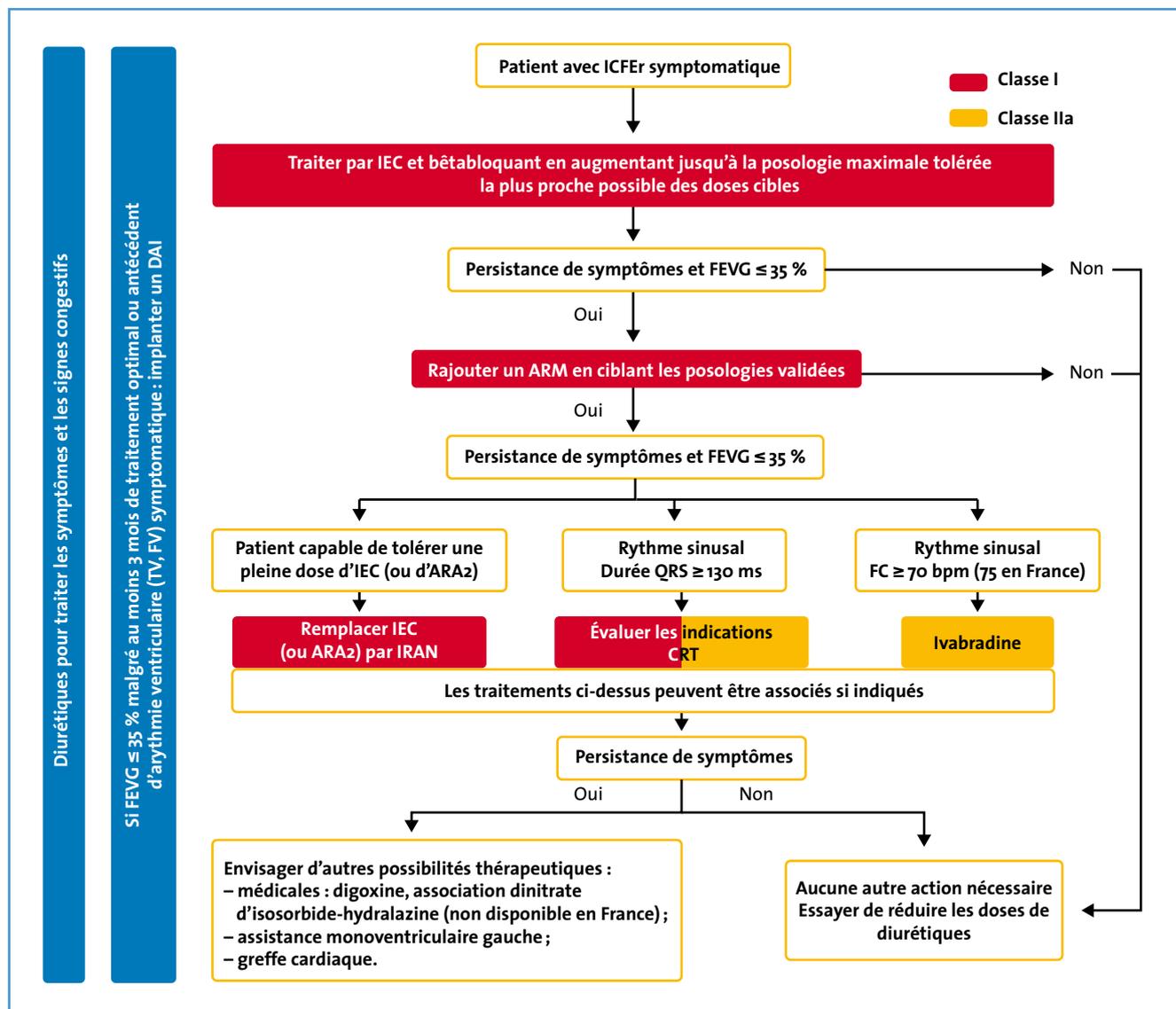


Fig. 1: Algorithme de traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite (Recommandations 2016).

Comorbidités	Classe	Niveau
<p>Carence martiale</p> <p>Le fer carboxymaltose par voie IV peut être utilisé chez les patients symptomatiques avec une ICFE réduite et une carence martiale définie par une ferritinémie < 100 µg/L ou un CST < 20 % et une ferritinémie entre 100 et 299 µg/L, afin d'améliorer les symptômes, la qualité de vie et les capacités à l'exercice.</p>	IIa	A
<p>Diabète</p> <p>La metformine peut être utilisée en 1^{re} ligne de traitement du contrôle glycémique chez les patients insuffisants cardiaques diabétiques en l'absence de contre-indication.</p>	IIa	C

TABLEAU II : Recommandations ESC 2016 pour le traitement des comorbidités des patients en IC.

cocement en cas d'échec des seuls bêtabloquants à ralentir la fréquence ventriculaire (classe IIa, niveau B). La cible de la fréquence cardiaque est alors située entre 70 et 90 bpm bien qu'une valeur < 100 bpm reste acceptable, un contrôle trop strict de la fréquence cardiaque < 70 bpm pouvant être délétère. En effet, alors qu'en rythme sinusal une fréquence cardiaque > 80 bpm est associée à une mortalité accrue, en cas de fibrillation atriale cela n'est vrai que si la fréquence ventriculaire est > 100 bpm [6, 7].

■ Deux méta-analyses se sont récemment intéressées à la digoxine dans la fibrillation atriale permanente et rapportent des résultats contradictoires. La première [8], regroupant 19 études et 91 379 patients insuffisants cardiaques en fibrillation atriale, conclut à une augmentation de 14 % de la mortalité chez ceux traités par digoxine. La seconde [9], reprenant 52 études et 46 274 patients insuffisants cardiaques en fibrillation atriale, conclut à un effet neutre sur la mortalité mais à une réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

■ Parallèlement, une autre méta-analyse n'a pas retrouvé de bénéfice des bêtabloquants sur la mortalité et les hospitalisations chez les patients avec ICFE et fibrillation atriale [10]. Ainsi, la digoxine, qui est plus active sur le contrôle de la fréquence cardiaque au repos qu'à l'effort, peut être utilisée pour contrôler la fréquence ventriculaire des patients sédentaires ou quand les bêtabloquants

sont mal tolérés (notamment en cas d'hypotension artérielle) ou contre-indiqués. Quant à l'ablation par radiofréquence, qui fait son apparition dans les recommandations 2016 (classe IIb, niveau B), elle est indiquée lorsque persistent des symptômes ou des signes cliniques d'insuffisance cardiaque malgré un traitement médical optimal et une fréquence cardiaque contrôlée.

■ Une méta-analyse de 15 études regroupant 1 464 patients a montré que l'ablation permettait de maintenir le rythme sinusal chez 66 % des patients. Par ailleurs, les patients insuffisants cardiaques ayant une fibrillation atriale non valvulaire et éligibles à un traitement anticoagulant doivent plutôt être traités par un anticoagulant oral direct que par anti-

tamines K (AVK) (classe IIa, niveau B), du fait de la réduction des hémorragies cérébrales et de la mortalité sous l'effet de ces nouveaux anticoagulants;

8.2. Une assistance circulatoire monoventriculaire gauche, soit en pont vers la transplantation (classe IIa, niveau C), soit en traitement définitif en cas de contre-indication à la greffe (classe IIa, niveau B), à condition que la fonction systolique ventriculaire droite l'autorise. Dans l'avenir, il est possible que ce type d'assistance soit proposé à un stade évolutif plus précoce, l'étude observationnelle ROADMAP [11] ayant démontré son intérêt chez des patients en stade IIIb-IV avec FE < 25 % ne recevant pas encore d'inotrope avec une amélioration de la survie et des capacités d'effort par rapport à un groupe témoin sous traitement médical optimal.

8.3. Une transplantation cardiaque en l'absence de contre-indication.

9. Traiter par pression positive continue les apnées du sommeil obstructives mais, en cas d'apnée du sommeil centrale prédominante, ne pas traiter par ventilation servo-assistée (classe III, niveau B) (**tableau III**);

10. Établir un plan personnalisé de soins pour chaque patient avec une approche multidisciplinaire comportant une édu-

Comorbidités	Classe	Niveau
<p>Apnées du sommeil</p> <p>La ventilation auto-asservie est contre-indiquée chez les patients avec une ICFE réduite et une apnée du sommeil centrale prédominante en raison d'une augmentation de la mortalité toutes causes et cardiovasculaire.</p>	III	B
<p>Diabète</p> <p>Les thiazolidinediones (glitazones) sont contre-indiquées chez les patients avec une IC, en raison du risque d'aggravation de l'IC et d'augmentation des hospitalisations pour IC.</p>	III	A
<p>Pathologies rhumatologiques</p> <p>Les AINS et les inhibiteurs de la Cox-2 sont contre-indiqués chez les patients avec IC en raison du risque d'aggravation de l'IC et d'augmentation des hospitalisations pour IC.</p>	III	B

TABLEAU III : Recommandations ESC 2016 pour le traitement des comorbidités des patients en IC.

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

cation thérapeutique (classe I, niveau A) et, si possible, une activité physique d'endurance (classe I, niveau A).

Ainsi, entre révolution et évolution, les experts européens ont opté pour cette deuxième solution avec une évolution progressive des pratiques, en insistant sur l'individualisation des décisions thérapeutiques et non un suivi aveugle de ces recommandations qui témoignent de la richesse du traitement de l'ICFEr. Leurs confrères américains ont été moins attentistes et, dans la mise à jour des recommandations 2013 de l'ACC/AHA [12], ils proposent une stratégie différente du blocage du système rénine-angiotensine débutant par un IRAN et réservant les IEC aux patients ne pouvant être traités par IRAN (comme ceux présentant des antécédents d'angioedème) et les ARA2 aux patients ne pouvant être traités ni par IRAN, ni par IEC.

L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

L'ICFEp n'est pas une maladie unique et homogène, mais un syndrome protéiforme, à la physiopathologie complexe, dépendant de l'étiologie dominante et associé à diverses comorbidités [13]. À la différence de l'insuffisance cardiaque par dysfonction systolique, uniformisée par les conséquences neuro-hormonales de l'altération de la fraction d'éjection, son traitement ne repose sur aucune recommandation solide [1], les cinq grands essais thérapeutiques qui lui ont été consacrés n'ayant pu démontrer une diminution significative de la morbi-mortalité.

Si l'élévation des pressions de remplissage du ventricule gauche est le dénominateur commun de ce syndrome, responsable de la dyspnée et de la rétention hydrosodée et rendant compte de la nécessité de contrôler la volémie, le traitement de fond des ICFEp est avant tout étiologique. Ainsi, il n'existe pro-

bablement pas de traitement uniforme de l'ICFEp, les choix des thérapeutiques devant se faire sur mesure, en fonction de l'étiologie et donc du processus physiopathologique dominant. Une analyse phénotypique précise – prenant en compte les données cliniques, étiologiques, biologiques, échocardiographiques, les comorbidités voire les résultats de l'IRM myocardique et de la scintigraphie au diphosphonate – est donc nécessaire afin d'aboutir à une classification physiopathologique des différentes formes d'ICFEp et de proposer un traitement adapté [13].

Les principales étiopathogénies sont :

- les formes par surcharge barométrique, dominées par la cardiopathie hypertensive ;
- les formes par surcharge volumétrique, avec l'obésité morbide et l'insuffisance rénale ;
- les formes par atteinte myocardique avec, d'une part, la cardiomyopathie propre au syndrome métabolique et au diabète et, d'autre part, les cardiomyopathies hypertrophiques et restrictives, sans oublier la cardiopathie ischémique.

Une approche nouvelle utilisant les outils informatiques habituellement dédiés au génotypage, le "*phenomapping*", a permis, à partir des données cliniques et paracliniques recueillies chez des patients atteints d'ICFEp, d'individualiser trois grands groupes phénotypiques qui se distinguent par leur pronostic et pourraient justifier des attitudes thérapeutiques spécifiques [13, 14].

>>> **Le premier groupe** correspond probablement aux formes débutantes de la maladie, les patients étant jeunes, rarement diabétiques, les taux de peptides natriurétiques de type B moins élevés, la fonction rénale non altérée, la masse ventriculaire gauche, le volume de l'oreillette gauche, les pressions de remplissage ventriculaires gauches et les pressions pulmonaires inférieures par rapport aux deux autres groupes.

Logiquement, c'est lui qui a le meilleur pronostic et devrait répondre le mieux aux traitements.

>>> **Le deuxième groupe** se caractérise par une forte prévalence de l'obésité, de l'hypertension artérielle, du diabète et des apnées du sommeil obstructives. Sur le plan hémodynamique, il a le débit cardiaque le plus élevé, tableau compatible avec les conséquences cardiaques de l'obésité et du syndrome métabolique. Son pronostic est intermédiaire. L'obésité, par ses conséquences cardiaques directes et en raison des facteurs de risque qu'elle favorise, joue en effet un rôle croissant dans la genèse de l'insuffisance cardiaque, comme l'a confirmé une méta-analyse de 23 études prospectives ayant inclus 647 388 sujets [15]. Chaque augmentation de 5 unités de l'indice de masse corporelle augmente le risque d'apparition d'une insuffisance cardiaque de 41 % (OR : 1,41 ; IC 95 % : 1,34-1,47) et de décès lié à l'insuffisance cardiaque de 26 % (OR : 1,26 ; IC 95 % : 0,85-1,87). En outre, le tissu adipeux cardiaque participe, à côté des comorbidités partagées comme le syndrome d'apnée du sommeil, à l'apparition d'une fibrillation atriale [16], facteur essentiel de décompensation des ICFEp.

Le diabète et plus particulièrement l'hyperglycémie chronique favorisent l'augmentation de la rigidité myocardique et artérielle par de multiples mécanismes – produits de glycation avancée, dysfonction mitochondriale, stress oxydatif, altération de l'homéostasie calcique, fibrose interstitielle – aboutissant à une altération de la fonction diastolique qui a conduit certains à individualiser une véritable cardiomyopathie diabétique au sein de l'ICFEp [17]. Celle-ci est en fait rarement isolée, l'HTA et l'obésité étant le plus souvent associées au diabète de type 2, ces facteurs de risque pouvant de plus être à l'origine d'une ischémie myocardique par lésions coronariennes épicaudales ou anomalies de la microcirculation.

Au cours de l'étude EMPA-REG [18], un inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2, l'empaglifozine, a diminué de 35 % l'incidence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez des patients diabétiques de type 2 porteurs d'une maladie athéromateuse documentée. À côté du contrôle glycémique, il est probable que les autres effets cardiovasculaires des inhibiteurs sélectifs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (réduction du poids, de la pression artérielle sans augmentation du tonus sympathique, de la rigidité artérielle et du double produit fréquence-pression suggérant une diminution de la post-charge), associés à la diurèse osmotique induite par l'augmentation de l'excrétion urinaire de glucose avec réduction du volume plasmatique, expliquent en partie cet effet bénéfique sur l'insuffisance cardiaque [19].

Malgré ces effets natriurétiques et diurétiques mimant l'action des thiazidiques, il n'est observé avec l'empaglifozine ni hypokaliémie, ni hyperuricémie, ni modification lipidique adverse. Une étude va maintenant tester spécifiquement l'intérêt de cette classe thérapeutique dans l'ICFEP des patients diabétiques. Quant à un agoniste du *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), le liraglutide, malgré une diminution des événements cardiovasculaires majeurs et de la mortalité toutes causes au cours de l'étude LEADER [20], il n'a pas démontré d'effet bénéfique sur le remodelage ventriculaire gauche au cours de l'ICFE réduite [21], ce qui n'incite pas à le tester au cours de l'ICFEP. Enfin, le blocage du système rénine-angiotensine en cas d'HTA associée reste nécessaire chez les patients diabétiques.

>>> **Le troisième groupe** correspond aux formes les plus évoluées du syndrome, les patients étant plus âgés, moins souvent en surcharge pondérale, les taux de peptides natriurétiques étant plus élevés, la fonction rénale fréquemment altérée, la durée du QRS plus élargie, la

masse ventriculaire gauche, le volume de l'oreillette gauche, les pressions de remplissage ventriculaires gauches et les pressions artérielles pulmonaires plus élevées et le débit cardiaque plus bas. Logiquement, c'est lui qui a le plus mauvais pronostic et devrait mal répondre aux traitements, ce qui pourrait expliquer en partie les échecs des tentatives thérapeutiques antérieures. Il est ainsi rassurant que les données de l'intelligence artificielle retrouvent celles du bon sens clinique...

Le profil clinique, hémodynamique et pronostique des patients du 3^e groupe correspond sur de nombreux points à celui que l'on attendrait d'un patient atteint d'amylose cardiaque. L'amylose sénile, ou **amylose à transthyrétine sauvage** – par opposition à l'amylose à transthyrétine mutée, maladie familiale de transmission autosomique dominante – est une pathologie sporadique d'expression quasi exclusivement cardiaque, à l'exception du syndrome du canal carpien, qui prédomine chez l'homme de plus de 60 ans [22]. Tout comme l'ICFEP, sa prévalence augmente avec le vieillissement de la population [23]. Une récente série autopsique retrouvait ainsi 17 % d'amylose à transthyrétine sauvage dans une population de patients avec ICFEP, pouvant dépasser 60 % chez les patients de 90 ans et plus [24]. En l'absence de biomarqueur diagnostique et étant donné une localisation quasi exclusive au niveau du cœur, son diagnostic a longtemps été méconnu devant la réticence légitime des cardiologues à obtenir, à cet âge, la preuve histologique de l'amylose par la réalisation de biopsies myocardiques.

La découverte récente et fortuite que les cœurs atteints d'amylose à transthyrétine fixaient les diphosphonates technétiés lors des scintigraphies osseuses a permis de développer un outil diagnostique non invasif [25]. Ce nouvel outil a ouvert la voie à de nouveaux travaux dans le domaine de l'exploration étiolo-

gique de l'ICFEP, confirmant le fait que, dans une population de patients âgés de plus de 60 ans, 13 à 18 % avaient une fixation myocardique de traceurs osseux compatible avec la présence de dépôts amyloïdes [26, 27].

Dans notre série, par rapport aux autres patients atteints d'ICFEP, les sujets présentant une amylose à la transthyrétine sauvage ont moins souvent des antécédents d'hypertension artérielle ; leur niveau de pression artérielle systolique est plus bas ; à l'électrocardiogramme, les complexes QRS sont de plus bas voltage mais de durée supérieure ; à l'échocardiographie, l'hypertrophie ventriculaire gauche est plus marquée et le *strain* longitudinal global plus diminué avec une augmentation du ratio du *strain* longitudinal de l'apex à la base. Néanmoins, seule la réalisation systématique d'une IRM myocardique et d'une scintigraphie au diphosphonate permet un diagnostic précis.

Il est à espérer que l'inclusion probable d'un certain nombre de ces patients dans l'essai PARAGON-HF (en cours) – duquel les patients atteints de cardiomyopathie restrictive sont exclus mais où la réalisation d'IRM et de scintigraphie "osseuse" n'est pas systématique – n'influence pas les chances de succès de l'association sacubitril-valsartan dans le traitement de l'ICFEP [28]. En effet, à la différence des essais antérieurs basés sur la seule inhibition du système rénine-angiotensine, qui est peu activé au cours de l'ICFEP, il s'agit d'un traitement physiopathologique adapté, l'accumulation des peptides natriurétiques endogènes grâce à l'inhibition de la néprilysine permettant à la fois de contrôler efficacement l'augmentation de la volémie et de lutter contre les anomalies du système vasculaire.

Pour les patients les plus gravement atteints, un dispositif mis en place par voie percutanée – créant une petite communication interauriculaire afin

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Recommandations	Classe	Niveau
Les comorbidités cardiovasculaires et non cardiovasculaires doivent être systématiquement recherchées et traitées par des interventions efficaces et sûres pour améliorer les symptômes, la qualité de vie et/ou le pronostic.	I	C
Les diurétiques doivent être utilisés chez les patients congestifs pour améliorer les symptômes et les signes.	II	B

TABEAU IV : Recommandations ESC 2016 pour le traitement des insuffisances cardiaques à fraction d'éjection préservée ou intermédiaire.

de faire baisser les pressions auriculaires gauches à l'effort en créant un *shunt* gauche-droit – a été testé chez 66 patients au cours de l'étude REDUCE-HF [29]. Cet essai a démontré la faisabilité et la sécurité de cette technique avec 97 % de succès d'implantation sans aucune complication péri-procédurale. Une réduction des pressions capillaires au repos et à l'effort a été observée chez 71 % des patients, avec une amélioration de la classe de la NYHA et de la distance de marche au test de 6 minutes, ainsi qu'une dilatation modérée des cavités droites, sans qu'il y ait pour autant de variation du NT-proBNP.

En attendant ces éventuels progrès, comme le soulignent les dernières recommandations de l'ESC, il faut se contenter de contrôler les symptômes et les signes congestifs par les diurétiques et de prendre en charge étiologies et comorbidités, qui y sont particulièrement fréquentes, par des interventions efficaces et sûres (**tableau IV**), la ventilation servo-assistée restant alors utilisable en cas d'apnée du sommeil centrale prédominante.

La surveillance des patients insuffisants cardiaques chroniques

La télésurveillance du poids et des symptômes associée à un suivi téléphonique n'a pas démontré son efficacité au cours de l'essai BEAT-HF réalisé en Californie [30]. Néanmoins, le nombre élevé de

patients non ou imparfaitement suivis dans cette étude en réduit la portée et souligne la difficulté de réalisation de tels essais, d'autant que la récente méta-analyse *Cochrane* [31] réalisée sur ce sujet confirme l'efficacité de ces techniques.

La télésurveillance de l'état hémodynamique des patients à l'aide de capteurs embarqués ou externes – en permettant une adaptation thérapeutique précise, aidant notamment la gestion des diurétiques – pourrait éviter les décompensations et donc les hospitalisations. La surveillance du niveau des pressions artérielles pulmonaires à l'aide d'un capteur sans fil introduit dans l'artère pulmonaire inférieure, le dispositif CardioMEMS®, a fait la preuve de son efficacité et de son innocuité, grâce à une double anti-agrégation plaquettaire temporaire, au cours de l'essai CHAMPION [32]. Chez 550 insuffisants cardiaques en stade III, le nombre de réadmissions dans les 6 mois suivant l'implantation du système est, en effet, réduit de 33 % chez les malades hémodynamiquement suivis. Son utilisation est recommandée chez les patients insuffisants cardiaques symptomatiques ayant déjà été hospitalisés pour décompensation cardiaque afin de réduire les réhospitalisations (classe IIb, niveau B).

La surveillance de l'impédance pulmonaire ou thoracique, reflet indirect de l'état de congestion pulmonaire, inversement corrélée au niveau des pressions capillaires pulmonaires, a donné des résultats contradictoires. Embarquée

au sein des défibrillateurs, elle ne s'est pas révélée efficace au cours de l'essai OptiLink HF [33]. Une surveillance permanente du signal électrique, avec une analyse de la fréquence cardiaque et de sa variabilité, des troubles du rythme auriculaire et ventriculaire, ainsi que l'appréciation de l'activité chez des patients porteurs de défibrillateurs et/ou stimulateurs multisites, ont fait l'objet de la présentation à l'ESC 2016 de deux études négatives.

>>> L'étude REM-HF [34], multicentrique, non aveugle, a testé l'intérêt d'une surveillance hebdomadaire de ces paramètres *versus* un groupe contrôle non télésuivi chez 1 650 patients présentant une ICEFr, parfaitement bien traités. Elle n'a retrouvé aucun effet de la télésurveillance, l'*odd ratio* étant de 1 aussi bien pour le critère primaire, associant mortalité et hospitalisation cardiovasculaire, que pour les critères secondaires, et ce malgré une bonne observance et un suivi excellent. De même, elle n'a identifié aucun sous-groupe qui aurait pu tirer bénéfice de la télésurveillance.

>>> L'étude MORE-CARE [35] est à peu près similaire. Elle a inclus 917 patients présentant une ICEFr implantés d'un défibrillateur biventriculaire sous traitement médical optimal, randomisés entre télésurveillance et surveillance classique en centre d'implantation. Après un suivi moyen de 24 mois, aucune différence significative n'a été observée sur le critère primaire, associant mortalité et hospitalisation liées au dispositif. En revanche, pour les critères secondaires, incluant les coûts et l'utilisation des ressources, la télésurveillance est supérieure à la surveillance effectuée en centre en raison de la réduction des consultations.

Plusieurs raisons ont été avancées pour expliquer ces résultats négatifs, qui pourraient être liés :
– soit aux patients, dont le traitement médical et électrique était optimal et ne

pouvait donc être amélioré à l'issue de la télésurveillance ;

– soit au paramètre biologique télésuivi, le signal électrique étant probablement peu intéressant car ne renseignant pas sur l'état hémodynamique, en particulier la rétention hydrosodée ;

– soit à l'absence de réactivité du système et/ou des professionnels de santé ; ainsi, dans l'étude REM-HF, la survenue d'une alarme n'a abouti que dans 16 % des cas à une modification du traitement alors que ce chiffre était de 30 % au cours de l'essai OptiLink-HF. D'autant que la mesure de l'impédance thoracique par un dispositif non invasif au cours de l'étude IMPEDANCE-HF [36] – réalisée en simple aveugle chez 256 insuffisants cardiaque en stade II à IV malgré un traitement médical optimal depuis plus de 3 mois avec une FE < 35 % – a réduit de 56 % (par rapport au groupe contrôle) le taux d'hospitalisations lié à l'insuffisance cardiaque et de 43 % la mortalité toutes causes après un suivi moyen de 48 mois.

Plus que des différences techniques, les résultats divergents de ces études proviennent de la gestion du suivi des alertes, qui doit être le plus rigoureux possible et aboutir à un protocole thérapeutique prédéfini, notamment dans la gestion des diurétiques.

L'insuffisance cardiaque aiguë

Les nouvelles recommandations de l'ESC ont précisé les critères d'admission en unité de soins intensifs des patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque aiguë [1, 37, 38] : nécessité d'intubation pour ventilation assistée, signes ou symptômes d'hypoperfusion, saturation en oxygène (SpO₂) < 90 % malgré une supplémentation en oxygène, fréquence respiratoire > 25/min avec utilisation des muscles respiratoires accessoires, fréquence cardiaque < 40 ou > 130 bpm, hypotension artérielle avec pression systolique < 90 mmHg. Les autres patients doivent être hospitalisés en unité de

soins traditionnels, une minorité seulement pouvant quitter directement les services d'urgence-portes.

Peu de progrès ont été réalisés sur le plan thérapeutique, mais en attendant les résultats des études en cours avec la séréxaline, la place des vasodilatateurs a été précisée, les dérivés nitrés intraveineux pouvant être utilisés si la pression artérielle systolique est > 90 mmHg (et non 110 comme antérieurement) en l'absence de symptômes d'hypoperfusion [1]. Quant aux inotropes, ils se résument le plus souvent à la dobutamine, l'action vasodilatatrice du lévosimendan [39] limitant son indication et ce médicament étant contre-indiqué si la PAS est < 85 mmHg.

Tous les espoirs portent sur l'omécan-tiv mécarbnil, un activateur sélectif de la myosine qui, dans l'étude ATOMIC-AHF [40] chez 606 patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque aiguë avec une FE ≤ 40 %, a été testé en administration intraveineuse de 48 h à raison de 3 doses de concentration croissante par rapport au placebo. Si, sur l'ensemble des patients, l'étude est négative, l'omécan-tiv mécarbnil ne modifiant pas de manière significative le critère primaire – la dyspnée appréciée par l'échelle de Likert – ni les critères secondaires, dans une sous-analyse présélectée, la plus forte posologie améliore la dyspnée. De plus, l'omécan-tiv mécarbnil entraîne de manière dose-dépendante une augmentation du temps d'éjection systolique ventriculaire gauche et diminue les volumes télésystoliques. Si, cliniquement, il est bien toléré, sans effet arythmogène auriculaire ou ventriculaire, son utilisation est associée à une élévation très modérée des concentrations de troponine plasmatique non dose-dépendante.

La stratégie afin d'éviter les réhospitalisations précoces a été précisée par les nouvelles recommandations, les patients à leur sortie devant être hémodynamiquement stables, avoir une

volémie normale sous traitement oral et une fonction rénale stabilisée depuis au moins 24 heures. L'inclusion dans un programme d'éducation thérapeutique est hautement souhaitable et les patients doivent revoir leur médecin généraliste dans la semaine qui suit, rejoignant ainsi les mesures du programme PRADO qui se met progressivement en place en France. Ces règles sont particulièrement importantes à l'issue de la première décompensation, après laquelle existe une phase de transition de quelques mois durant laquelle une optimisation rapide du traitement grâce à l'implication des cardiologues doit permettre d'éviter de nombreuses réhospitalisations.

Bibliographie

1. PONIKOWSKI P, VOORS AA, ANKER SD *et al*. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2016;37:2129-2200.
2. LAM CSP, SOLOMON SD. The middle child in heart failure: heart failure with mid-range ejection fraction (40-50%). *Eur J Heart Fail*, 2014;16:1049-1055.
3. CLELAND JG, ABRAHAM WT, LINDE C *et al*. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J*, 2013;34:3547-3556.
4. RUSCHITZKA F, ABRAHAM WT, SINGH JP *et al*. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med*, 2013;369:1395-1405.
5. McMURRAY JJ, KRUM H, ABRAHAM WT *et al*. Aliskiren, énalapril, or aliskiren and énalapril in heart failure. *N Engl J Med*, 2016;374:1521-1532.
6. LI SJ, SARTIPY U, LUND LH *et al*. Prognostic significance of resting heart rate and use of β -blockers in atrial fibrillation and sinus rhythm in patients with heart failure and reduced ejection fraction: findings from the Swedish heart failure registry. *Circ Heart Fail*, 2015;8:871-879.
7. FAUCHIER L, GRIMARD C, PIERRE B *et al*. Comparison of betablocker and digocin

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

- alone and in combination for management of patients with atrial fibrillation and heart failure. *Am J Cardiol*, 2009;103:248-254.
8. VAMOS M, ERATH JW, HOHNLOSER SH *et al*. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J*, 2015;36:1831-1838.
 9. ZIFF OJ, LANE DA, SAMRA M *et al*. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ*, 2015;351:h4451. Doi:10.1136/bmj.h4451
 10. KOTCHA D, HOLMES J, KRUM H *et al*. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*, 2014; 384:2235-2243.
 11. ESTEP JD, STARLING RC, HORSTMANSHOF DA *et al*. Risk assessment and comparative effectiveness of left ventricular assist device and medical management in ambulatory heart failure patients : results from the ROADMAP Study. *J Am Coll Cardiol*, 2015;66:1747-1761.
 12. YANCY CW, JESSUP M, BOZKURT B *et al*. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 of the ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*, 2016;68:1476-1488.
 13. SHAH SJ, KATZ DH, SELVARAJ S *et al*. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*, 2015;131:269-279.
 14. SHAH SJ, KATZ DH, DEO RC. Phenotypic spectrum of heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin*, 2014;10:407-418.
 15. AUNE D, SEN A, NORAT T *et al*. Body mass index, abdominal fatness and heart failure incidence and mortality : a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Circulation*, 2016;133:639-649.
 16. MAHAJAN R, LAU DH, BROOKS AG *et al*. Electrophysiological, electroanatomical and structural remodeling of the atria as consequences of sustained obesity. *J Am Coll Cardiol*, 2015;66:1-11.
 17. SEFEROVIC PM, PAULUS WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J*, 2015;36:1718-1727.
 18. ZINMAN B, WANNER C, LACHIN JM *et al*. Empaglifozin, cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2015;373:2117-2128.
 19. CHILTON R, TIKKANEN I, CANNON CP *et al*. Effects of empaglifozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2015;17:1180-1193.
 20. MARSO SP, DANIELS GH, BROWN-FRANSDEN K *et al*. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2016;375:311-322.
 21. JORSAL AJ, KISTORP C, HOLMAGER P *et al*. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in chronic heart failure patients with and without diabetes. *Eur J Heart Fail*, 2016;doi:10.1002/ehf.657. [Epub ahead of print]
 22. GERTZ MA, BENSON MD, DYCK PJ *et al*. Diagnosis, prognosis and therapy of transthyretin amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*, 2015;66:2451-2466.
 23. OWAN TE, HODGE DO, HERGES RM *et al*. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2006;355:251-259.
 24. MOHAMMED SF, MIRZOYEV SA, EDWARDS WD *et al*. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*, 2014;2:113-122.
 25. RAPEZZI C, QUARTA CC, GUIDALOTTI PL *et al*. Usefulness and limitations of 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in the aetiological diagnosis of amyloidotic cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2011;38:470-478.
 26. GONZÁLEZ-LÓPEZ E, GALLEGU-DELGADO M, GUZZO-MERELLO G *et al*. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*, 2015;36:2585-2594.
 27. BENNANI-SMIRIS Y, VICTOR G, RIBES D *et al*. Pilot study for left ventricular imaging phenotype of patients over 65 years old with heart failure and preserved ejection fraction: the high prevalence of amyloid cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2016;32:1403-1413.
 28. KATSANOS S, BISTOLA V, PARISSIS JT. Combining angiotensin II receptor 1 antagonism and neprilysin inhibition for the treatment of heart failure. *Expert Rev Pharmacol*, 2016;1-11. [Epub ahead of print]
 29. HASENFUSB G, HAYWARD C, BURKHOFF D *et al*. A transcatheter intracardiac shunt device for heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF): a multicenter, open-label, single-arm, phase 1 trial. *Lancet*, 2016;387:1298-1304.
 30. ONG MK, ROMANO PS, EDGINGTON S *et al*. Effectiveness of remote patient monitoring after discharge of hospitalized patients with heart failure: the better effectiveness after transition – Heart Failure (BEAT-HF) Randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*, 2016;176:310-318.
 31. INGLIS SC, CLARK RA, DIERCKX R *et al*. Structured telephone support or non-invasive telemonitoring for patients with heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015;10:CD007228.
 32. ABRAHAM WT, STEVENSON LW, BOURGE RC *et al*. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomized trial. *Lancet*, 2016;387:453-461.
 33. BÖHM M, DREXLER H, OSWALD H *et al*. Fluid status telemedicine alerts for heart failure: a randomized controlled trial. *Eur Heart J*, 2016. Pii: ehw099
 34. MORGAN JM, DIMITROV BD, GILL J *et al*. Rationale and study design of the REM-HF study: remote management of heart failure using implanted devices and formalized follow-up procedures. *Eur J Heart Fail*, 2014;16:1039-1045.
 35. BORIANI G, DA COSTA A, QUESADA A *et al*. Effects of remote monitoring on clinical outcomes and use of healthcare resources in heart failure patients with biventricular defibrillators: results of the MORE-CARE multicentre randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail*, 2016. doi:10.1002/ehfj.626
 36. SHOCHAT MK, SHOTAN A, BLONDHEIM DS *et al*. Non-invasive lung IMPEDANCE-Guided preemptive treatment in chronic heart failure patients: a randomized controlled trial (IMPEDANCE-HF Trial). *J Card Fail*, 2016;22:713-722.
 37. FONAROW GC, ADAMS KF, ABRAHAM WT *et al*. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure classification and regression tree analysis. *JAMA*, 2015;293:572-580.
 38. MEBAZAA A, YILMAZ MB, LEVY P *et al*. Recommendations on pre-hospital and early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the HFA of the ESC, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur J Heart Fail*, 2015;17:544-558.
 39. GONG B, LI Z, YAT WONG PC. Levosimendan treatment for heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2015;29:1415-1425.
 40. TEERLINK JR, FELKER GM, McMURRAY JJ *et al*. Acute treatment with omecamtiv mecarbil to increase contractility in acute heart failure: the ATOMIC-AHF study. *J Am Coll Cardiol*, 2016;67:1444-1455.

Le Pr M. Galinier a déclaré les liens d'intérêts suivants: participation à des boards et conférences pour les laboratoires Novartis, Pfizer et Vifor. Les autres co-auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Quoi de neuf en rythmologie et stimulation ?



→ F. EXTRAMIANA,
Hôpital Bichat, PARIS.

Cette dernière année a été, comme d'habitude, très riche en publications en rythmologie et stimulation. Arythmie la plus fréquente, la fibrillation atriale (FA) fait l'objet de nouvelles recommandations de la Société européenne de cardiologie (ESC) qui intègrent les avancées de la prise en charge du risque thromboembolique associé à la FA et de l'ablation par cathéter. La prise en charge des arythmies ventriculaires, la prévention de la mort subite et la gestion des prothèses cardiaques ont vu la publication de clarifications importantes.

La fibrillation atriale

Concernant la fibrillation atriale (FA), nous avons les recommandations européennes de 2010 (avec des mises à jour et des guides pratiques en 2012, 2013 et 2015) et les recommandations nord-américaines de 2014. L'ESC 2016 a vu la publication des nouvelles "2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation" [1]. Si ces nouvelles recommandations ne sont pas basées sur des modifications de concepts importants issues de nouvelles études pivots, elles précisent un certain nombre de questions soulevées par les versions précédentes. Elles intègrent également la FA dans une perspective plus large grâce à l'inclusion, parmi les auteurs, de représentants des sociétés de chirurgie cardiaque et de neurologie. Cette revue n'a pas pour objet de faire un commentaire exhaustif de ces recommandations. Les points qui en semblent importants seront cependant soulignés dans les dif-

férents paragraphes autour de la prise en charge de la FA.

1. Facteurs de risque de la FA

Les nouvelles *guidelines* insistent sur la détection et la prise en charge des facteurs de risque de FA et des pathologies cardiovasculaires associées. Deux publications parues cette année renforcent le concept déjà publié de relation complexe entre activité physique et FA. Dans la cohorte norvégienne (plus de 20 000 sujets avec un suivi moyen de 20 ans), une activité physique modérée (marche ou vélo au moins 4 heures par semaine) était associée à une diminution de près de 20 % (HR [hazard ratio]: 0,81; IC 95 % : 0,68-0,97) du risque de survenue de FA (comparée à une activité

physique faible). Cependant, une activité physique vigoureuse (entraînement "dur" ou compétition plusieurs fois par semaine) était associée à une tendance non significative à une augmentation du risque de survenue de FA (HR : 1,37; IC 95 % : 0,77-2,43) [2]. En outre, une fréquence cardiaque (FC) plus élevée était associée à une diminution du risque de FA (HR : 0,92; IC 95 % : 0,86-0,98 pour 10 battements par minute [bpm] de fréquence cardiaque supplémentaire). Une FC < 50 bpm serait un facteur de risque de FA [2] nous remémorant le concept de FA vague décrit par Philippe Coumel.

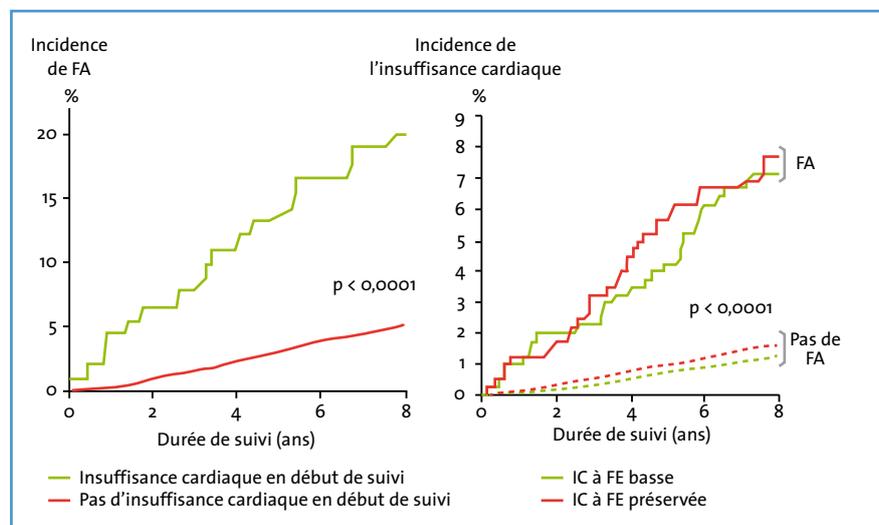


FIG. 1: Relation entre FA et insuffisance cardiaque. Adaptée à partir de [4]. À gauche: apparition de FA au cours du suivi en fonction de la présence ou de l'absence d'insuffisance cardiaque initialement. À droite: apparition d'insuffisance cardiaque (à FE altérée ou préservée) au cours du suivi en fonction de la présence ou de l'absence de FA initialement. FE: fraction d'éjection.

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Lorsque la FA est déjà présente, la randomisation dans un groupe avec entraînement aérobie (4 fois 4 minutes à 85-95 % de la FMT [fréquence maximale théorique], 3 fois par semaine) diminue la charge en FA (= temps passé en FA) de 8,1 % à 4,8 % (alors qu'elle augmente de 10,4 à 14,6 % dans le groupe contrôle; $p = 0,001$) et réduit à la fois la fréquence et la sévérité des symptômes [3].

La relation entre FA et insuffisance cardiaque est connue de longue date. Une analyse de Framingham montre que la FA favorise l'insuffisance cardiaque (à fraction d'éjection [FE] altérée ou préservée), qui elle-même favorise la FA, et apporte un nouvel éclairage sur cette relation [4]. D'une part, plus de la moitié des insuffisants cardiaques ont – ou auront – de la FA. D'autre part, 1/3 des patients ayant une FA développeront une insuffisance cardiaque [4] (**fig. 1**). La FA précède l'insuffisance cardiaque à FE préservée plus souvent que l'insuffisance cardiaque à FE basse. L'association FA-insuffisance cardiaque est de mauvais pronostic (en particulier en cas de FE basse) et justifierait, selon les auteurs, d'évaluer des stratégies de prévention de survenue de l'insuffisance cardiaque chez les patients avec FA [4].

2. FA et risque thromboembolique

Il est maintenant bien accepté que le risque thromboembolique associé à la FA est surtout lié aux facteurs de risque thromboembolique comme cela est reflété dans le score CHA_2DS_2-VASc [1]. Cependant, une méta-analyse de 12 études incluant près de 100 000 patients montre, après ajustement sur les facteurs de risque thromboembolique, que par rapport aux FA paroxystiques, les FA non paroxystiques sont associées à une augmentation de 38 % (HR: 1,38; IC 95 % : 1,191-1,608; $p < 0,001$) du risque thromboembolique et de plus de 20 % du risque de mortalité globale (HR: 1,27; IC 95 % : 1,085-1,365; $p < 0,001$) [5]. Cela ne doit certainement

pas être interprété comme un moindre besoin d'anticoagulation dans la FA paroxystique, mais plutôt comme un encouragement à essayer de diminuer la charge et/ou d'en retarder l'évolution vers la FA persistante ou permanente.

Les nouvelles recommandations rappellent que, jusqu'à présent, seule l'anticoagulation a montré une diminution de la surmortalité liée à la FA [1]. Dans la mise à jour de 2012, une figure suggérait une préférence pour les anticoagulants directs (AOD) par rapport aux antivitamines K (AVK). Les dernières recommandations indiquent clairement qu'en l'absence de contre-indication aux AOD, ces derniers doivent être préférés aux AVK (recommandation de niveau I, niveau de preuve A) [1]. Cette recommandation est justifiée par le fait que les AOD sont associés à une diminution des hémorragies, en particulier intracrâniennes, et à une diminution de la mortalité globale comparés aux AVK. De nombreuses études sont encore en cours avec les différents AOD. Les résultats de l'étude randomisée ENSURE-AF présentée à ESC 2016 montrent que l'on peut réaliser une cardioversion sous edoxaban avec une sécurité au moins équivalente à celle obtenue sous AVK (tendance non significative à une diminution de la survenue d'événement).

La question qui n'est pas résolue est celle du choix parmi les trois, et bientôt quatre, AOD disponibles. Une étude de cohorte danoise portant sur plus de 60 000 patients montre que "dans la vraie vie" le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban sont des alternatives efficaces et sûres aux AVK. En effet, il n'y a pas plus d'AVC sous AOD que sous AVK et, dans cette étude, il semble y avoir moins d'hémorragies et de décès sous apixaban et dabigatran que sous AVK [6]. Même si cette étude de cohorte essaie de corriger les biais par une analyse de propension, il ne s'agit pas d'une étude randomisée comparant les différentes molécules. Il reste encore du chemin pour éclairer le

clinicien dans le choix du meilleur AOD en fonction du profil du patient (âge, fonction rénale, risque thromboembolique et hémorragique...).

Malgré un meilleur profil risque/bénéfice avec les AOD, la diminution du risque hémorragique reste un objectif majeur. Ce risque est actuellement évalué par le score HAS-BLED qui est reconnu comme insuffisant. Le score ABC-bleeding (âge, antécédent hémorragique et trois biomarqueurs : hémoglobine, troponine Ic ultrasensible et GDF-15 [Growth Differentiation Factor 15] ou CKD-EPI [Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration]) permet une meilleure prédiction que les scores utilisés jusqu'à présent [7]. Cette prédiction reste imparfaite, mais ce score permet, en utilisant un nomogramme, d'estimer le risque d'hémorragie majeure à 1 et 3 ans (**fig. 2**) [7]. L'avenir dira si ce score modifiera notre pratique.

Enfin, l'absence d'antidote pour les AOD a été une limite initialement avancée en défaveur de leur utilisation. Cette année a vu la mise sur le marché de l'idarucizumab (fragment d'anticorps monoclonal humanisé) qui antagonise le dabigatran et la publication de l'efficacité, biologique dans un premier temps, puis clinique (ESC 2016) de l'andexanet alfa qui reverse les effets des AOD anti-Xa. Dans l'étude ANNEXA-4, cette molécule rétablit une hémostasie normale chez 79 % des patients présentant une hémorragie majeure sous anti-Xa [8]. Cette limite des AOD sera donc caduque dès que l'ensemble de ces antidotes seront disponibles.

3. Maintien du rythme sinusal et ablation de la FA

Le paradigme de l'équivalence en termes pronostiques des stratégies de maintien du rythme sinusal ou de contrôle de la fréquence cardiaque en FA reste la pierre angulaire de la prise en charge rythmique de la FA dans les nouvelles



Une Confiance Fondée sur les Preuves Cliniques¹ et l'Expérience en Vraie Vie

 **Xarelto**[®]
rivaroxaban

Prévention des Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de Fibrillation Atriale (FA) non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge \geq 75 ans, diabète, antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire.

20 mg en une seule prise /j.*[▲]

Compte tenu de l'absence d'antidote et en l'absence de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante, la prescription de Xarelto[®], dans cette indication est préconisée en 2^{ème} 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. (Avis Commission Transparence - Décembre 2014)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté

Mentions légales disponibles sur la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) et sur le site Bayer (<http://www.bayer.fr>)



* En cas d'insuffisance rénale modérée (Clairance de la Créatinine selon la formule de Cockcroft-Gault de 30 à 49 ml/min) : 15 mg 1x/j. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (CICr de 15 à 29 ml/min), Xarelto[®] doit être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est $<$ 15 ml/min.

[▲] RCP : Résumé des caractéristiques du produit

¹ ROCKET-AF : Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in non-valvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(10):883-91-Etude retenue lors de l'évaluation du dossier d'AMM et du dossier de transparence

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

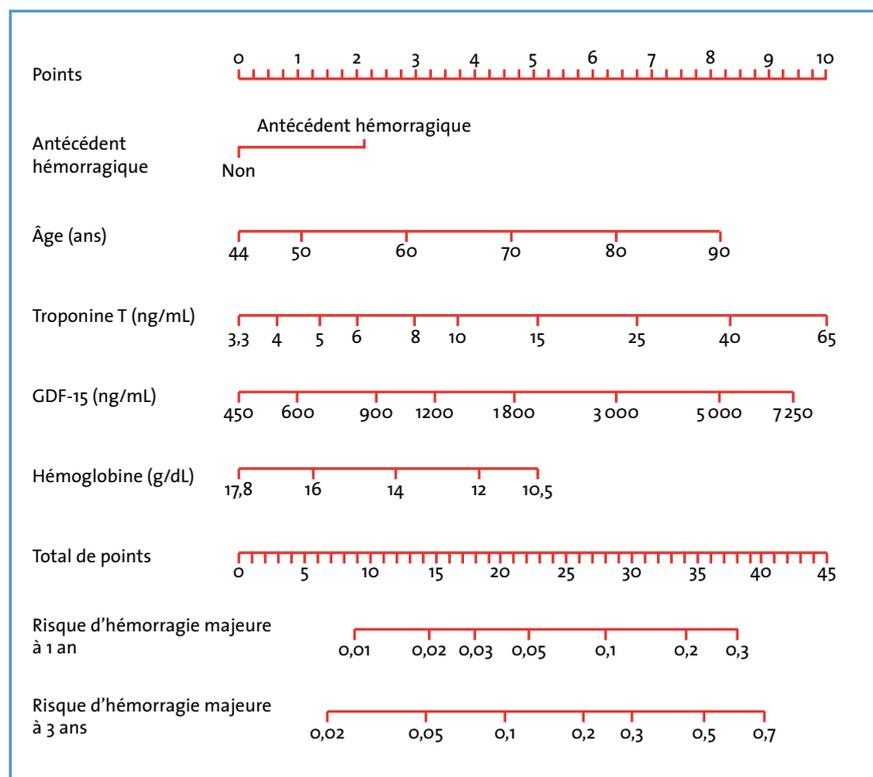


FIG. 2 : Nomogramme d'estimation du risque d'hémorragie majeure à 1 et 3 ans. Adapté à partir de [7].

recommandations [1]. Par conséquent, le choix d'une stratégie du contrôle du rythme ne se justifie que pour un objectif d'amélioration d'une gêne fonctionnelle [1]. Il n'y a pas eu cette année de publication d'études importantes avec les anti-arythmiques. En revanche, de nouvelles études sur l'impact de l'ablation de la FA vont dans le sens de la remise en cause de ce paradigme.

Dans la cohorte suédoise des patients avec FA (plus de 360 000 patients), un peu plus de 1 % des patients ont eu au moins une procédure d'ablation de FA [9]. Les patients ablatés étaient plus jeunes (autour de 59 ans *versus* autour de 75 ans ; $p < 0,001$) et avaient un score CHA₂DS₂-VASc moins élevé ($1,5 \pm 1,4$ *versus* $3,6 \pm 1,9$; $p < 0,001$). À partir de cette cohorte, les auteurs ont construit deux cohortes de 2 836 patients appariés par score de propension sur 51 paramètres mais

ayant eu une ablation ou pas. Après un suivi de $4,4 \pm 2,0$ ans, l'ablation était associée à une diminution du risque ajusté d'AVC de 31 % (HR : 0,69 ; IC 95 % : 0,51-0,93) et à une diminution de moitié du risque de décès (HR : 0,50 ; IC 95 % : 0,37-0,62) [9]. Encore une fois, cette étude n'a pas la force d'une étude randomisée mais elle donne cependant un signal important.

L'étude AATAC, en revanche, est une étude randomisée, multicentrique, en groupes parallèles (mais ouverte compte tenu du caractère invasif de l'ablation) [10]. Des patients avec une FA persistante, soit un *pacemaker*, soit un défibrillateur automatique implantable (DAI), et une insuffisance cardiaque (NYHA II à III et une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 %) ont été randomisés soit pour une stratégie d'ablation percutanée de la FA ($n = 102$), soit pour un traitement par amiodarone ($n = 101$). Après un suivi

d'au moins 24 mois, le taux d'absence de récurrence de FA (critère principal) était de 70 % dans le groupe ablation (après $1,4 \pm 0,6$ procédures) et de 34 % dans le groupe amiodarone ($p < 0,001$). Le taux de succès de l'ablation était cependant différent en fonction des centres (de 29 % à 61 % après une première procédure). Par ailleurs, non seulement les taux d'hospitalisation non programmée (critère secondaire) étaient de 31 % dans le groupe ablation et de 57 % dans le groupe amiodarone ($p < 0,001$), mais le taux de mortalité était significativement plus faible dans le groupe ablaté (8 %) que dans le groupe amiodarone (18 %) ($p = 0,037$) [10]. Ces données permettent d'attendre avec optimisme les grandes études de mortalité avec l'ablation de la FA que sont EAST et CABANA. Mais, pour le moment, l'ancien paradigme issu des études telles qu'AFFIRM reste encore d'actualité.

Cependant, d'une recommandation à la suivante, l'ablation prend une place de plus en plus importante dans la stratégie de contrôle du rythme. La **figure 3** résume la place de l'ablation dans les recommandations ESC 2016. L'ablation endocavitaire peut être proposée en 1^{re} intention (IIaB) quel que soit le type de FA en alternative aux traitements antiarythmiques médicamenteux (qui sont cependant en recommandation de type IA). L'élément devant faire pencher la balance pour l'une ou l'autre des stratégies de maintien du rythme sinusal est le choix éclairé du patient [1]. En cas de récurrence de FA après la 1^{re} ligne de traitement, l'ablation percutanée de la FA a une recommandation de niveau IA en cas de FA paroxystique et de niveau IIaB en cas de FA persistante ou persistante de longue durée. Ici encore, le choix du patient est un élément majeur du choix de stratégie (**fig. 3**) [1].

Les discussions sur ce que doivent être les objectifs d'une procédure d'ablation endocavitaire sont toujours d'actualité. Le congrès HRS (*Heart Rhythm Society*)

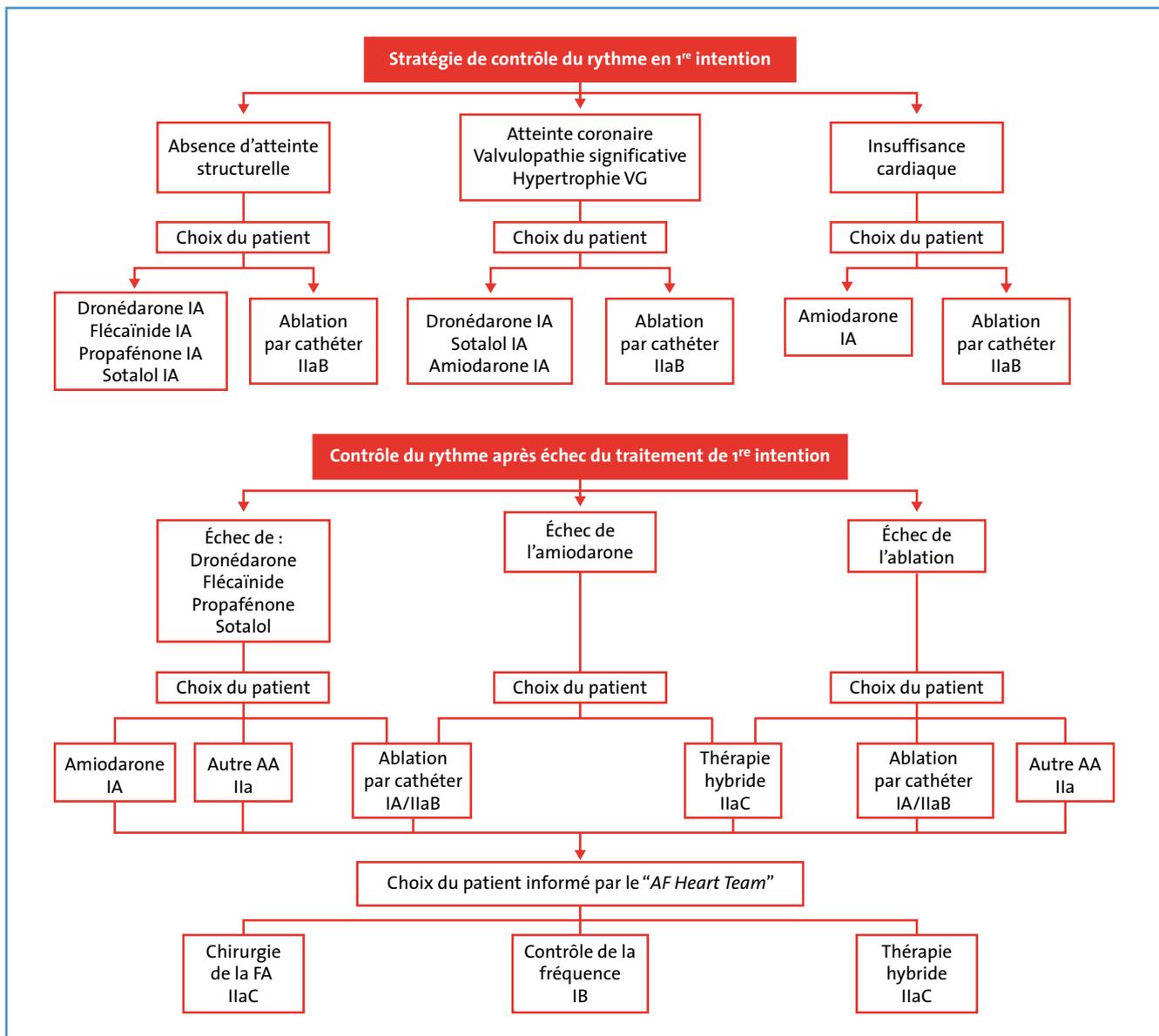


Fig. 3 : Algorithme décisionnel de contrôle du rythme cardiaque dans les nouvelles recommandations ESC 2016. Adapté à partir de [1].

2016 a vu la communication de résultats décevants pour l'ablation des "rotors" (étude OASIS) ou de l'ablation des ganglions autonomiques (étude AFACT) (*Late-Breaking Clinical Trials*, San Francisco, mai 2016). L'isolation des veines pulmonaires (c'est-à-dire leur déconnexion électrique) doit être obtenue quel que soit le type de FA ablatée [1]. Cela est le plus souvent suffisant

dans la FA paroxystique. C'est également une étape indispensable à l'ablation des FA persistantes et persistantes de longue durée même s'il est probable que cela ne soit pas suffisant dans ces situations. Il faudra attendre les prochaines années pour avoir un rationnel plus fort à la réalisation de lésions complémentaires pour contrôler les FA persistantes.

Arythmies ventriculaires et mort subite

Si la FA est l'arythmie la plus fréquente, le problème majeur de la rythmologie est, bien entendu, le problème de la mort subite et des arythmies ventriculaires qui en sont la cause. Cette année a vu la publication d'études importantes pour le diagnostic des pathologies à risque de

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

mort subite, la stratification du risque et également le traitement des arythmies ventriculaires potentielles létales.

Le spasme coronaire est une cause recon- nue de mort subite. Jusqu'à présent, la prise en charge du risque de récurrence d'une mort subite était basée sur la prise en charge du spasme et une mort subite ressuscitée ne constituait pas une indication obligatoire d'implantation d'un défibrillateur automatique. Cependant, une étude sud-coréenne [11] a suivi 1 844 patients spastiques sans histoire de mort subite et 188 patients ayant un antécédent de mort subite ressuscitée dont le spasme était la cause retenue. L'histoire familiale de mort subite (OR [*odds ratio*]: 3,67; IC 95 % : 1,27-10,6), un spasme touchant plusieurs artères coronaires (OR: 2,06; IC 95 % : 1,33-3,19) et le spasme de l'artère interventriculaire antérieure (IVA) (OR: 1,40; IC 95 % : 1,02-1,92) sont prédicteurs du risque de mort subite. Au cours d'un suivi médian de 7,5 ans, les patients avec un antécédent de mort subite ont un risque de décès plus élevé (OR: 7,26; IC 95 % : 4,21-12,5) avec un taux de récurrence d'arythmie ventriculaire potentiellement létale de 32,4/1 000 patients-années. Les auteurs décrivent également une tendance non significative à une diminution de la mortalité chez les patients implantés d'un DAI. Cette étude suggère une réévaluation des indications de DAI après une mort subite ressuscitée par spasme coronaire.

La repolarisation précoce est décrite depuis longtemps et a été considérée comme une variante de la normale. Cependant, plusieurs études réalisées depuis le début des années 2000 ont montré l'association entre cet aspect ECG et la survenue d'une mort subite rythmique. L'association des deux (ECG et mort subite) constitue le syndrome de repolarisation précoce. Cependant, compte tenu de la fréquence de l'aspect de repolarisation précoce dans la population générale (jusqu'à 10 %) et la rareté (heureusement) de la mort subite liée à la

repolarisation précoce, la découverte de l'aspect ECG peut poser de grandes difficultés dans la stratégie de prise en charge.

L'*American Heart Association* a publié cette année une synthèse/recommandation sur le sujet [12]. L'aspect ECG peut orienter. Ainsi, des ondes J très amples et fluctuantes en amplitude et/ou un segment ST horizontal ou descendant sont associées à un risque rythmique plus important, mais sans que cela soit cependant suffisant pour conseiller un traitement. Des aspects cliniques peuvent également suggérer une forme maligne et héréditaire. Il s'agit d'une histoire familiale de mort subite, de la découverte d'autres anomalies de la repolarisation (QT court, syndrome de Brugada) ou enfin d'une histoire de syncope évocatrice d'une origine rythmique. Les recommandations de prise en charge proposées sont essentiellement négatives mais cependant utiles [12]. L'AHA propose (classe IIb) de tenir compte de l'aspect de repolarisation précoce en cas de syncope inexplicite ou d'histoire familiale de mort subite chez un sujet asymptomatique. En revanche, il ne faut pas explorer un patient asymptomatique et sans histoire familiale de mort subite (classe III C), ni utiliser la stimulation ventriculaire programmée pour stratifier le risque en cas de syndrome de repolarisation précoce (classe III B) [12].

La prise en charge du syndrome de Brugada chez un patient asymptomatique est une difficulté identifiée depuis la description du syndrome et le sujet de nombreuses controverses. 2016 sera l'année d'un renversement de mouvement de balancier au sujet du rôle de la stimulation ventriculaire programmée dans la stratification du risque dans ce syndrome. En effet, les résultats d'une analyse de l'ensemble des données prospectives disponibles viennent d'être publiés [13]. À partir de huit études ayant inclus 1 312 patients avec un suivi médian de 38,3 mois, les

auteurs montrent qu'une stimulation ventriculaire programmée (SVP) positive multiplie par plus de 2,5 le risque d'événements cardiaques (HR: 2,66; IC 95 % : 1,44-4,49; $p < 0,001$) [13]. Cela est vrai dans les différents scénarios cliniques (symptomatiques ou pas, aspect de type 1 spontané ou induit), mais revêt une importance pour la décision d'implantation d'un DAI, surtout dans le groupe de patients à risque intermédiaire (patients asymptomatiques avec un aspect de type 1 spontané).

Nous avons également vu cette année la publication d'un nouveau consensus d'experts pour les syndromes de l'onde J (Brugada et repolarisation précoce) [14]. La SVP y garde une place pour la décision de l'implantation d'un DAI chez les patients asymptomatiques avec un ECG de type 1 spontané comme cela est suggéré ci-dessus. Ce qui est nouveau dans ce consensus, c'est la place de l'hydroquinidine dans le syndrome de Brugada. L'hydroquinidine peut être proposée en cas d'indication à un DAI qui est refusée par un patient symptomatique ou encore en alternative au DAI chez un patient asymptomatique, avec un type 1 spontané et déclenchable à la SVP [14] (**fig. 4**). L'avenir dira si ce consensus fait consensus.

Depuis plusieurs années, l'ablation par cathéter fait partie de l'arsenal thérapeutique en cas de tachycardie ventriculaire (TV). Cependant, il y a assez peu d'études contrôlées randomisées précisant quelles en sont les bonnes indications. Les résultats de l'étude VANISH ont été communiqués à l'HRS et publiés au même moment dans le *New England Journal of Medicine* [15]. 259 patients ayant une cardiopathie ischémique, un DAI et une TV sous traitement ont été randomisés soit pour une procédure d'ablation endocavitaire ($n = 132$), soit pour une majoration du traitement anti-arythmique ($n = 127$). Au cours d'un suivi moyen de $27,9 \pm 17,1$ mois, le critère primaire (décès, orage rythmique

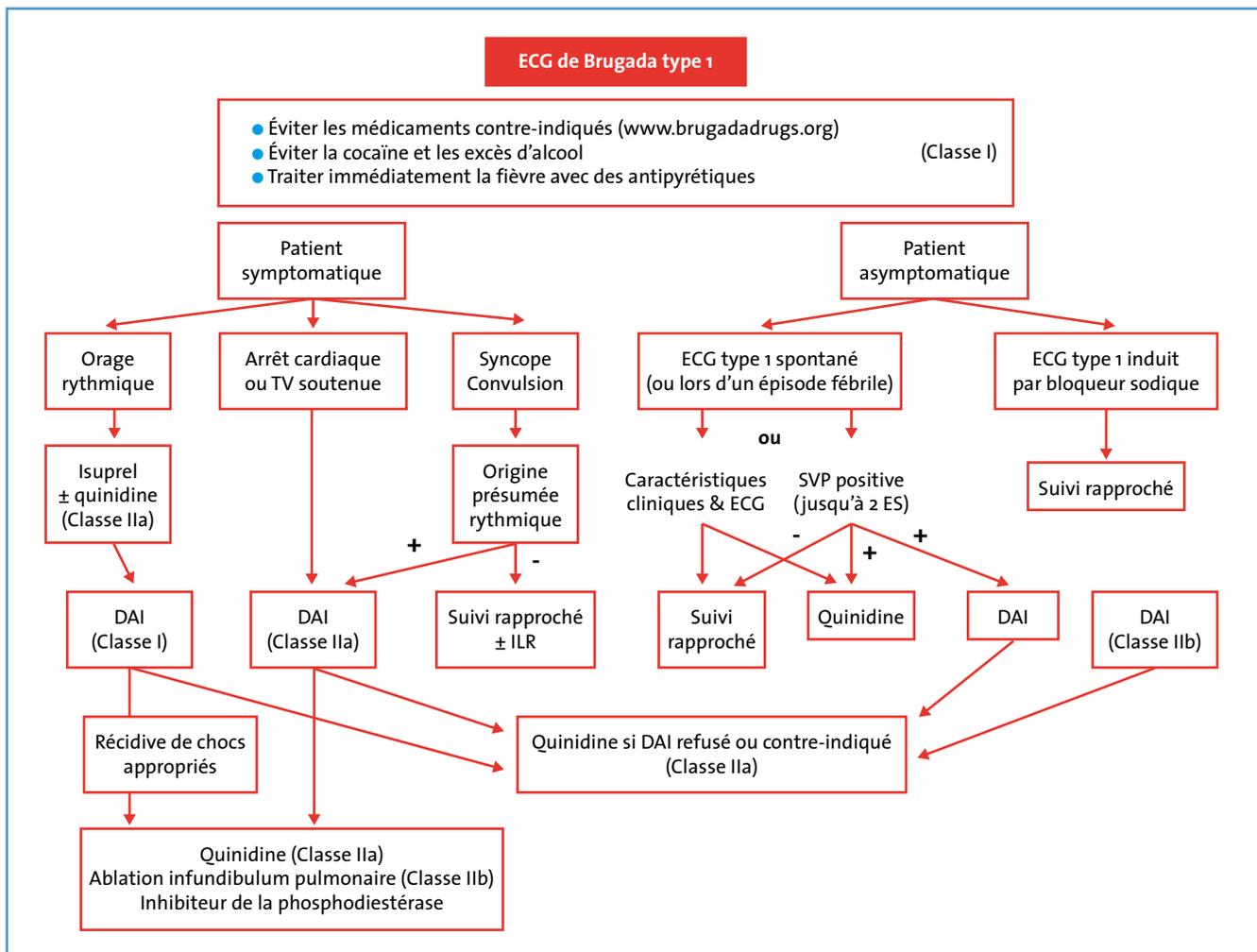


FIG. 4 : Algorithme de prise en charge du syndrome de Brugada. Adapté à partir de la conférence de consensus 2016 [14].

ou choc approprié) est survenu chez 59,1 % des patients ablatés et 68,5 % des patients du groupe majoration des antiarythmiques (HR: 0,72; IC 95 % : 0,53-0,98; $p = 0,04$).

Pour ce qui est des complications, il y a eu 2 perforations cardiaques et 3 hémorragies majeures dans le groupe ablation, et 3 décès médicamenteux (2 toxicités pulmonaires et 1 insuffisance hépatocellulaire) dans le groupe majoration du traitement antiarythmique. Cette réduction de presque 30 % du critère primaire est obtenue dans le sous-groupe de patients qui étaient déjà sous amioda-

rone [15]. On peut retenir de VANISH plusieurs éléments :

- ces patients ont un mauvais pronostic (27 % de décès à 2 ans) et plus de la moitié auront des événements graves ;
- si la TV survient en l'absence d'amiodarone, l'ablation et l'amiodarone font jeu égal à la fois sur la prévention des événements et sur la survenue de complications ;
- si la TV survient sous amiodarone, l'ablation fait beaucoup mieux que la majoration des antiarythmiques, mais avec cependant toujours une proportion élevée de patients présentant des événements. L'ablation est donc utile chez

ces patients même si elle ne semble pas changer le pronostic dans cette population à très haut risque.

Pacemakers et défibrillateurs

Les bénéfices de la stimulation cardiaque et de la défibrillation automatique implantable sont parfaitement établis. Cependant, et comme pour toute thérapeutique, l'implantation de ces dispositifs n'est pas dénuée de complications. Les prestigieuses *Annals of Internal Medicine* publient une étude observationnelle de 114 484 patients (1 437 hôpi-

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

taux aux États-Unis) de plus de 65 ans qui ont eu un DAI (simple, double et triple chambre : 19,8 %, 41,3 %, 38,9 % respectivement) entre 2006 et 2010 [16]. Le taux de complication nécessitant une réintervention ou une hospitalisation était de 6,1 pour 100 patients-années (dont 0,45/100 patients-années d'infections) et le taux de réintervention pour raison autre que complication de 3,9 pour 100 patients-années de suivi. Au total, une complication ou une réintervention est observée pour 10 pour 100 patients-années de suivi. Cette étude identifie les facteurs associés aux complications (âge plus jeune : HR : 1,55 ; IC 95 % : 1,43-1,69 ; triple chambre : HR : 1,38 ; IC 95 % : 1,31-1,45 ; sexe féminin : HR : 1,16 ; IC 95 % : 1,12-1,21 ; sujets noirs HR : 1,14 ; IC 95 % : 1,05-1,23) [16]. Il reste donc de la place pour d'importantes améliorations à la fois de la technique d'implantation et du matériel implanté.

Parmi ces complications, certaines nécessitent l'extraction percutanée de sondes. Cette technique et ses outils se sont développés ces dernières années, mais les données sur ses complications restaient limitées. Le registre national des États-Unis a permis d'identifier 91 890 procédures d'extraction sur la période 2006-2012 [17]. Ces procédures ont été associées à un taux de complication ou de décès de 9,7 % dont une mortalité hospitalière de 2,2 % et 8,3 % de complications de tous types (incluant 2,6 % d'hémorragies nécessitant une transfusion, 1,4 % de complications péricardiques, 0,2 % de conversion en chirurgie à cœur ouvert et 2,4 % d'insuffisance respiratoire postopératoire). Les facteurs de risque indépendants de complications retrouvés sont le sexe féminin (OR : 1,19 ; IC 95 % : 1,12-1,26 ; $p < 0,001$), un indice de comorbidité élevé (OR : 2,95 ; IC 95 % : 2,02-4,29 ; $p < 0,001$) et une extraction indiquée en raison d'une infection de matériel (OR : 2,51 ; IC 95 % : 1,93-3,27 ; $p < 0,001$). Ainsi, en cas d'extraction pour infection, le taux de complication ou de décès est de

11,5 %, dont une mortalité hospitalière de 3,6 % et 9,2 % de complications de tous types. Enfin, et contrairement à ce que l'on aurait pu espérer, les taux de complication ont augmenté au cours du temps [17].

Heureusement, les innovations technologiques sont aussi des sources d'amélioration de la prise en charge de nos patients. La resynchronisation cardiaque améliore non seulement les symptômes, mais également le pronostic des patients insuffisants cardiaques avec une FEVG < 35 % et des QRS larges. Cependant, cette technique reste inefficace chez 1/4 à 1/3 des patients. Cette proportion de "non-répondeurs" peut être diminuée en optimisant les délais de stimulation atrio et interventriculaire en échographie, mais cela est particulièrement long. L'étude RESPOND-CRT présentée à l'HRS 2016 a évalué une optimisation automatique de ces délais basée sur un capteur hémodynamique (le SonR) incorporé dans la sonde de stimulation atriale. 998 patients ont été randomisés en 2:1 pour une optimisation soit automatique avec le SonR, soit échocardiographique. Le taux de répondeurs était de 75 % avec l'optimisation automatique et de 70 % avec l'optimisation sous échographie. La méthode automatique atteint la significativité pour la non-infériorité. De plus, l'optimisation automatique était associée à une diminution de 35 % des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (HR : 0,65 ; IC 95 % : 0,46-0,92). Il s'agit là d'un très bel exemple de complémentarité entre rythmologie, stimulation et hémodynamique au service de nos patients insuffisant cardiaques.

Conclusion

La rythmologie est depuis longtemps une discipline interventionnelle à haute technologie. Les techniques sont de mieux en mieux maîtrisées avec des indications de plus en plus précoces

dans la prise en charge des patients. Ces améliorations thérapeutiques sont cependant sources de complications potentielles. L'information de nos patients, la possibilité d'un choix éclairé et l'expression de leurs préférences doivent être des éléments centraux de notre relation avec eux. Cette notion, certes ancienne, est de plus en plus mise en avant et est maintenant formalisée dans un consensus international – européen (EHRA), nord-américain (HRS), Asie-Pacifique (APHRS) et latino-américain (SOLEACE) – pour tenir compte des valeurs et préférences des patients lors de la prise en charge des arythmies cardiaques [18]. Il y a là aussi une source de progrès en rythmologie.

Bibliographie

1. KIRCHHOF P, BENUSSI S, KOTECHA D *et al*. Authors/Task Force Members; 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J*, 2016. pii: ehw210. [Epub ahead of print]
2. MORSETH B, GRAFF-IVERSEN S, JACOBSEN BK *et al*. Physical activity, resting heart rate, and atrial fibrillation: the Tromsø Study. *Eur Heart J*, 2016;37:2307-2313.
3. MALMO V, NES BM, AMUNDSEN BH *et al*. Aerobic Interval Training Reduces the Burden of Atrial Fibrillation in the Short Term: A Randomized Trial. *Circulation*, 2016;133:466-473.
4. SANTHANAKRISHNAN R, WANG N, LARSON MG *et al*. Atrial Fibrillation Begets Heart Failure and Vice Versa: Temporal Associations and Differences in Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Circulation*, 2016;133:484-492.
5. GANESAN AN, CHEW DP, HARTSHORNE T *et al*. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*, 2016;37: 1591-1602.
6. LARSEN TB, SKJØTH F, NIELSEN PB *et al*. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagu-

- lants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*, 2016;353:i3189.
7. HIJAZI Z, OLDGREN J, LINDBÄCK J *et al.* ARISTOTLE and RE-LY Investigators. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet*, 2016;387:2302-2311.
 8. CONNOLLY SJ, MILLING TJ JR, EIKELBOOM JW *et al.* ANNEXA-4 Investigators. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*, 2016. [Epub ahead of print]
 9. FRIBERG L, TABRIZI F, ENGLUND A. Catheter ablation for atrial fibrillation is associated with lower incidence of stroke and death: data from Swedish health registries. *Eur Heart J*, 2016;37:2478-2487.
 10. DI BIASE L, MOHANTY P, MOHANTY S *et al.* Ablation Versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted Device: Results From the AATAC Multicenter Randomized Trial. *Circulation*, 2016;133:1637-1644.
 11. AHN JM, LEE KH, YOO SY *et al.* Prognosis of Variant Angina Manifesting as Aborted Sudden Cardiac Death. *J Am Coll Cardiol*, 2016;68:137-145.
 12. PATTON KK, ELLINOR PT, EZEKOWITZ M *et al.* American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee of the Council on Clinical Cardiology and Council on Functional Genomics and Translational Biology. Electrocardiographic Early Repolarization: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 2016;133:1520-1529.
 13. SROUBEK J, PROBST V, MAZZANTI A *et al.* Programmed Ventricular Stimulation for Risk Stratification in the Brugada Syndrome: A Pooled Analysis. *Circulation*, 2016;133:622-630.
 14. ANTZELEVITCH C, YAN GX, ACKERMAN MJ *et al.* J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. *Heart Rhythm*, 2016;13(10):e295-324.
 15. SAPP JL, WELLS GA, PARKASH R *et al.* Ventricular Tachycardia Ablation versus Escalation of Antiarrhythmic Drugs. *N Engl J Med*, 2016;375:111-121.
 16. RANASINGHE I, PARZYNSKI CS, FREEMAN JV *et al.* Long-Term Risk for Device-Related Complications and Reoperations After Implantable Cardioverter-Defibrillator Implantation: An Observational Cohort Study. *Ann Intern Med*, 2016. doi: 10.7326/M15-2732. [Epub ahead of print]
 17. DESHMUKH A, PATEL N, NOSEWORTHY PA *et al.* Trends in Use and Adverse Outcomes Associated with Transvenous Lead Removal in the United States. *Circulation*, 2015;132:2363-2371.
 18. LANE DA, AGUINAGA L, BLOMSTRÖM-LUNDQVIST C *et al.* Cardiac tachyarrhythmias and patient values and preferences for their management: the European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace*, 2015;17:1747-1769.

L'auteur a déclaré avoir reçu des honoraires et/ou prises en charge de participation à des congrès de sociétés commercialisant des anticoagulants oraux directs, du matériel d'ablation endocavitaire et des *pacemakers* et défibrillateurs automatiques.

Résitune, 1^{re} aspirine faiblement dosée en forme de cœur

Pfizer annonce la commercialisation de Résitune, 1^{re} aspirine faiblement dosée en forme de cœur, indiquée en prévention secondaire des maladies cardiovasculaires. Résitune est disponible en officine, sous forme de comprimés gastro-résistants dosés à 75 ou 100 mg.

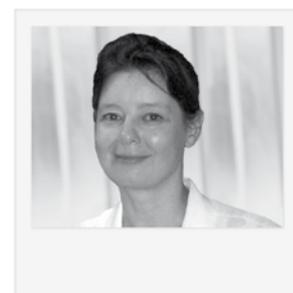
Dans le cadre de la prévention secondaire des maladies cardiovasculaires, l'aspirine faiblement dosée Résitune offre des avantages qui s'inscrivent dans un traitement quotidien au long cours :

- sa forme de cœur en lien avec son indication a pour objectif de faciliter sa mémorisation et de contribuer à une meilleure observance par les patients ;
- sa libération différée, due à sa formulation gastro-résistante, en fait une aspirine faiblement dosée réservée au traitement chronique ;
- ses deux dosages (75 mg et 100 mg) sont facilement identifiables grâce à leur couleur distincte respectivement rose et blanche ;
- ses conditionnements de 30 ou 90 comprimés sont adaptés à une durée de traitement à long terme pour la prévention cardiovasculaire.

J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires Pfizer.

Quoi de neuf en valvulopathies ?



→ **H. ELTCHANINOFF,
N. BETTINGER,
E. DURAND,
Ch. TRON, A. CRIBIER**
Hôpital Charles Nicolle,
Université de Rouen
(Inserm 1096), ROUEN.

Près de 15 ans après la première implantation d'une valve aortique percutanée (TAVI) au CHU de Rouen réalisée par Alain Cribier et son équipe [1], l'année 2016 a ouvert la voie à un élargissement des indications aux patients à risque intermédiaire avec la publication des études PARTNER 2 et PARTNER 2S3 [2, 3]. L'extension des centres et du nombre d'implantations est exponentielle dans le monde avec plus de 300 000 patients traités dans près de 500 centres en Europe comme aux États-Unis. Parallèlement, l'évaluation et le développement du traitement percutané de l'insuffisance mitrale se poursuivent et, depuis peu, le traitement percutané de l'insuffisance tricuspide est entré dans la course.

Le traitement percutané du rétrécissement aortique

Les deux valves SAPIEN 3 (Edwards Lifesciences, Irvine, Californie, États-Unis) et CoreValve (Medtronic, Minneapolis, MN, États-Unis), seules autorisées en France, dominent toujours très largement le marché à travers le monde (**fig. 1**). Cinquante centres (avec chirurgie sur place) sont homologués en France par les autorités de santé permettant une expansion de cette technique dans le cadre d'un registre national encadré, le registre France TAVI [4], qui fait suite aux registres FRANCE [5] et FRANCE 2 [6, 7].

1. Avancées technologiques

La valve SAPIEN 3 (**fig. 1**), commercialisée en France depuis 2014, a remplacé la valve SAPIEN XT en améliorant le

dispositif de façon notable grâce à une nouvelle géométrie des mailles du stent, à une collerette externe expansible permettant de limiter considérablement les fuites paravalvulaires et à un système de délivrance perfectionné et de moindre calibre, désormais compatible avec des introducteurs (*eSheath*) de taille 14 et 16 F. La valve Medtronic CoreValve



FIG. 1: La valve SAPIEN 3 (Edwards Lifesciences).



FIG. 2: La valve CoreValve Evolut R (Medtronic).

(**fig. 2**) a, quant à elle, été remplacée par un nouveau modèle (CoreValve Evolut R System). Celui-ci améliore la précision des implantations et la conformabilité de la prothèse à l'anneau aortique, ce qui devrait réduire les fuites paravalvulaires et l'incidence des blocs auriculoventriculaires complets. D'autres modèles marqués CE seront prochainement remboursés en France : valves Lotus (Boston Scientific) et Direct Flow (Direct Flow Medical).

2. Résultats des grandes études récentes

Aujourd'hui, les résultats convaincants obtenus pour les patients à haut risque chirurgical dans les études PARTNER 1 [8] et CoreValve [9] ont conduit la communauté scientifique à évaluer l'élargissement des indications du TAVI aux patients à risque "intermédiaire". Dans cette indication, les résultats des études PARTNER 2A et PARTNER 2S3 [2, 3], présentés cette année au congrès de l'*American College of Cardiology* et rapidement publiés, ont profondément marqué l'année 2016.

Ces deux études ont permis de confirmer que le TAVI pourrait devenir le traitement de référence chez les patients à risque dit

Valve cardiaque transcathéter Edwards SAPIEN 3

L'évolution technique au service du TAVI



Dénomination: Valve cardiaque transcathéter Edwards SAPIEN 3 – **Référence:** 9600TFX (23mm), 9600TFX (26mm), 9600TFX (29mm) – **Classe:** III - **O.N.:** CE0344 DEKRA CERTIFICATION BV – **Destination:** La valve Edwards SAPIEN 3 est destinée à une utilisation chez les patients souffrant d'une sténose aortique calcifiée symptomatique sévère avec un score STS-PROM ≥ 8 ou un score Logistic EuroSCORE ≥ 15 – **Remboursement:** **Voie transapicale:** Dispositifs inscrits sur la LPPR sous conditions spécifiques à consulter (code 3239865); **Voie transfémorale:** Dispositifs inscrits sur la LPPR sous conditions spécifiques à consulter (code 3299070); **Voie transaortique:** Non prise en charge – **Mandataire:** Edwards Lifesciences Services GmbH.

Pour usage professionnel. Veuillez lire attentivement les instructions figurant dans la notice fournie avec les produits, notamment pour une information complète concernant les indications, contre-indications, mises en garde, précautions d'emploi et effets indésirables.

Le marquage CE est apposé sur les dispositifs Edwards présents sur le marché européen puisqu'ils sont conformes aux exigences essentielles mentionnées à l'article 3 de la directive relative aux dispositifs médicaux 93/42/CEE.

Edwards, Edwards Lifesciences, Edwards SAPIEN 3, SAPIEN, et SAPIEN 3 sont des marques d'Edwards Lifesciences Corporation.

© 2016 Edwards Lifesciences Corporation. Tous droits réservés. EF6134/05-16/THV

Edwards Lifesciences SAS • Immeuble Gerschwin, 1 rue A. Schoenberg, 78280 Guyancourt, France.
01 30 05 29 29 - RCS Versailles B 429 487 507



Edwards

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

“intermédiaire” (score STS de 4 à 7 %). En effet, jusque-là uniquement indiqué chez les patients inopérables (recommandation IB) ou à haut risque (recommandation IIA) [10], le TAVI a démontré pour la première fois son efficacité sur une population à moindre risque.

Dans l'étude randomisée PARTNER 2A [2] avec la valve SAPIEN XT (remplacée en France depuis 2014 par la valve de dernière génération SAPIEN 3), le TAVI et la chirurgie se sont avérés comparables en termes de mortalité et d'accident cardiovasculaire (AVC) à 2 ans. Dans cette même population, la valve SAPIEN 3 apporte même de meilleurs résultats à 1 an que la chirurgie conventionnelle [3]. En effet, dans cette seconde étude, 963 patients traités par implantation d'une valve SAPIEN 3 (88 % par voie transfémorale) ont été comparés par score de propension aux patients du bras chirurgical de l'étude randomisée PARTNER 2A. L'étude a démontré non seulement la non-infériorité du TAVI par rapport à la chirurgie ($p < 0,0001$) mais également sa supériorité ($p < 0,001$) en prenant comme critère principal combiné la mortalité, les AVC et l'insuffisance aortique (IA) paravalvulaire modérée à sévère. À 1 mois, la mortalité et les AVC graves étaient 4 fois moins importants après TAVI qu'après chirurgie conventionnelle : 1,1 % vs 4 % et 1 % vs 4,4 % respectivement. À 1 an, la mortalité après TAVI était de 7 % contre 13 % après chirurgie. Ces résultats ont abouti à la validation par la *Food and Drug Administration* (FDA) de l'utilisation de cette valve aux États-Unis chez les sujets à risque intermédiaire. L'indication pour ces patients a également été validée en Europe avec les deux valves SAPIEN 3 et CoreValve Evolut R.

L'avantage du TAVI sur la chirurgie conventionnelle s'avère étroitement lié à la procédure utilisée puisqu'il se manifeste au cours du 1^{er} mois post-implantation. En effet, les nouvelles valves permettent aujourd'hui l'abord transfé-

moral dans près de 90 % des cas, de plus en plus souvent sous simple anesthésie locale, un avantage considérable par rapport à l'implantation chirurgicale.

3. Nouvelles valves

Parallèlement à l'évaluation des valves SAPIEN 3 et CoreValve Evolut R, plus de 20 compagnies biomédicales développent de nouveaux modèles de valves offrant plusieurs avantages théoriques relatifs aux techniques d'implantation – et, en particulier, à la possibilité de repositionner la valve ou de la retirer –, à la réduction de calibre ainsi qu'à la diminution des IA paravalvulaires. Ces nouvelles prothèses sont le plus souvent auto-expansibles et la plupart encore au stade d'évaluation.

4. Suivi des prothèses à moyen et long terme

Les données à long terme arrivent progressivement avec, cette année, les résultats à 5 ans de l'étude PARTNER 1 [11] montrant la persistance d'excellents résultats hémodynamiques avec une stabilité du gradient résiduel et de la surface aortique. Les résultats de FRANCE 2 à 3 ans viennent d'être publiés [7]. La mortalité à 1, 2 et 3 ans est respectivement de 23,2 %, 32,9 % et 42 % et plusieurs facteurs prédictifs de mortalité ont été clairement identifiés : sexe masculin, indice corporel bas, fibrillation atriale, dialyse, classe fonctionnelle NYHA 3-4, Euroscore logistique élevé, voies transapicale et sous-clavière, *pacemaker* post-TAVI et insuffisance aortique paravalvulaire ≥ 2 . Dans notre série rouennaise, plusieurs patients dépassent maintenant 6 ans de suivi et jusqu'à 10 ans pour une patiente parfaitement asymptomatique. Un seul patient a présenté une dégénérescence certaine et a bénéficié d'un nouveau TAVI (Valve-in-Valve) et 3 autres patients ont une dégénérescence possible basée sur une augmentation isolée du gradient moyen supérieur à 20 mmHg par rapport au résultat initial.

5. Extension des indications aux patients à moindre risque

Alors que les résultats de l'étude randomisée comparant TAVI et RVA (remplacement valvulaire aortique) chez des patients à risque intermédiaire avec la CoreValve sont encore attendus (étude SURTAVI en Europe), la FDA a d'ores et déjà validé les deux dispositifs SAPIEN 3 et Evolut R dans l'indication “risque intermédiaire” et la refonte des recommandations européennes est attendue pour 2017. Deux études randomisées chez les patients à bas risque sont déjà lancées par les firmes Edwards Lifesciences et Medtronic (patients “tout-venant” de plus de 65 ans). Parallèlement, au Danemark, l'étude NOTION 2 va randomiser chirurgie vs TAVI avec tout type de valve chez les patients de moins de 75 ans.

Le traitement percutané de l'insuffisance mitrale

En ce qui concerne l'insuffisance mitrale (IM), les avancées sont moins rapides et moins spectaculaires que pour le rétrécissement aortique, mais de nombreuses techniques percutanées sont appliquées chez l'homme ou en cours d'évaluation. Elles comprennent la réparation bord à bord (MitraClip), l'annuloplastie directe ou indirecte, la réparation de cordages, le remodelage ventriculaire gauche, le renforcement de la coaptation valvulaire et le remplacement valvulaire mitral (TMVR).

1. Méthodes de réparation mitrale percutanée

La réparation bord à bord de la valve mitrale par voie percutanée avec le système MitraClip (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, États-Unis) est de loin la technique la plus répandue avec plus de 40 000 patients traités dans le monde et un système approuvé par la FDA en 2013 et marqué CE dans des indications

limitées [12]: IM fonctionnelle ou non chez des patients symptomatiques malgré un traitement médical optimal, ayant une anatomie favorable à l'échographie, inopérables ou à haut risque chirurgical et ayant une espérance de vie attendue > 1 an. Les indications cliniques sont encore difficiles à cerner tant en ce qui concerne l'IM dégénérative que fonctionnelle, et plusieurs registres et études randomisées sont en cours et très attendus (COAPT US Trial, RESHAPE-HF EU Trial dans l'IM fonctionnelle). En France, le MitraClip n'est pas remboursé et les patients sont inclus dans le PHRC "MITRA-FR" comparant le MitraClip au traitement médical chez les patients ayant une IM fonctionnelle sévère.

Plus de 20 autres dispositifs de "réparation" sont en cours d'investigation et de développement, dont 15 en application humaine allant de l'implantation de néocordages par voie transapicale (DS1000, NeoChord) à l'annuloplastie indirecte (Carillon, Cardiac Dimensions) ou directe (Cardioband, Valtech Cardio; Mitralign TAMR).

2. Remplacement valvulaire mitral

Le remplacement non chirurgical de la valve mitrale soulève beaucoup d'espoirs et d'intérêt avec plus de 20 modèles de valves en cours de développement [13], dont 5 en évaluation chez l'homme avec, au total, une centaine d'implantations déjà réalisées: Fortis (Edwards Lifesciences), CardiAQ (Edwards Lifesciences), Intrepid (Medtronic), Tendyne (Abbott), Tiara (Neovasc). Le développement de ces technologies se heurte à de nombreuses difficultés tenant à l'anatomie particulière de l'appareil mitral, à la largeur de l'anneau, à la proximité de la chambre de chasse du ventricule gauche et au risque de thrombose, un risque qui a notamment conduit à arrêter les implantations humaines de la valve Fortis (Edwards Lifesciences) après une dizaine de cas.

Traitement percutané de l'insuffisance tricuspide

Un nouveau domaine, celui du traitement de l'insuffisance tricuspide [14], est apparu cette année avec le développement de plusieurs dispositifs basés sur des concepts très différents, qu'il s'agisse de l'implantation d'un stent valvulaire dans chacune des veines caves au site de leur abouchement dans l'oreillette droite (Tric Valve, P&F Products & Features Vertriebs GmbH, Vienne, Autriche; valve SAPIEN, Edwards Lifesciences), des dispositifs d'annuloplastie Mitralign (Mitralign, Tewksbury, Massachusetts, États-Unis) et TriCinch (4Tech Cardio, Galway, Irlande) ou du dispositif FORMA (Edwards Lifesciences) utilisant le principe de coaptation de la valve tricuspide par un ballon gonflé à travers la valve (étude franco-canadienne SPACER en cours avec deux centres en France, aux CHU de Rouen et Massy).

Conclusion

Les progrès de ces dernières années ont été considérables dans le domaine du traitement percutané des valvulopathies, avec en particulier une explosion du TAVI dans le monde, un élargissement à venir des indications aux patients à moindre risque, une refonte prévue des recommandations européennes en 2017. En ce qui concerne l'insuffisance mitrale, l'évaluation se poursuit et plusieurs projets ambitieux sont en cours, avec notamment les premiers remplacements valvulaires percutanés.

Bibliographie

1. CRIBIER A, ELTCHANINOFF H, BASH A *et al.* Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis. *Circulation*, 2002;106:3006-3008.
2. LEON MB, SMITH CR, MACK MJ *et al.* Transcatheter or Surgical Aortic-Valve

Replacement in Intermediate-Risk Patients. *The New England journal of medicine*, 2016;374:1609-1620.

3. THOURANI VH, KODALI S, MAKAR RR *et al.* Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate risk patients: a propensity score analysis. *The Lancet*, 2016;387:2218-2225.
4. AUFFRET V, BEDOSSA M, BOULMIER D *et al.* From France 2 to France TAVI: Are indications, techniques and results of transcatheter aortic valve replacement the same? *Presse Médicale*, 2015;44:752-760.
5. ELTCHANINOFF H, PRAT A, GILARD M *et al.* Transcatheter aortic valve implantation: early results of the France (French Aortic National Corevalve and Edwards) registry. *Eur Heart J*, 2011;32:191-197.
6. GILARD M, ELTCHANINOFF H, IUNG B *et al.* Registry of trans-catheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2012;366:1705-1715.
7. GILARD M, ELTCHANINOFF H, DONZEAU-GOUGE P *et al.* Late outcomes of transcatheter aortic Valve replacement in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol*, 2016;68:1637-1647.
8. SMITH CR, LEON MB, MACK M *et al.* Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in high risk patients. *N Engl J Med*, 2011; 364: 2187-2198.
9. 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.
10. VAHANIAN A, ALFIERI O, ANDREOTTI F *et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*, 2012; 33:2451-2496.
11. MACK M, LEON M, SMITH C *et al.* 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis. *Lancet*, 2015;385: 2477-2484.
12. FELDMAN T, KAR S, ELMARIAH S *et al.* Randomized comparison of percutaneous repair and surgery for mitral regurgitation: 5-Year results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol*, 2015;66:2844-2854.
13. TARASSO M, KUWATA S, BIEFER HR *et al.* Percutaneous mitral valve repair and replacement: complementary or competitive techniques? *Euro Interv*, 2016;12: 97-101.
14. RODES-CABAU J, HAHN R, LATIB A *et al.* Transcatheter therapies for treating tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, 2016; 67:1829-1845.

H. Eltchaninoff a déclaré avoir des conflits d'intérêts avec le laboratoire Edwards Lifesciences. Les autres auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Quoi de neuf en échographie cardiaque ?



→ C. MEULEMAN
Service de Cardiologie,
Clinique Rhône Durance,
AVIGNON.

Recommandations 2016 pour l'évaluation de la fonction diastolique VG

La réactualisation en 2016 [1] des recommandations de 2009 a pour but principal de simplifier l'approche de l'évaluation de la fonction diastolique et ainsi d'améliorer l'utilisation de ces *guidelines* en pratique quotidienne.

Les différentes variables d'évaluation de la fonction diastolique sont détaillées avec leur physiopathologie, leurs avantages et leurs limites. Les quatre variables recommandées pour identifier une dysfonction diastolique et leurs valeurs *cut-off* anormales sont :

- e'septal < 7 cm/s et e'latéral < 10 cm/s ;
- le rapport E/e' moyenné > 14 (nécessité

du flux transmitral, E/e' moyenné ≥ 13 dans les recommandations de 2009) ;

- le volume de l'oreillette gauche (OG) indexé > 34 mL/m² ;
- la vitesse maximale de l'insuffisance tricuspide > 2,8 m/s (Vmax IT > 35 mmHg dans les recommandations de 2009) (*fig. 1*).

La fonction diastolique du ventricule gauche (VG) est considérée comme normale si plus de la moitié des valeurs disponibles n'atteignent pas les valeurs *cut-off* anormales. La fonction diastolique VG est anormale quand plus de la moitié des paramètres disponibles atteignent ces valeurs *cut-off* et, en revanche, on ne peut conclure si la moitié des paramètres n'atteint pas les valeurs *cut-off*.

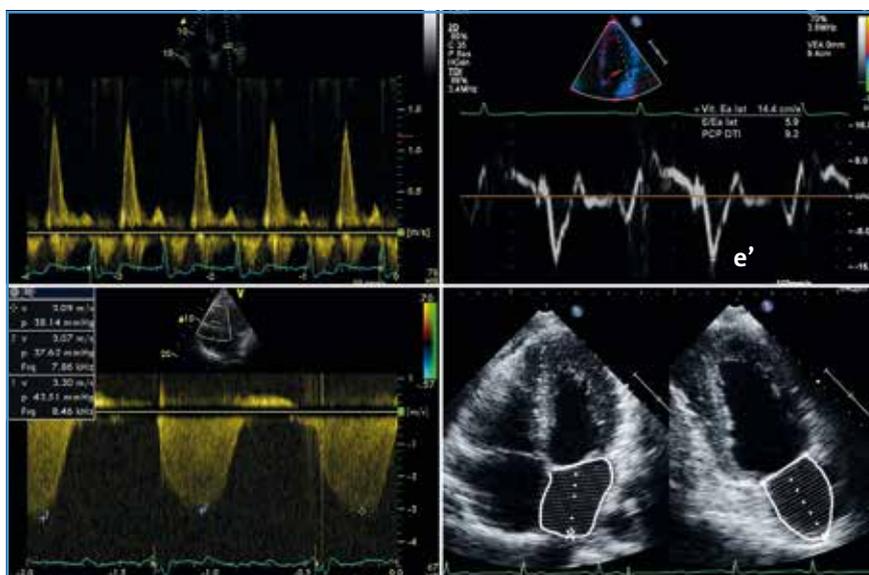


FIG. 1: Paramètres d'évaluation de la fonction diastolique.

>>> Chez les patients ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) altérée (*fig. 2*), le flux transmitral est habituellement suffisant pour identifier les patients avec une pression de l'oreillette gauche (POG) augmentée et le temps de décélération mitral de l'onde E (DTE) est un important facteur prédictif pronostique.

>>> Chez les patients ayant une FEVG préservée (*fig. 3*), plusieurs paramètres incluant les variables 2D sont souvent nécessaires pour estimer la POG.

>>> Chez les patients ayant une FEVG altérée et chez ceux ayant une FEVG préservée avec une pathologie myocardique, E/A $\leq 0,8$ (< 1 dans les recommandations 2009) et pic de E ≤ 50 cm/s signifient que la POG est soit normale, soit basse et que ces patients ont une dysfonction diastolique de grade I.

>>> Chez les patients ayant une FEVG altérée et chez ceux ayant une FEVG préservée avec une pathologie myocardique, si le rapport E/A est ≥ 2 , la pression moyenne OG est élevée et une dysfonction diastolique de grade III est présente. Le temps de décélération de l'onde E (DTE) est habituellement court chez les patients insuffisants

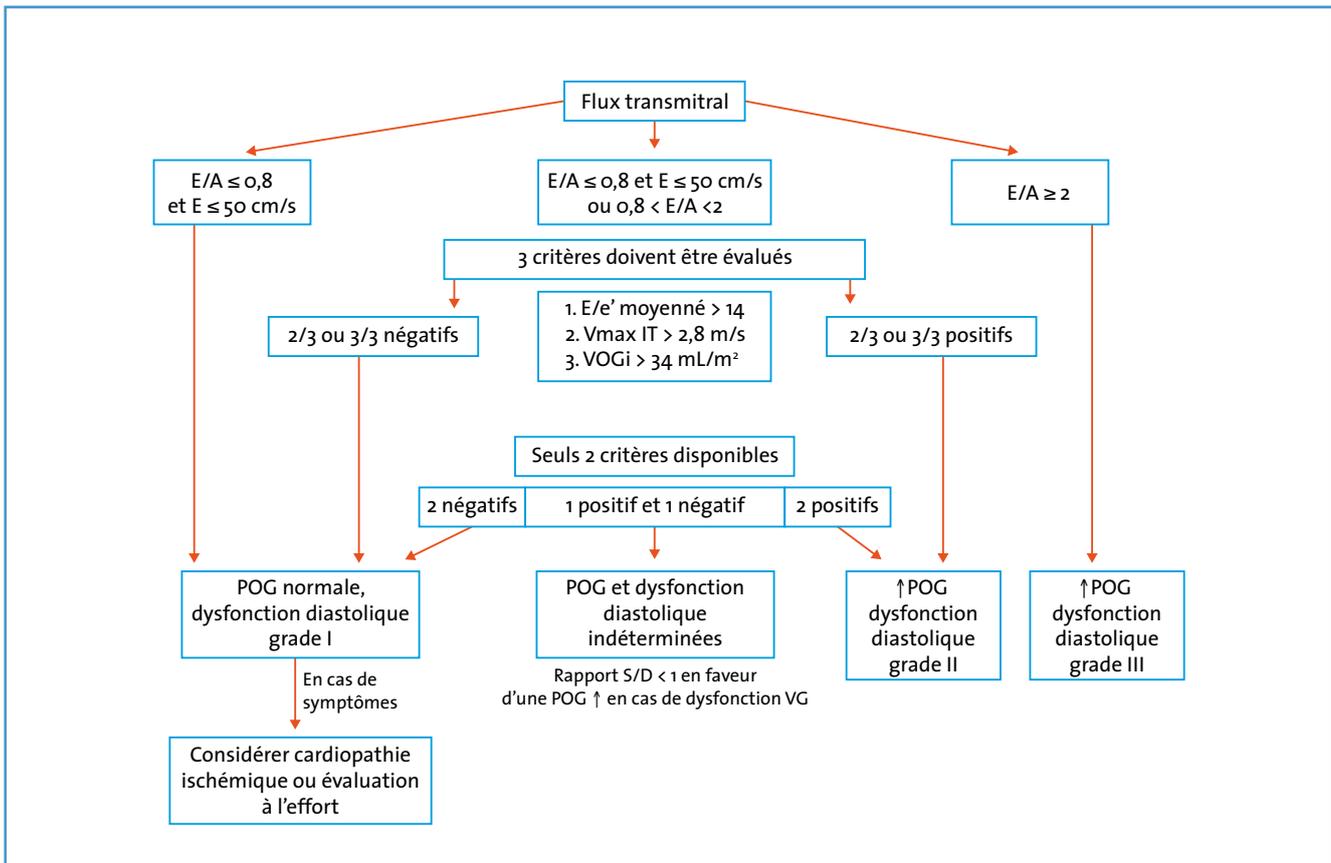


FIG. 2 : Évaluation des pressions de remplissage en cas de dysfonction VG ou FEVG préservée avec pathologie myocardique.

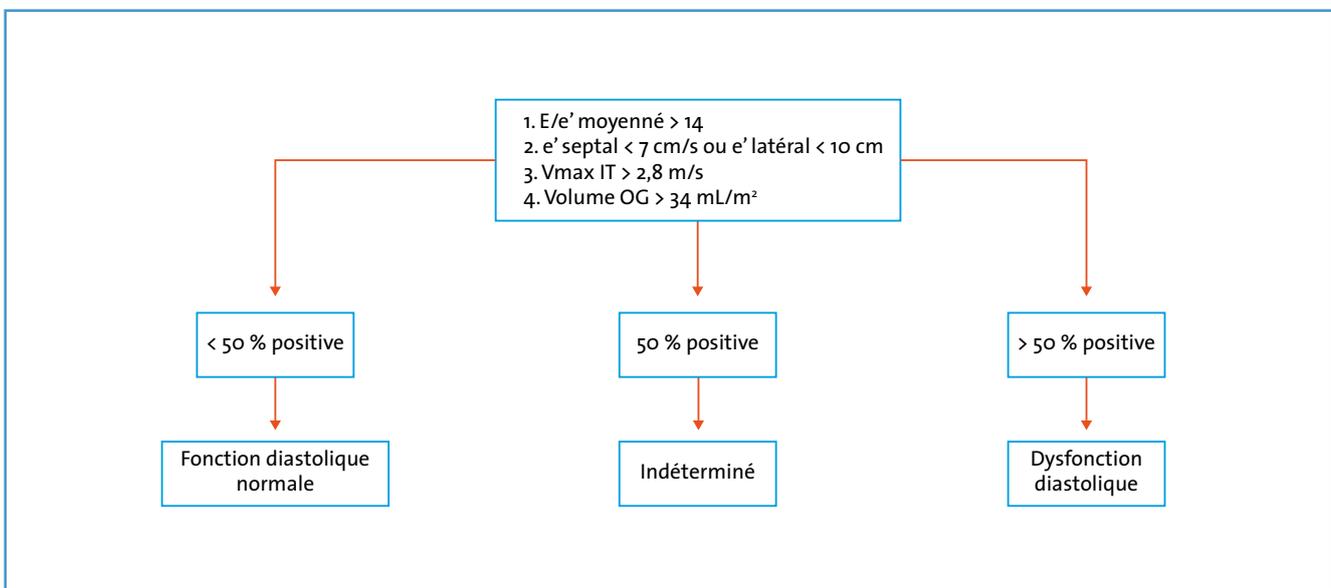


FIG. 3 : Évaluation des pressions de remplissage en cas de FEVG préservée.

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

	Normale	Grade I	Grade II	Grade III
Relaxation VG	Normale	Altérée	Altérée	Altérée
POG	Normale	Basse ou normale	Élevée	Élevée
E/A	≥ 0,8	≥ 0,8	> 0,8 à < 2	> 2
E/e' moyenné	< 10	< 10	10-14	> 14
Vmax IT (m/s)	< 2,8	< 2,8	> 2,8	> 2,8
VOG indexé	Normal	Normal ou augmenté	Augmenté	Augmenté

TABLEAU I : Relaxation VG, pressions de remplissage et données 2D et Doppler selon la fonction diastolique VG. Recommandations ASE et EACVI 2016 pour l'évaluation de la fonction diastolique.

cardiaques avec réduction de la FEVG et un profil restrictif (< 160 ms). Cependant, chez les patients ayant une insuffisance cardiaque et une FEVG préservée, le DTE peut être normal malgré une élévation des pressions de remplissage VG.

>>> Chez les patients ayant une FEVG altérée et chez ceux ayant une FEVG préservée avec une pathologie myocardique, E/A ≤ 8 et pic de E > 50 cm/s, ou E/A > 0,8 mais < 2, des paramètres additionnels sont nécessaires : E/e' moyenné > 14, le volume OG indexé > 34 mL/m² et la vitesse maximale de l'insuffisance tricuspide > 2,8 m/s. Si plus de la moitié ou tous les paramètres atteignent ces valeurs *cut-off*, la POG est élevée et une dysfonction diastolique de grade II est présente. Si seulement une des trois variables atteint la valeur *cut-off*, la POG est normale et c'est une dysfonction diastolique de grade I. Dans les autres cas, les données sont non concluantes pour estimer la POG.

>>> Chez les patients ayant une FEVG altérée, le rapport S/D (flux veineux pulmonaire) peut être utilisé si un des trois paramètres principaux n'est pas disponible. Un rapport S/D < 1 est en faveur d'une élévation de la POG (**tableau I**).

L'estimation des pressions de remplissage VG dans des pathologies cardiaques spécifiques sont aussi détaillées comme

dans la cardiomyopathie hypertrophique, la cardiomyopathie restrictive, la sténose mitrale, l'insuffisance mitrale, les calcifications annulaires mitrales, la sténose et l'insuffisance aortique, la transplantation cardiaque, la fibrillation auriculaire, le bloc auriculo-ventriculaire et en cas de stimulation cardiaque.

Les recommandations soulignent également l'intérêt d'une évaluation des pressions de remplissage à l'effort, notamment chez les patients dyspnéiques avec une dysfonction diastolique de grade I au repos. Le test est considéré comme positif si les conditions suivantes sont remplies pendant l'effort : E/e' moyenné > 14 ou E/e'septal > 15, vitesse maximale de l'insuffisance tricuspide > 2,8 m/s et e'septal < 7 cm/s.

Type d'IC	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
Critères	1	Symptômes ± signes	Symptômes ± signes
	2	FEVG < 40%	FEVG 40-49%
	3	-	1. Élévation des peptides natriurétiques. 2. Au moins 1 critère additionnel : a. Anomalie structurelle (HVG, dilatation OG); b. Dysfonction diastolique.
			1. Élévation des peptides natriurétiques. 2. Au moins 1 critère additionnel : a. Anomalie structurelle (HVG, dilatation OG); b. Dysfonction diastolique.

TABLEAU II : Définition de l'IC avec FEVG préservée (HFpEF), FEVG intermédiaire "mid-range" (HFmrEF) et dysfonction VG (HFrEF). Recommandations ESC 2016 sur le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque.

Recommandations ESC 2016 sur le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë et chronique

Les recommandations ESC 2016 sur le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë et chronique [2] ont aussi été réactualisées cette année. Concernant l'échographie cardiaque, ces recommandations 2016 ont introduit un nouveau terme, "mid-range LVEF" : celui-ci comprend les patients avec une FEVG intermédiaire comprise entre 40 et 49 %, qui viennent compléter le groupe des patients ayant une dysfonction VG (FEVG < 40 %) et ceux ayant une FEVG préservée (FEVG > 50 %). L'échographie cardiaque joue toujours un rôle déterminant dans le diagnostic d'insuffisance cardiaque, notamment à FEVG préservée ou intermédiaire (**tableau II**). Elle permet en outre la recherche d'une atteinte structurelle, comme l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG masse VG indexée ≥ 115 g/m² chez l'homme et ≥ 95 g/m² chez la femme) ou une dilatation OG (volume OG ≥ 34 mL/m²). Les paramètres retenus pour l'anomalie de la fonction diastolique sont un rapport E/e' moyenné ≥ 13 et e'septal et latéral moyenné < 9 cm/s (**tableaux II et III**).

L'intérêt d'une évaluation des pressions de remplissage à l'effort chez un patient

Dysfonction diastolique			
	Altération de la relaxation	Profil pseudo-normal	Profil restrictif
DTE (ms)	> 220	140-220	< 140
E/A	< 1	1-2	> 2
TRIV	> 110	60-100	< 60
e' septal (cm/s)	< 8	< 8	< 8
e' latéral (cm/s)	< 10	< 10	< 10
E/e' moyenné		≥ 13	≥ 13

TABLEAU III: Définition dysfonction diastolique, recommandations ESC2016 diagnostic et traitement de l'insuffisance cardiaque.

dyspnéique a également été ajouté à ces recommandations sur l'insuffisance cardiaque.

L'échographie cardiaque en cardiologie interventionnelle

Avec le développement de la cardiologie interventionnelle, apparaît une nouvelle spécialité: l'échographie cardiaque en cardiologie interventionnelle [3]. L'échographie cardiaque transthoracique (ETT) et transœsophagienne (ETO), grâce à l'apport important de la 3D, occupe une place essentielle en cardiologie interventionnelle, qu'il s'agisse de la sélection des patients, du *monitoring* des procédures ou du suivi post-procédure. Une réactualisation des recommandations prenant en compte les avancées de l'imagerie a été publiée cette année. Elle précise le rôle et l'utilité de l'échographie cardiaque pour le TAVI (remplacement valvulaire aortique percutané), le MitraClip et autres interventions percutanées sur la valve mitrale, la fermeture de l'auricule gauche (AG), la fermeture percutanée de fuites paraprotétiques et la fermeture de CIA (communication interauriculaire).

1. Interventions mitrales percutanées

La procédure de MitraClip est une procédure complexe qui nécessite obligatoirement un contrôle ETO (mode biplan et 3D temps réel). Dans ces recommandations,

le rôle de l'échocardiographie est détaillé à chaque étape de la procédure: évaluation morphologique de la valve mitrale, guidage de la ponction transseptale, de la navigation du clip dans l'OG, positionnement du clip au niveau de l'orifice mitral, capture des feuillets mitraux et vérification de l'insertion adéquate au niveau des feuillets et largage du clip.

2. Fermeture de CIA

L'ETO 3D permet une analyse morphologique beaucoup plus précise que les techniques 2D grâce aux vues "en face" de la cloison interauriculaire. Cet apport est notamment important dans les CIA

multiples et pour apprécier les dimensions de la CIA afin de déterminer la taille de la prothèse (fig. 4).

3. Fermeture de l'auricule gauche

L'ETO permet l'évaluation anatomique de l'AG et la sélection des patients. Elle permet aussi d'éliminer les contre-indications (thrombus, morphologie non compatible de l'AG) et de mesurer les dimensions de l'AG pour déterminer la taille de la prothèse. Enfin, elle guide la ponction transseptale, le positionnement et le bon déploiement de la prothèse.

L'échographie cardiaque dans l'évaluation des sources cardiaques d'embolie

Les recommandations américaines ASE portant sur l'évaluation des sources cardiaques d'embolie sont spécifiques et très détaillées. Elles ont précisé les indications, avantages, limites et indications (et non-indications) de prescription de l'ETT, de l'ETO et autres examens d'imagerie, pour chaque source cardiaque d'embolie incluant l'oreillette gauche et l'auricule gauche, le ventricule gauche,

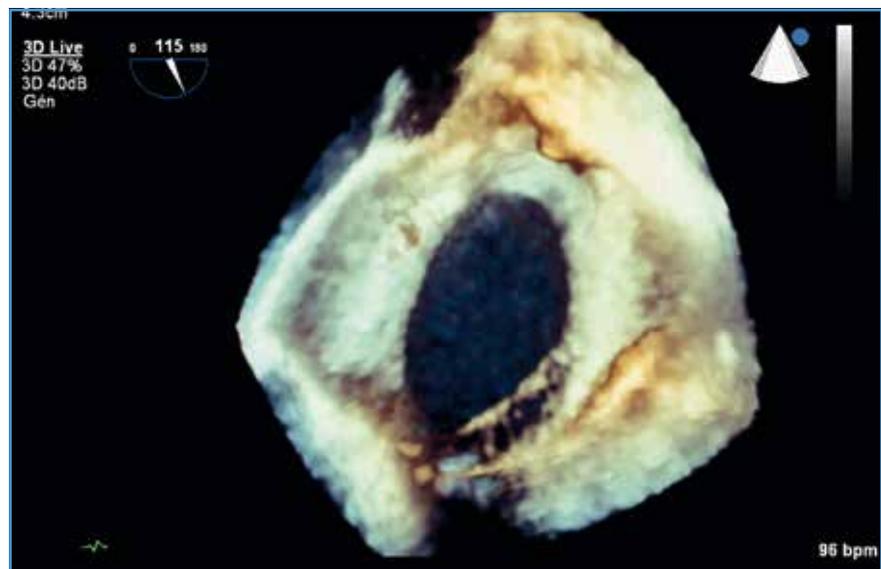


FIG. 4: Vue auriculaire droite d'une CIA en ETO 3D.

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

	Source potentielle d'embolie	ETT	ETO
En faveur de l'ETO	Thrombus OG/AG, contraste spontané	-/+	++++
	Athérome aortique	-/+	++++
	Anomalie de la prothèse valvulaire	+	++++
	Végétation valve native	++	++++
	Anomalie du septum interauriculaire	++	++++
	Tumeurs cardiaques	+++	++++
En faveur de l'ETT	Thrombus VG	++++	++

TABLEAU IV : Bénéfices de l'ETT et de l'ETO dans l'évaluation des sources cardiaques d'embolie.

les valves cardiaques, les tumeurs cardiaques et l'aorte thoracique [4]. Ces recommandations précisent également le rôle de l'échographie cardiaque dans l'embolie pulmonaire, les embolies liées à une chirurgie cardiovasculaire ou à une procédure percutanée, et dans la population pédiatrique (**tableau IV**).

Rôle de l'imagerie multimodalité dans l'évaluation des patients en fibrillation atriale

Le consensus d'experts EACVI/EHRA [5] a détaillé d'abord l'anatomie et la fonction normales de l'oreillette gauche, des veines pulmonaires et de l'auricule gauche. L'échographie cardiaque a évidemment un rôle très important dans l'évaluation d'un patient en fibrillation atriale (FA).

Voici les points clés de ce consensus d'experts sur l'échographie cardiaque :

>>> Une ETT est recommandée pour tous les patients en FA afin d'évaluer les structures cardiaques et leurs fonctions. Une estimation du degré de remodelage OG est importante. La mesure du volume OG en biplan – soit par la méthode surface-longueur soit par la méthode des disques – indexé à la surface corporelle, est la méthode recommandée pour la quantification de la taille de l'AG. Un volume OG normal est $< 34 \text{ mL/m}^2$. De plus, l'ETT peut aider à évaluer le risque de thrombus

de l'AG et aide à sélectionner les patients ayant une indication à l'ETO.

>>> L'ETO est l'examen le plus fiable pour éliminer la présence d'un thrombus de l'AG (**fig. 5**) avant cardioversion d'une FA chez des patients non anticoagulés ou avec un antécédent de thrombus AG ou d'AVC/AIT (accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire). La taille de l'OG et la FEVG, de même que e' , s' , le *strain* OG et le contraste spontané dans l'AG sont des facteurs prédictifs du risque thromboembolique.

>>> La FA est souvent associée à une dysfonction VG. Celle-ci peut être totalement ou au moins partiellement liée à un

certain degré de cardiomyopathie induite par la tachycardie. Habituellement, dans la cardiomyopathie rythmique, le VG est peu ou pas dilaté.

>>> Dans la FA, l'évaluation de la fonction diastolique requiert une association de plusieurs paramètres. À noter : e' septal $< 8 \text{ cm/s}$ permet avec une précision raisonnable d'identifier une anomalie de la relaxation.

>>> La valeur normale du volume OD en 2D indexé est de $25 \pm 7 \text{ mL/m}^2$ chez les hommes et $21 \pm 6 \text{ mL/m}^2$ chez les femmes. Un volume OD $> 30 \text{ mL/m}^2$ est en faveur d'une dilatation OD.

Sont aussi détaillés l'intérêt de l'IRM et du scanner cardiaque dans la prise en charge de ces patients en FA, notamment avant une procédure d'ablation de FA.

Concernant l'avenir proche, l'échocardiographie 3D constitue une alternative intéressante pour le calcul du volume de l'OG.

Le *strain* OG est également prometteur chez les patients en FA. La technique du 2D *strain* permet de quantifier les trois



FIG. 5 : Thrombus de l'auricule gauche.

rôles physiologiques majeurs de l'OG : la fonction pompe, la fonction réservoir durant la systole ventriculaire et la fonction conduit durant la diastole ventriculaire. Cameli *et al.* ont mesuré le *strain* OG par la méthode *speckle tracking* et rapporté une valeur de *strain* global OG de 42 %, mais différentes valeurs ont été retrouvées en fonction des populations étudiées.

Le *strain* latéral OG peut être obtenu de manière fiable et n'est pas contraint par les autres cavités cardiaques, il peut être utilisé comme le meilleur reflet de la fibrose pariétale en IRM. Un *strain* OG (en systole) < 30 % indique une altération significative de la fonction réservoir et est prédictive de mauvais pronostic.

Cameli *et al.* ont publié une revue sur le *strain* de l'OG et la FA [6]. En dehors de la FA, l'étude du *strain* de l'OG est aussi intéressante dans l'insuffisance cardiaque. Dans une étude berlinoise transversale [7] (*BErlin Female Risk evaluation* [BEFRI] *study*), les paramètres échocardiographiques de dysfonction diastolique – le volume OG indexé et le *strain global* OG réservoir, conduit et pompe – ont été prospectivement analysés chez 473 femmes ; 29,7 % avaient une dysfonction diastolique précoce (grade I) et 5 % une dysfonction diasto-

lique de grade II. En comparaison avec les femmes ayant une fonction diastolique normale (DD0), les patientes avec une DD1 avaient une moins bonne fonction OG réservoir et conduit (DD0 : $43,2 \pm 8,5$ % et $27,2 \pm 8,0$ % ; DD1 : $33,3 \pm 8,0$ % et $16,1 \pm 7,1$ % ; $p < 0,001$) mais une meilleure fonction pompe (DD0, $17,6 \pm 5,4$ % ; DD1, $18,9 \pm 5,5$ % ; $p < 0,05$). Chez les patientes ayant une dysfonction diastolique de grade II, toutes les composantes du *strain* OG étaient altérées en comparaison avec les patientes DD0 (réservoir, conduit et fonction pompe : $29,0 \pm 6,3$ %, $15,1 \pm 5,4$ % [$p < 0,001$] et $14,9 \pm 4,1$ % [$p < 0,05$] respectivement). Les fonctions réservoir et conduit sont nettement altérées avant l'apparition de symptômes et permettent de diagnostiquer la dysfonction diastolique à un stade précoce.

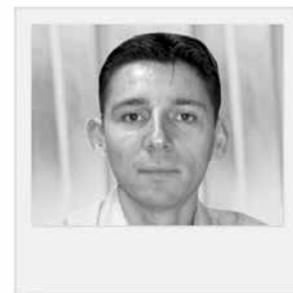
Enfin, les recommandations européennes sur les valvulopathies sont en cours de réactualisation et seront publiées l'année prochaine.

Bibliographie

1. NAGUEH SF, SMISETH OA, APPLETON CP *et al.* Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 2016;29: 277-314.
2. PONIKOWSKI P, VOORS AA, ANKER SD *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2016;37:2129-2200.
3. ZAMORANO J, GONCALVES A, LANCELLOTTI P *et al.* The use of imaging in new transcatheter interventions : an EACVI review paper. *Eur Heart J Cardiovasc Imag*, 2016; 17:835.
4. SARIC M, ARMOUR AC, ARNAOUT MS *et al.* Guidelines for the use of Echocardiography in the evaluation of a cardiac source of embolism. *J Am Soc Echocardiogr*, 2016;29:1-42.
5. DONAL E, LIP GYH, GALDERISI M *et al.* EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J – Cardiovasc Imag*, 2016;17:355-383.
6. CAMELI M, MANDOLI GE, LOIACONO F *et al.* Left atrial strain: A useful index in atrial fibrillation. *Int J Cardiol*, 2016;220:208-213.
7. BRECHT A, OERTEL-PRIGIONE S, SEELAND U *et al.* Left Atrial Function in Preclinical Diastolic Dysfunction: Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography-Derived Results from the BEFRI Trial. *J Am Soc Echocardiogr*, 2016;29:750-758.

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

Quoi de neuf en imagerie par IRM et scanner ?



→ J. GAROT

IRM Cardiovasculaire –
Institut Cardiovasculaire
Paris Sud (ICPS),
Hôpital Privé Jacques
Cartier, Ramsay-Générale
de Santé, MASSY.

IRM cardiovasculaire

1. Nouveautés en IRM dans le STEMI

Parmi les survivants d'un infarctus du myocarde avec élévation du ST (STEMI), la détermination de la taille de l'infarctus et de l'obstruction microvasculaire par l'IRM de contraste a une importante valeur pronostique. Une étude récente montre que des paramètres issus d'une IRM sans injection de contraste, tels que la cartographie T1 du myocarde, permettent une caractérisation tissulaire fine du tissu infarcté. Au décours immédiat d'un infarctus aigu, il se produit une augmentation du contenu en eau au sein de la zone ischémique, avec comme corolaire une augmentation du temps de relaxation natif T1.

Chez 300 patients ayant présenté un STEMI, les auteurs ont étudié la corrélation entre le T1 natif du myocarde au centre de l'infarctus et la taille de l'infarctus, la présence d'une obstruction microvasculaire, les implications péjoratives du T1 natif sur la survenue d'un remodelage du ventricule gauche (VG) défavorable ($\geq 20\%$ d'augmentation de l'index télédiastolique VG à 6 mois), ainsi que la mortalité toutes causes et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque [1].

Les patients ont bénéficié d'une ciné-IRM, d'une cartographie T1 natif sans contraste, d'une cartographie T2, T2* et de séquences de rehaussement tar-

dif, 2 jours après la survenue de l'infarctus puis à 6 mois. Les T1 natifs ont été mesurés dans la zone de l'infarctus, la zone à risque et le myocarde non ischémique. La zone de l'infarctus est définie comme des valeurs de T1 ou T2 > 2 DS par rapport au myocarde sain. La zone centrale de l'infarctus en hyposignal est définie comme la zone avec des pixels dont le T1 est < 2 DS par rapport aux valeurs observées à la périphérie de la zone d'infarctus. Le T1 natif du centre de l'infarctus ("infarct core") est corrélé de manière significative au T2 natif ($r = 0,42$; $p < 0,001$). Les valeurs de

T1 natif au centre de l'infarctus sont associées à un remodelage VG défavorable à 6 mois (OR : 0,91 pour chaque réduction de 10 ms; $p < 0,061$) et représentent des facteurs prédictifs indépendants de la mortalité toutes causes ou des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (RR : 0,73; $p < 0,001$) (fig. 1).

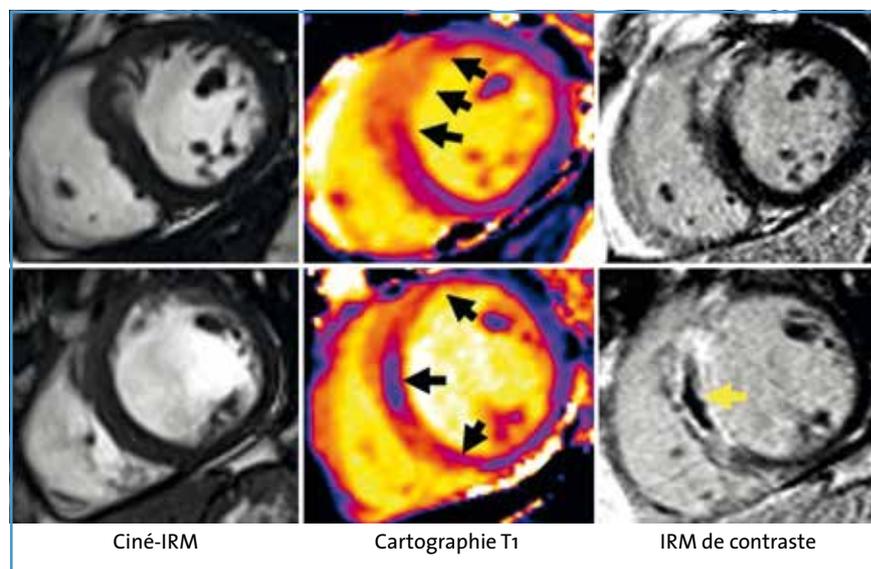


FIG. 1 : En haut, patient ayant présenté un infarctus antéroseptal avec un rehaussement tardif transmural et une augmentation du T1 natif dans la zone de l'infarctus en cartographie T1. En bas, patient ayant présenté un infarctus antéroseptal, une augmentation du T1 natif dans les zones périphériques de l'infarctus mais avec une baisse du T1 natif dans la zone centrale de l'infarctus, et une obstruction microvasculaire en rehaussement tardif, de mauvais pronostic.

2. Impact de la réalisation d'une imagerie fonctionnelle dans la prise en charge de la maladie coronaire suspectée

Une étude multicentrique randomisée importante a inclus 1 202 patients symptomatiques avec une probabilité pré-test de maladie coronaire de 10 à 90 % et les a réunis en trois groupes parallèles randomisés : 240 patients ont bénéficié des recommandations conventionnelles au Royaume-Uni ("NICE guidelines"), 481 ont bénéficié d'une IRM de stress et 481 d'une scintigraphie visant à définir la stratégie diagnostique [2]. Le critère primaire est la réalisation d'une coronarographie ne montrant pas de lésion significative dans les 12 mois suivant l'inclusion (FFR [mesure de la réserve coronaire] > 0,8; pas de sténose \geq 70 % sur une projection ou \geq 50 % sur deux projections orthogonales sur toutes les artères \geq 2,5 mm de diamètre). Les critères secondaires comprennent une coronarographie positive, la survenue d'événements cliniques majeurs et les complications péri-procédurales.

Parmi ces 1 202 patients (âge moyen 56,3 ans, 46,9 % de femmes, probabilité pré-test moyenne $49,5 \pm 23,8$ %), le nombre de personnes ayant eu une coronarographie dans les 12 mois est de 102 dans le groupe NICE (42,5 %), 85 dans le groupe IRM de stress (17,7 %) et 78 dans le groupe scintigraphie (16,2 %). Le nombre de coronarographies définies comme non nécessaires par l'étude est de 69 dans le groupe NICE (28,8 %), 36 dans le groupe IRM (7,5 %) et 34 dans le groupe scintigraphie (7,1 %). Les *odds ratios* ajustés de coronarographies non nécessaires sont de 0,21 pour le groupe IRM *versus* NICE (IC 95 % : 0,12-0,34; $p < 0,001$) et de 1,27 pour le groupe IRM *versus* scintigraphie (IC 95 % : 0,79-2,03; $p = 0,32$). Les proportions de coronarographies positives sont de 12,1 % dans le groupe NICE (29/240 patients), 9,8 % dans le groupe IRM (47/481 patients) et 8,7 % dans le

groupe scintigraphie (42/481 patients). La survenue d'un événement clinique majeur à 12 mois est de 1,7 % dans le groupe NICE, 2,5 % dans le groupe IRM et 2,5 % dans le groupe scintigraphie (RR ajustés : 1,37 pour le groupe IRM *versus* NICE; $p = \text{NS}$; 0,95 pour le groupe IRM *versus* scintigraphie; $p = \text{NS}$).

Cette étude importante montre que, chez les patients ayant une maladie coronaire suspectée, la réalisation d'une IRM de stress dans la stratégie de prise en charge permet de réduire significativement le taux de coronarographies sans lésion significative par rapport aux recommandations conventionnelles, sans différence significative avec la scintigraphie. Ces approches ne changent pas le taux de survenue d'événements cliniques majeurs.

3. Fibrose myocardique : pronostic

L'imagerie de rehaussement tardif classique 10 mn après injection de gadolinium (*Late gadolinium enhancement*, ou LGE) permet la mise en évidence d'une fibrose macroscopique focale, dite fibrose de remplacement. Nous connaissons la valeur pronostique de la mise en évidence d'une telle fibrose dans diverses cardiopathies. La fibrose microscopique diffuse du myocarde, distincte de la précédente, peut être mise en évidence par le calcul de la fraction de volume extracellulaire à partir des valeurs de cartographie T1 du myocarde avant et après contraste. Un troisième paramètre est apparu récemment : la mesure de l'intensité du signal du myocarde 10 mn après injection de contraste (*T1-weighted LGE signal intensity*).

Chez 65 patients ayant été traités par une chimiothérapie potentiellement cardiotoxique, la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) a diminué significativement après 3 mois de traitement (de 57 ± 1 à 54 ± 1 %; $p < 0,001$), tandis que l'intensité du signal du myocarde 10 mn après contraste a augmenté (de $14,1 \pm 0,6$ à $15,9 \pm 0,8$; $p = 0,046$),

sans augmentation concomitante de l'œdème myocardique sur les séquences pondérées T2 [3]. La signification de ces modifications du signal IRM reste inconnue pour la prédiction éventuelle de lésions myocardiques irréversibles après la chimiothérapie.

Une autre étude a mesuré la fraction de volume extracellulaire (ECV) chez 35 patients asymptomatiques présentant une insuffisance mitrale (IM) dégénérative modérée ou sévère avec une FEVG préservée [4]. Par rapport au groupe témoin, les patients ayant une IM ont des ECV plus élevés ($0,32 \pm 0,07$ *versus* $0,25 \pm 0,02$; $p < 0,01$). La présence d'un ECV élevé est associée de manière significative à un index télésystolique du VG plus élevé ($r = 0,62$; $p < 0,001$), un volume indexé de l'oreillette gauche (OG) plus élevé ($r = 0,41$; $p < 0,05$), une FEVG diminuée ($r = -0,6$; $p < 0,001$) et une moindre capacité fonctionnelle mesurée par la $\text{VO}_2 \text{ max}$ ($r = -0,51$; $p < 0,005$) (**fig. 2**).

Parmi 139 patients présentant une cardiomyopathie hypertrophique primitive, Ellims *et al.* ont étudié les corrélations entre la fibrose myocardique macroscopique (LGE), la présence de fibrose intramyocardique microscopique diffuse (cartographies T1 pré- et post-contraste), ainsi que la fonction VG et le génotype [5]. La présence de fibrose macroscopique focale est associée à la FEVG et l'obstruction sous-aortique, tandis qu'une fibrose microscopique diffuse est associée à la dysfonction diastolique du VG. Les patients ayant une mutation bien identifiée ont des plages de fibrose macroscopique plus étendues ($7,9 \pm 8,6$ *versus* $3,1 \pm 4,3$ %; $p = 0,03$), mais moins de fibrose interstitielle diffuse ($p = 0,03$).

Parmi 106 patients ayant une sarcoïdose cardiaque ou extracardiaque prouvée par biopsie, les auteurs ont étudié le lien existant entre la présence d'une fibrose macroscopique focale (LGE) et la survenue du critère combiné mortalité toutes

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

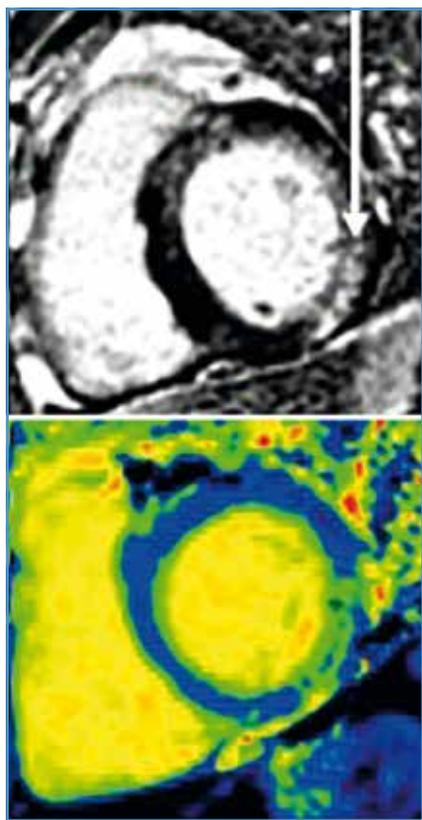


FIG. 2 : Cartographie T1 post-contraste chez un patient présentant une IM dégénérative, montrant la bonne correspondance entre la fibrose en rehaussement tardif et la mesure du T1. La fraction de volume extracellulaire est calculée à partir des différences de T1 du myocarde pré et post-injection de contraste. Plus le secteur interstitiel est important, plus le gadolinium diffuse, plus le T1 du myocarde baisse après injection et plus l'ECV est grand.

causes-mort subite cardiaque-TV ou FV [6]. Une fibrose macroscopique focale est présente chez 32 patients (30 %), avec une distribution majoritairement en *patch* intramyocardique (72 %). Durant un suivi moyen de 37 mois, un des éléments du critère combiné a été atteint chez 16 patients. La présence de fibrose macroscopique est associée de manière indépendante à la survenue du critère combiné (RR: 12,52; IC 95 % : 1,35-116,18; $p = 0,03$).

Fontana *et al.* ont montré la valeur pronostique d'un rehaussement tardif transmural chez 250 patients atteints d'amylose (122 transthyrétine, 119 AL [amylose

primitive] chaînes légères, 9 asymptomatiques porteurs de la mutation). Un rehaussement transmural est un facteur prédictif indépendant de mortalité à 2 ans fort (RR 5,4; $p < 0,0001$), y compris après ajustement sur le NT-pro BNP, la FEVG, le volume systolique indexé, E/E' et la masse VG indexée (RR 4,1; $p < 0,05$) [7].

Banyersad *et al.* ont évalué la valeur pronostique de l'ECV, du T1 natif et du T1 post-contraste du myocarde chez 100 patients présentant une amylose systémique à chaînes légères [8]. Sur un suivi médian de 23 mois, 25 % des patients sont décédés. Une valeur *cut-off* d'ECV $\geq 0,45$ (RR 3,84; IC 95 % : 1,53-9,61; $p = 0,004$) et un *cut-off* de T1 natif ≥ 1044 ms (RR 5,39; IC 95 % : 1,24-23,4; $p = 0,02$) sont associés de manière indépendante à la mortalité toutes causes, tandis que les valeurs de T1 post-contraste ne sont pas prédictives de mortalité.

4. Imagerie de la plaque coronaire

Une étude originale a permis, *via* la caractérisation des plaques coronaire

(séquence T1 sans contraste), de mieux comprendre la physiopathologie de la survenue des lésions myocardiques après angioplastie, qui représentent un facteur pronostique majeur [9]. Les auteurs ont étudié 77 patients porteurs d'un angor stable et de lésions coronaires significatives (> 70 % à l'angioscanner) ayant bénéficié d'une IRM à 1,5T 48 heures avant l'angioplastie. La composition des plaques coronaires est analysée en IRM, les plaques ayant un hypersignal T1 étant considérées comme vulnérables (signal de la plaque/signal du myocarde $> 1,4$). L'existence de lésions myocardiques ischémiques après l'angioplastie est définie comme une augmentation des troponines T à $> 5 \times N$.

Les patients ayant des plaques à haute intensité T1 (N = 31) présentent des plaques plus volumineuses, avec un core lipidique plus large, plus souvent un remodelage positif des lésions, une atténuation acoustique et du thrombus endoluminal par IVUS, par rapport aux patients dont les plaques ne sont pas en hypersignal T1 (**fig. 3**). La présence

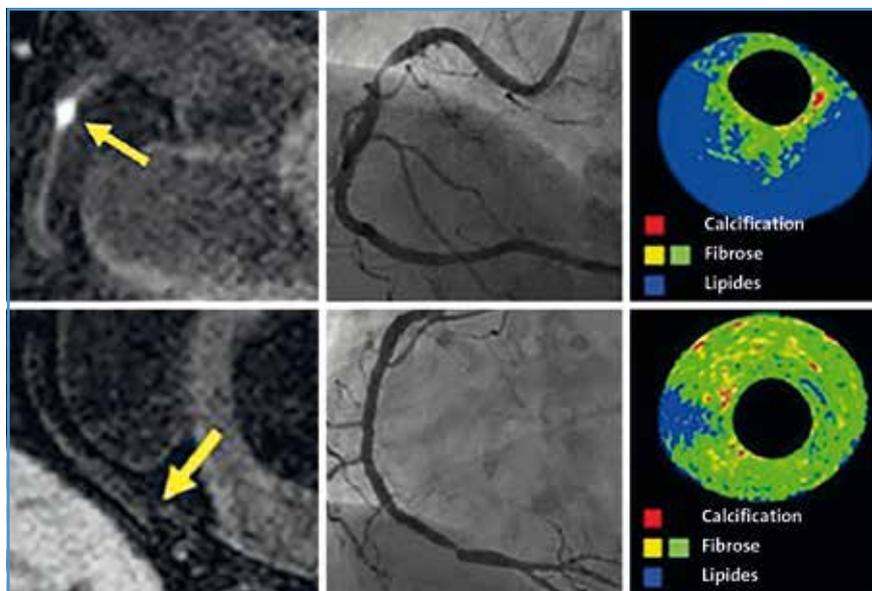


FIG. 3 : En haut, patient présentant une sténose de la coronaire droite (CD) avec une plaque en hypersignal T1 en IRM, riche en lipides, associée à un risque de lésions myocardiques plus élevé au décours de l'angioplastie. En bas, patient présentant une sténose de la CD avec une plaque en hypersignal T1 en IRM, peu riche en lipides, associée à un risque de lésions myocardiques plus faible au décours de l'angioplastie.

d'une plaque en hypersignal est associée à la survenue plus fréquente de lésions myocardiques après l'angioplastie (58 *versus* 11 % ; $p < 0,001$). Si ces résultats sont répliqués et confirmés, l'implication de cette première étude n'est pas encore claire en termes de prise en charge des patients quant à la décision et/ou aux traitements potentiels à mettre en œuvre avant l'angioplastie chez les patients "à risque".

Scanner cardiaque

1. Pronostic

Nous disposons désormais de données pronostiques à très long terme pour le score calcique coronaire chez 9 715 personnes asymptomatiques suivies durant 14,6 ans. Dans cette étude, le score calcique est le facteur prédictif le plus fort de survenue de décès, indépendamment du score de risque de Framingham ou du NCEP (*National cholesterol education program*) [10]. Un score calcique de 0 est invariablement associé à un taux très faible de décès (0,3 % par an en moyenne) et ainsi étend la "période de garantie" d'un score calcique nul à près de 15 ans, en particulier chez les personnes à risque faible ou intermédiaire, sans différence de genre.

Récemment, une étude portant sur 3 217 sujets asymptomatiques a rapporté que le scanner coronaire possédait une valeur incrémentielle par rapport au score de Framingham uniquement chez les sujets dont le score calcique était > 100 , mais pas chez ceux dont le score était ≤ 100 [11]. Cependant, cette valeur pronostique incrémentielle de l'angiographie coronaire par scanner n'est plus présente dans les sous-groupes à score calcique élevé ou très élevé (c'est-à-dire > 400 et $> 1 000$).

L'étude VISION a évalué la valeur du scanner coronaire pour la prédiction des événements cardiovasculaires chez

des patients devant subir une chirurgie non cardiaque [12]. Sur un total de 955 patients ayant des facteurs de risque vasculaires, 74 (8 %) ont présenté une complication vasculaire périopératoire (mort cardiaque/infarctus). Le scanner a donné une information pronostique au-delà de celle obtenue par les seuls facteurs de risque (RR pour la présence de plaques non obstructives = 1,51 ; $p = 0,3$; maladie obstructive RR = 2,05 ; $p = 0,076$; maladie obstructive diffuse RR = 3,76 ; $p < 0,001$). Cependant, la valeur ajoutée du scanner mesurée par l'index-c est très modeste (index-c de 0,62 à 0,66 lorsque le scanner est ajouté aux modèles conventionnels de mesure du risque), principalement en raison de la reclassification par le scanner d'une proportion significative de patients (10 %) dans une catégorie à haut risque, alors qu'ils n'ont présenté aucun événement. Ainsi, les résultats de l'étude VISION soulèvent le problème d'une surestimation du risque périopératoire par le scanner comparé aux modèles cliniques.

2. Le scanner dans la prise en charge de la maladie coronaire

Dans cette étude intéressante, 10 003 patients symptomatiques avec une probabilité pré-test intermédiaire sont randomisés vers une stratégie initiale anatomique avec le scanner coronaire *versus* une stratégie fonctionnelle (67 % scintigraphie de stress, 23 % échographie de stress, 10 % ECG d'effort) [13]. Après 25 mois de suivi, il n'y a pas de différence de survenue du critère primaire (décès-infarctus-hospitalisation pour angor instable ou complications péri-procédurales majeures). Cependant, la stratégie scanner a permis de réduire le taux de coronarographies ne montrant pas de sténose coronaire significative (3,4 *versus* 4,3 % ; $p = 0,02$), bien qu'un plus grand nombre de patients du groupe scanner ait eu une coronarographie (12,2 *versus* 8,1 %) et une revascularisation (6,2 *versus* 3,2 % ; $p < 0,001$) dans les 90 jours suivant la randomisation.

Dans cette autre étude très attendue, 4 146 patients symptomatiques ayant une maladie coronaire suspectée sont randomisés en prise en charge conventionnelle (évaluation clinique, épreuve d'effort) *versus* une prise en charge clinique-épreuve d'effort-score calcique-scanner coronaire [14]. L'utilisation du scanner coronaire améliore la certitude diagnostique (RR 1,79 ; $p < 0,001$) pour le critère primaire (angor lié à une maladie coronaire). Elle a permis l'annulation de 121 tests fonctionnels et 29 coronarographies, et des modifications plus fréquentes des traitements préventifs et anti-angineux. À 1,7 an, il y a une réduction de 38 % non significative toutefois de survenue du critère combiné (mortalité cardiaque/infarctus ; $p = 0,053$).

L'étude PLATFORM, également très attendue, a inclus de manière prospective, non randomisée, 584 patients symptomatiques avec une probabilité pré-test intermédiaire, dans un groupe évaluation conventionnelle (test non invasif seul ou coronarographie seule ; $n = 287$) ou un groupe utilisant le scanner en plus ($n = 297$) avec FFR réalisée lors du scanner (FFRCT) si nécessaire [15, 16]. Parmi les patients qui devaient bénéficier d'une coronarographie ($n = 380$), la mesure de FFR par le scanner a permis de réduire significativement le nombre de coronarographies ne montrant pas de lésions coronaires significatives (de 73 à 12 %) et d'éviter la coronarographie chez 117 patients (61 %), tandis qu'aucune différence n'a été mise en évidence chez les patients qui devaient avoir un test non invasif [15, 16] (**fig. 4**). Cette étude non randomisée suggère une surutilisation de la coronarographie chez les patients ayant une probabilité pré-test intermédiaire, qui pourrait être réduite par la réalisation plus large de FFR au scanner. L'utilisation de la FFRCT est associée à une réduction des coûts de 3 391 dollars par rapport à la coronarographie seule, alors que les coûts sont identiques entre la stratégie non invasive et la FFRCT.

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

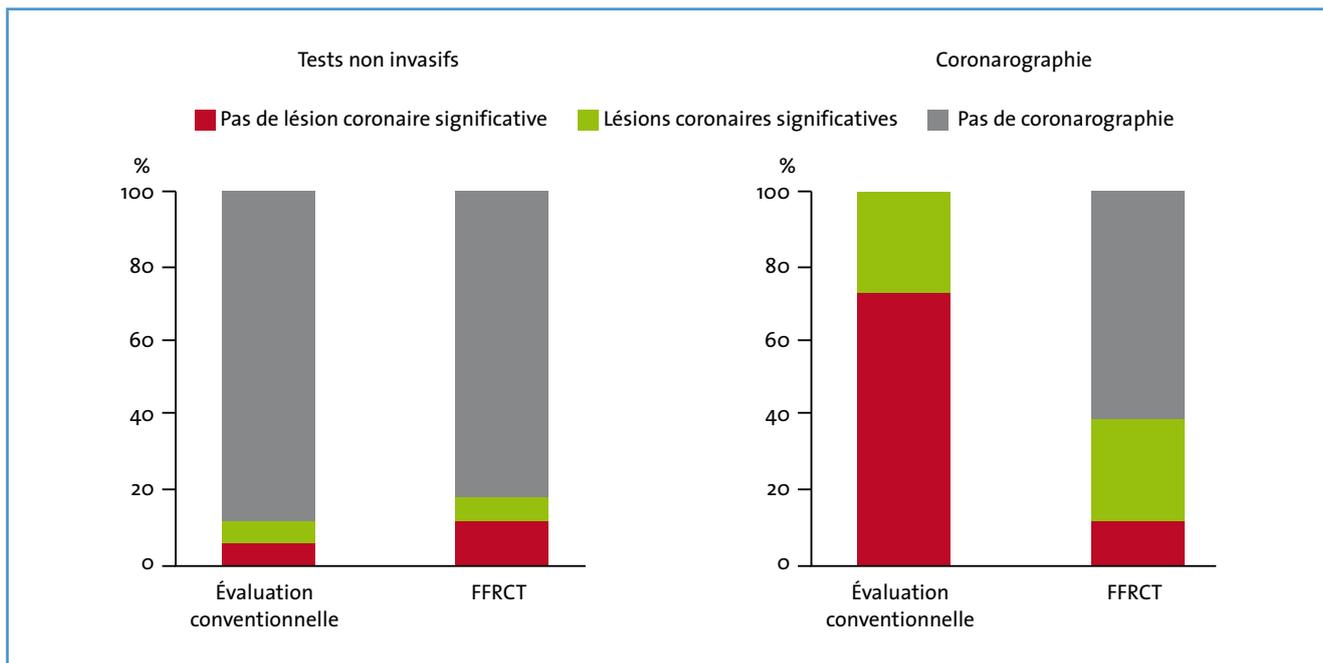


FIG. 4.

L'apport du scanner TRO ("Triple rule out": éliminant un infarctus, une embolie pulmonaire ou une dissection aortique) reste très débattu chez les patients se présentant aux urgences pour une douleur thoracique aiguë. Dans cette base de données de 12 834 patients, l'apport diagnostique global est le même pour le scanner TRO ou le scanner coro-

naire seul (17,4 versus 18,3 % ; $p = 0,37$), essentiellement en raison d'une détection très majoritaire de la maladie coronaire (15,5 versus 17,2 % ; $p = 0,093$) [17]. Le scanner TRO a cependant mis en évidence un peu plus de diagnostics d'EP (1,1 versus 0,4 % ; $p = 0,004$) et de dissections aortiques (1,7 versus 1,1 % ; $p = 0,046$) (fig. 5), mais avec une irra-

diation (9,1 versus 6,2 mSv ; $p < 0,0001$) et une dose moyenne de contraste (113 + 6 versus 89 + 17 mL ; $p < 0,0001$) supérieures, ainsi qu'un taux plus élevé de qualité d'images non diagnostiques (9,4 versus 6,5 % ; $p < 0,0001$). Ainsi, cette étude ne supporte pas l'utilisation systématique du scanner TRO chez ces patients aux urgences. L'évaluation clinique et paraclinique initiale reste cruciale et primordiale pour l'évaluation du risque d'infarctus-embolie pulmonaire-dissection aortique (DAO) chez ces patients.

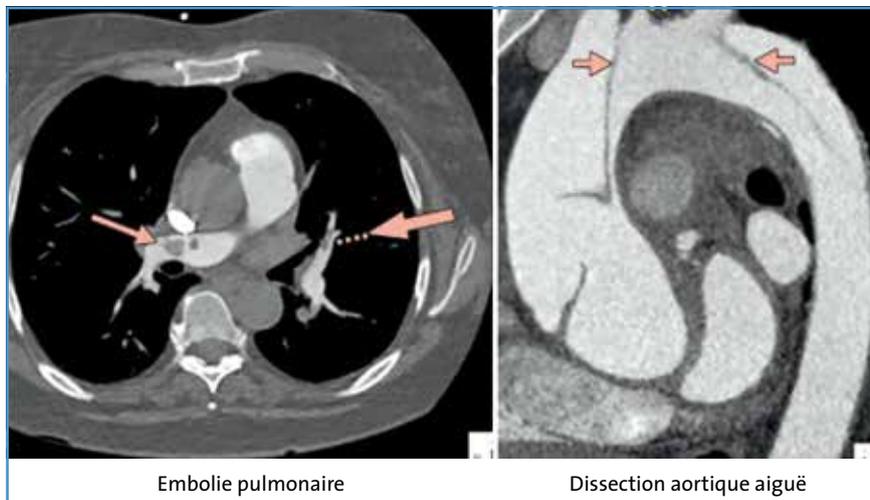


FIG. 5 : Scanner TRO.

Bibliographie

1. CARRICK D, HAIG C, RAUHALAMMI S *et al.* Prognostic significance of infarct core pathology revealed by quantitative non-contrast in comparison with contrast cardiac magnetic resonance imaging in reperfused ST-elevation myocardial infarction survivors. *Eur Heart J*, 2016;37:1044-1059.
2. GREENWOOD JP, RIPLEY DP, BERRY C *et al.* Effect of Care Guided by Cardiovascular Magnetic Resonance, Myocardial Perfusion Scintigraphy, or NICE Guidelines on

Subsequent Unnecessary Angiography Rates: The CE-MARC 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2016; 316:1051-1060.

3. JORDAN JH, D'AGOSTINO RB, HAMILTON CA *et al*. Longitudinal assessment of concurrent changes in left ventricular ejection fraction and left ventricular myocardial tissue characteristics after administration of cardiotoxic chemotherapies using T1-weighted and T2-weighted cardiovascular magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2014;7:872-879.
4. EDWARDS NC, MOODY WE, YUAN M *et al*. Quantification of left ventricular interstitial fibrosis in asymptomatic chronic primary degenerative mitral regurgitation. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2014;7:946-953.
5. ELLIS AH, ILES LM, LING LH *et al*. A comprehensive evaluation of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy with cardiac magnetic resonance imaging: linking genotype with fibrotic phenotype. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014;15:1108-1116.
6. NADEL J, LANCEFIELD T, VOSKOBOINIK A *et al*. Late gadolinium enhancement identified with cardiac magnetic resonance imaging in sarcoidosis patients is associated with long-term ventricular arrhythmia and sudden cardiac death. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015;16:634-641.
7. FONTANA M, PICA S, REANT P *et al*. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance in

Cardiac Amyloidosis. *Circulation*, 2015; 132:1570-1579.

8. BANYERSAD SM, FONTANA M, MAESTRINI V *et al*. T1 mapping and survival in systemic light-chain amyloidosis. *Eur Heart J*, 2015;36:244-251.
9. HOSHI T, SATO A, AKIYAMA D *et al*. Coronary high-intensity plaque on T1-weighted magnetic resonance imaging and its association with myocardial injury after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*, 2015;36:1913-1922.
10. VALENTI V, Ó HARTAIGH B, HEO R *et al*. A 15-year warranty period for asymptomatic individuals without coronary artery calcium: a prospective follow-up of 9715 individuals. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2015;8:900-909.
11. CHO I, CHANG HJ, Ó HARTAIGH B *et al*. Incremental prognostic utility of coronary CT angiography for asymptomatic patients based upon extent and severity of coronary artery calcium: results from the COronary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes International Multicenter (CONFIRM) study. *Eur Heart J*, 2015;36:501-508.
12. SHETH T, CHAN M, BUTLER C *et al*. Coronary Computed Tomographic Angiography and Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation Study Investigators. Prognostic capabilities of coronary computed tomographic angiography before non-cardiac

surgery: prospective cohort study. *BMJ*, 2015;350:h1907.

13. DOUGLAS PS, HOFFMANN U, PATEL MR *et al*. PROMISE Investigators. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2015;372:1291-1300.
14. SCOT-HEART investigators. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. *Lancet*, 2015;385:2383-2391.
15. HLATKY MA, DE BRUYNE B, PONTONE G *et al*. PLATFORM Investigators. Quality of life and economic outcomes of assessing fractional flow reserve with computed tomography angiography: the PLATFORM study. *J Am Coll Cardiol*, 2015;66:2315-2323.
16. DOUGLAS PS, DE BRUYNE B, PONTONE G *et al*. 1-Year Outcomes of FFRCT-Guided Care in Patients With Suspected Coronary Disease: The PLATFORM Study. *J Am Coll Cardiol*, 2016;68:435-445.
17. BURRIS AC, BOURA JA, RAFF GL *et al*. Triple rule out versus coronary CT angiography in patients with acute chest pain: results from the ACIC Consortium. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2015;8:817-825.

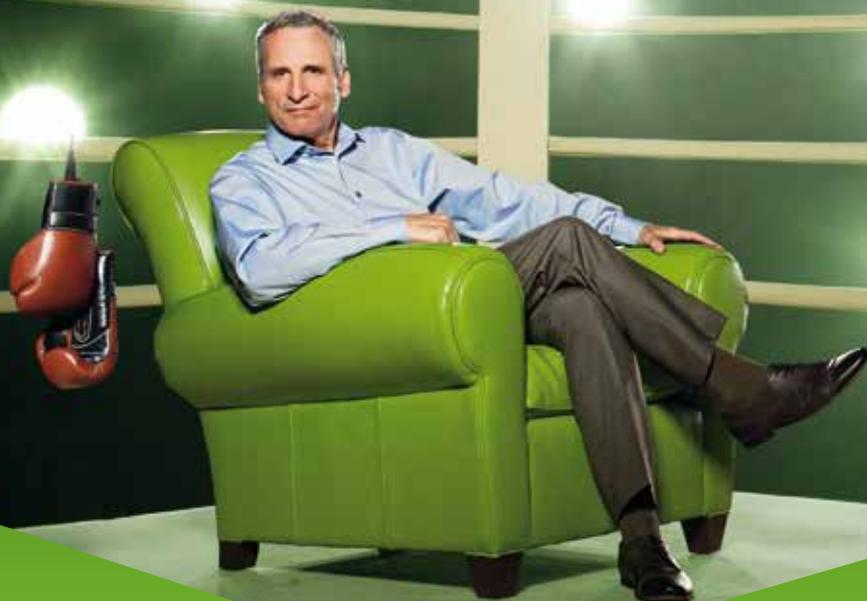
L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.



WWW.
realites-cardiologiques.com

+ riche
+ interactif
+ proche de vous

LE PREMIER ROUND A ÉTÉ SUFFISAMMENT DIFFICILE.
JE NE SOUHAITE PAS EN VIVRE UN SECOND.



 **Efient**[®]
prasugrel 10_{mg}
comprimé pelliculé

► **6 ans d'expérience en France***

► **En phase d'entretien⁽¹⁾ :**
La simplicité d' 1 seule prise par jour jusqu'à 12 mois*****

Efient[®], en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la **prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes avec un syndrome coronaire aigu**, c'est - à - dire :

- angor instable [AI],
 - infarctus du myocarde sans sus - décalage du segment ST [NSTEMI],
 - infarctus du myocarde avec sus - décalage du segment ST [STEMI],
- traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) primaire ou retardée.**

Place d'Efient[®] 10 mg dans la prise en charge des SCA : chez les patients traités par angioplastie (ICP) pour un syndrome coronaire aigu, prasugrel (Efient[®]) est un médicament de 1^{ère} intention et représente une alternative à la prescription du clopidogrel (Plavix[®]) chez les patients de moins de 75 ans et de plus de 60 kg.

Le dosage à 10 mg/comprimé du prasugrel (Efient[®]) n'est pas recommandé chez les patients de plus de 75 ans ou de moins de 60 kg du fait d'une majoration du risque hémorragique.

Les données disponibles ne permettent pas de situer son intérêt par rapport au ticagrélor (Brilique[®]).⁽²⁾

Pour plus d'informations sur Efient[®] se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> ou en scannant le code à droite.

* Commercialisation depuis janvier 2010.

** Lors de la phase d'entretien du traitement. Initiation par une dose de charge de 60 mg puis dose d'entretien de 10 mg par jour. Chez les patients avec un AI/NSTEMI pour lesquels une coronarographie doit être réalisée dans les 48 heures après l'admission, la dose de charge doit être administrée uniquement au moment de l'ICP. Les patients sous Efient[®] doivent également prendre de l'acide acétylsalicylique tous les jours (dose de 75 mg à 325 mg).

*** À moins qu'un arrêt d'Efient[®] soit cliniquement indiqué.

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit Efient[®].

(2) HAS. Avis de la Commission de la Transparence Efient[®] 10 mg. 15 avril 2015.

Depuis un smartphone



Daiichi-Sankyo