

### VOTRE PROTECTION LEUR AVENIR



**Pradaxa®**  
dabigatran etexilate

1<sup>er</sup> Anticoagulant Oral Direct (AOD)  
mis sur le marché\*

**Praxbind®**  
idarucizumab

1<sup>er</sup> agent de réversion spécifique  
d'un AOD\*\*

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

La prescription des anticoagulants oraux non AVK est préconisée en 2<sup>ème</sup> intention, à savoir 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 ;
- 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.

- **Praxbind®** est l'agent de réversion spécifique du dabigatran et est indiqué chez les patients adultes traités par Pradaxa® (dabigatran etexilate) quand une réversion rapide de ses effets anticoagulants est requise :

- Pour une urgence chirurgicale ou des procédures urgentes,
- En cas de saignements menaçant le pronostic vital ou incontrôlés.

Traitement de 1<sup>ère</sup> intention dans l'indication de l'AMM.

Réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence selon l'article R. 5121-96 du code de la santé publique.

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



Les mentions légales sont accessibles sur la base de données publique des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> ou scannez le code ci-contre.

\* Dans l'indication en chirurgie orthopédique. Date de commercialisation de Pradaxa® : 15/12/2008

\*\* Date d'obtention de l'AMM : 20/11/2015

# VOTRE PROTECTION LEUR AVENIR

**Pradaxa**<sup>®</sup>  
dabigatran etexilate

1<sup>er</sup> Anticoagulant Oral Direct (AOD)  
mis sur le marché\*

**Praxbind**<sup>®</sup>  
idarucizumab

1<sup>er</sup> agent de réversion spécifique  
d'un AOD\*\*

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

La prescription des anticoagulants oraux non AVK est préconisée en 2<sup>ème</sup> intention, à savoir 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 ;
- 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.

- **Praxbind**<sup>®</sup> est l'agent de réversion spécifique du dabigatran et est indiqué chez les patients adultes traités par Pradaxa<sup>®</sup> (dabigatran etexilate) quand une réversion rapide de ses effets anticoagulants est requise :

- Pour une urgence chirurgicale ou des procédures urgentes,
- En cas de saignements menaçant le pronostic vital ou incontrôlés.

Traitement de 1<sup>ère</sup> intention dans l'indication de l'AMM.

Réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence selon l'article R. 5121-96 du code de la santé publique.

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



Les mentions légales sont accessibles sur la base de données publique des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> ou scannez le code ci-contre.

\* Dans l'indication en chirurgie orthopédique. Date de commercialisation de Pradaxa<sup>®</sup> : 15/12/2008

\*\* Date d'obtention de l'AMM : 20/11/2015

 **Boehringer  
Ingelheim**

**Le dossier :**  
**La FA silencieuse**

**Le billet du mois de F. Diévert**

**Pièges diagnostiques en échographie de stress**

**Télémédecine dans l'insuffisance cardiaque :  
où en est-on en France ?**

**Les anticorps monoclonaux en cardiologie**

**Juridique : mort subite du sportif**





© Westerd61 HHC-008

# TOUJOURS ACCOMPAGNÉ même à domicile



## UN PROGRAMME DE TÉLÉSURVEILLANCE ET D'ACCOMPAGNEMENT POUR VOS PATIENTS SOUFFRANT D'INSUFFISANCE CARDIAQUE.

Une solution e-santé post-hospitalisation, associée à un suivi individuel par une équipe d'infirmier(e)s qualifié(e)s.

## DES RÉSULTATS DÉMONTRÉS SUR LA SURVIE ET LES TAUX DE RÉHOSPITALISATION<sup>1</sup>.

47% d'augmentation de la probabilité de survie dès la première année, par rapport à un suivi standard (OR 1,47)<sup>1</sup>.

## UN SERVICE PLEINEMENT COMPATIBLE AVEC L'ARTICLE 36 DE LA LFSS<sup>2</sup>.

Prescrivez dès aujourd'hui la télésurveillance, après une hospitalisation, à vos patients souffrant d'insuffisance cardiaque.



Basé sur l'expérience CORDIVA  
[www.chroniccareconnect.com](http://www.chroniccareconnect.com)  
Numéro vert : 09 70 25 44 44



1. Herold R, et al. Telemedical care and monitoring for patients with chronic heart failure has a positive effect on survival. Health Services Research, in press. 2. Arrêté du 6 décembre 2016 portant cahiers des charges des expérimentations relatives à la prise en charge par télésurveillance mises en oeuvre sur le fondement de l'article 36 de la loi n° 2013-1203 de financement de la sécurité sociale pour 2014.

## ■ Billet du mois

# L'étude FOURIER : quelles transformations des concepts et de la pratique ?

“Changer, c'est d'abord changer de point de vue.”  
~ Jean-Bertrand Pontalis.



**F. DIÉVART**  
Clinique Villette, DUNKERQUE.

L'étude FOURIER vient de démontrer que l'utilisation d'un anti-PCSK9 permet de réduire le risque d'événements cardiovasculaires majeurs en prévention cardiovasculaire secondaire chez des patients dont le LDL initial était en moyenne à 0,90 g/L sous un traitement par statine.

Si ce résultat s'exprime relativement simplement, cette étude suscite néanmoins de nombreuses réflexions dont certaines, pure coïncidence électorale, sont relatives aux modèles sociétaux que pourraient souhaiter les citoyens dans leur pluralité d'avis, de jugements et de pratiques. Dans ce billet, nous proposons quelques réflexions autour de trois notions relatives à cette étude : les anticorps monoclonaux en thérapeutique, l'hypothèse lipidique et, enfin, la pratique après FOURIER.

### ■ Les anticorps monoclonaux en thérapeutique

Si le thème de la première réflexion proposée peut paraître éloigné des préoccupations du clinicien, de fait, il pourrait être au cœur d'une pratique de la médecine, dans son sens le plus large, d'aujourd'hui et de demain.

Ainsi, la molécule évaluée dans l'étude FOURIER, l'évolocumab, est un anticorps monoclonal humanisé et ce simple terme porte en lui-même plusieurs symboles :  
– l'histoire du développement d'un tel type de molécule (voir l'article “*Les anticorps monoclonaux en cardiologie : quelques notions de base*” dans cette revue);  
– la possibilité, grâce à ce type de molécule et dès lors qu'une cible thérapeutique est individualisée chez l'homme, de disposer – et ce plus rapidement qu'avec les voies de la chimie traditionnelle – d'un outil pouvant modifier le fonctionnement de cette cible et, par conséquent, de la possibilité d'accéder relativement rapidement à un développement clinique pour évaluer le bien-fondé d'une hypothèse thérapeutique;

## I Billet du mois

– le coût élevé de la technologie utilisée pour mettre au point de telles molécules, qui repose donc sur un modèle entrepreneurial (certains diront plutôt un modèle financier), pour le développeur (certains diront l'actionnariat de l'entreprise), qui a certes des avantages en termes de rapidité et d'atteinte d'une cible, mais qui comporte aussi des risques ;

– et, *in fine*, le problème faisant qu'un coût de développement porté initialement, en une forme de pari, par une entreprise (hors recherche académique associée et déductions fiscales potentielles) pourra être porté secondairement par un système de santé, faisant que le pari entrepreneurial et/ou financier sera considéré comme gagné et que d'autres paris pourront être tentés. Paris susceptibles de faire avancer la science et la pratique médicale et donc l'état de santé d'une population.

Le simple terme "anticorps monoclonal" renvoie donc à un modèle de recherche, à un modèle entrepreneurial et/ou financier et à un modèle sociétal. Autant de modèles qui sont indissociables de ce qu'est, et sera, la pratique médicale.

### ■ L'hypothèse lipidique

L'étude FOURIER démontre que l'utilisation d'une molécule – en l'occurrence l'évolocumab – contre un placebo permet de réduire le risque d'événements cardiovasculaires (CV) majeurs et tout indique que ce bénéfice clinique est médié par un effet sur le métabolisme des lipides, dont la traduction pratique est la diminution du taux de LDL plasmatique.

En ce sens, il peut être considéré que l'étude FOURIER valide ou, tout au moins conforte, l'hypothèse lipidique faisant du LDL plasmatique un réel facteur de risque CV : plus il est élevé, plus le risque CV est élevé, plus on le diminue, plus le risque CV diminue, et ce quel que soit le moyen utilisé. C'est en tout cas ce que plusieurs commentateurs ont déjà conclu.

Cependant, une hypothèse n'accède pas au statut de vérité du fait que des données la valident (ce qui constitue un biais de confirmation d'hypothèse) mais par le fait qu'elle n'est pas réfutée. Or, il a été démontré que certains traitements peuvent diminuer le LDL plasmatique de façon importante sans influencer aucunement le risque d'événements CV majeurs. C'est le cas de l'évacetrapib, un inhibiteur de la CETP, qui diminue de 37 % le LDL mais ne réduit pas le risque d'événements CV dans l'étude ACCELERATE dans laquelle ont été totalisés plus de 1 600 événements CV majeurs. Et une seule donnée discordante, dès lors qu'elle a une puissance suffisante, doit être considérée comme la preuve que l'hypothèse n'est pas valide, ou alors uniquement sous certaines conditions, ce qui, en d'autres termes, rend compte des limites de l'hypothèse. Ainsi, la seule donnée de l'étude ACCELERATE a plus de valeur scientifique que toutes les données acquises avec les statines, l'ézétimibe et maintenant les anti-PCSK9 et doit conduire à envisager d'autres hypothèses que celle simpliste de "la nocivité du LDL plasmatique", et donc à modifier les concepts et la pratique.

Il est difficile de comprendre pourquoi la baisse importante du LDL procurée par l'évacetrapib n'apporte pas de bénéfice clinique, et plusieurs hypothèses sont évoquées. Mais, quoi qu'il en soit, cette donnée a une conclusion simple : c'est la molécule utilisée, dont une des résultantes d'effet est une baisse du LDL plasmatique, qui garantit, ou non, un bénéfice clinique et non la diminution en elle-même du LDL plasmatique.

L'étude FOURIER, comme les études faites avec les statines et celle faite avec l'ézétimibe, conduit à un raisonnement simple, sinon simpliste : baisser le LDL plasmatique est bénéfique. Mais ACCELERATE modifie la proposition et l'étude FOURIER ne peut contredire cette conclusion : c'est son interférence à un niveau donné du métabolisme lipidique qui fait que cette molécule agit

de telle façon que le risque CV et le LDL diminuent, et ce sans qu'il soit besoin, à ce niveau, de faire appel à un éventuel effet pléiotrope de la molécule. Le métabolisme lipidique est impliqué dans la genèse de l'infarctus du myocarde, et le LDL plasmatique n'est que le reflet de ce métabolisme et possiblement pas le vecteur principal de l'effet nocif. Si l'effet bénéfique n'était porté que par la baisse du LDL plasmatique en tant que telle, l'évacetrapib serait aussi bénéfique qu'une statine. Ce n'est donc pas le LDL plasmatique en tant que tel qui est nocif, mais le mécanisme par lequel il est augmenté, et ce qui apportera un bénéfice clinique, c'est le mécanisme par lequel il sera diminué.

Dès lors, ce n'est pas parce que l'étude FOURIER conforte l'hypothèse lipidique que tout moyen de faire baisser le LDL plasmatique peut être envisagé *a priori* comme devant apporter un bénéfice clinique. Tout moyen de diminuer le LDL doit avoir été préalablement évalué quant à sa capacité à diminuer aussi les événements cardiovasculaires, avant qu'il ne puisse alléguer un tel effet.

### ■ La pratique après FOURIER

L'étude FOURIER contient quelques messages qui devraient contribuer à faire changer la pratique et la réflexion sur les possibilités de diminuer le risque cardiovasculaire. Toutefois, il reste possible que ni la pratique ni les réflexions ne changent vraiment et/ou ne changent dans des délais courts.

>>> Le premier message est que l'évolocumab permet de diminuer le risque d'infarctus du myocarde et d'AVC : il est donc utile pour la pratique. Plus encore, sachant que dans une autre étude (l'étude SPIRE 2) ayant évalué un autre anti-PCSK9, le bococizumab, les événements CV majeurs sont aussi réduits significativement, l'hypothèse d'un bénéfice clinique associé à l'inhibition de la PCSK9 peut être considérée comme pertinente.

>>> Le deuxième message est que ce bénéfice est obtenu en faisant baisser le LDL jusqu'à des valeurs en moyenne à 0,30 g/L et notamment en atteignant des valeurs inférieures à 0,25 g/L chez 42 % des patients. Cela renforce la notion que fonder une prise en charge sur des seuils et des cibles de LDL n'est pas une pratique basée sur des preuves et est donc erronée. Cette pratique traduit une opinion, une interprétation des faits, sans valeur scientifique. L'attitude qui paraît la plus raisonnable, médicalement, lorsqu'on souhaite réduire le risque cardiovasculaire en utilisant un traitement dont l'un des effets est de diminuer le LDL, devrait être de proposer une molécule au bénéfice validé (une statine et/ou de l'ézétimibe et/ou l'évolocumab) indépendamment du LDL initial et sans envisager de cible lipidique particulière. C'est d'ailleurs l'esprit des recommandations pour la prise en charge des lipides au Canada depuis 2009, aux États-Unis depuis 2013 et en Grande-Bretagne depuis 2014.

>>> Le troisième message est qu'il n'y a pas de réduction de la mortalité cardiovasculaire (1,8 % vs 1,7 % ; HR : 1,05 ; IC 95 % : 0,88-1,25 ; p = 0,62) et de la mortalité totale (3,2 % vs 3,1 % ; HR : 1,04 ; IC 95 % : 0,91-1,19 ; p = 0,54) dans l'étude FOURIER. Nul doute que cette donnée sera au centre de plusieurs débats et que les hypothèses explicatives seront nombreuses, diverses, conduisant à des jugements différents de la part des médecins, des institutions, des sociétés savantes et des agences d'enregistrement.

Les contempteurs de l'hypothèse lipidique ont déjà écrit que l'absence de diminution de la mortalité CV invalide l'hypothèse lipidique, oubliant qu'il y a une réduction des infarctus du myocarde (IDM) et des accidents vasculaires cérébraux (AVC).

Les méthodologistes essaient de comprendre la raison de l'absence de diminution de la mortalité CV et donc de la mortalité totale. Les hypothèses

émises prennent en compte des arguments intrinsèques à l'étude (trop faible nombre de décès par IDM et/ou AVC, alors qu'une importante part de la mortalité CV, mal définie dans la publication, ne correspond pas à la mortalité par IDM ou AVC et n'est pas modifiée ; manque de puissance potentiellement induite par une durée trop courte de l'étude...) ou extrinsèques (difficultés à diminuer une mortalité CV du fait des progrès médicaux contribuant à une réduction importante de la mortalité CV, difficulté à diminuer la mortalité CV lorsque le LDL est très fortement abaissé...).

Les médecins et les agences pourraient avoir deux jugements divergents. Un premier serait favorable, prenant en compte les hypothèses des méthodologistes rendant compte de la difficulté à diminuer la mortalité CV dans ce type d'étude et/ou de population, et acceptant une telle donnée en concluant que si la mortalité totale n'est pas diminuée, l'espérance de vie sans événement cardiovasculaire majeur est prolongée par le traitement. L'autre est défavorable, arguant qu'en l'absence de réduction et/ou même en l'absence de tendance à la réduction de la mortalité CV, le traitement n'a qu'une utilité discutable et, de ce fait, ne devrait pas pouvoir "accéder au marché" ou alors dans une utilisation très limitée et/ou spécifique et/ou encadrée...

>>> Le quatrième message, implicite, est lié au coût envisagé du traitement, et cette donnée a de nombreuses implications. Ce coût sera mis en regard du bénéfice clinique apporté. Les conjectures reposent sur le fait que le coût estimé du traitement, avant négociation, sera de l'ordre de 400 à 600 € par mois. De ce fait, les données fournies par l'étude FOURIER permettent d'envisager que, dans l'hypothèse d'un coût mensuel de 600 €, le coût de l'IDM évité en 2,2 ans sera de 1 314 720 €, soit 49 800 € par mois et, qu'en cas de coût mensuel à 400 €, le coût de l'IDM évité en 2,2 ans sera de 876 480 €, soit 33 200 € par mois.

On comprend les enjeux sous-jacents à cette donnée face à un traitement qui pourrait être un traitement de masse en prévention secondaire et qui pourrait avoir des indications en prévention primaire en cas d'intolérance aux statines : enjeux propres aux recommandations des sociétés savantes (le coût doit-il influencer la pratique ?) et enjeux sociétaux (la solidarité nationale peut-elle accepter un tel coût pour prévenir l'infarctus du myocarde ?).

Une question posée est de savoir si ce coût influencera préalablement les avis des agences en termes d'enregistrement et de service médical rendu (SMR), ou si le dossier sera strictement jugé sur pièce, indépendamment du coût envisagé, laissant alors les instances habilitées (CEPS, Comité économique des produits de santé) négocier le coût avec le laboratoire promoteur. Dans ce débat, nul doute que l'effet sur la mortalité CV et totale prendra une importance notable. En l'état des données, malgré l'enthousiasme suscité par l'étude, nul ne peut prédire si la Commission de transparence donnera un SMR suffisant à une indication relative aux résultats de l'étude mais, si le SMR accordé permet d'attribuer une ASMR (amélioration du service médical rendu), il est d'ores et déjà possible de prédire qu'elle sera de 5, encadrant les modalités de négociation du prix du traitement lors de son passage en CEPS.

Ainsi, les implications pratiques des résultats de l'étude FOURIER sont encore imprévisibles :

- ces résultats devraient normalement conduire à "faire sauter" la notion de seuils et de cibles d'intervention dans la prise en charge du LDL. Cependant, quelques jours seulement avant la publication de ces résultats, la Haute Autorité de Santé (HAS) publiait de nouvelles recommandations (les premières disponibles depuis 2005) et entérinait le choix discutable d'une pratique reposant sur des seuils et des cibles ;
- ces résultats confortent l'hypothèse lipidique, et notamment celle d'une

## I Billet du mois

action d'inhibition de la PCSK9, mais cette donnée doit être mise en parallèle avec le fait que l'évacetrapib, tout en réduisant fortement le LDL, ne réduit pas les événements CV, et avec le fait que, dans l'étude FOURIER, il n'y a pas de réduction de la mortalité CV et totale. De ce fait, un nouveau travail intellectuel puis pratique doit être entrepris pour comprendre ces paradoxes, émettre de nouvelles hypothèses puis les évaluer;

– enfin, le prix envisagé du traitement évalué dans l'étude FOURIER (théoriquement fait pour devenir un traitement de masse et au long cours) rend compte, étant donné les limites de l'étude, et essentiellement l'absence de réduction de la mortalité CV, qu'il est difficile de prédire quand et si ce traitement aura une autorisation de mise sur le marché en France, avec une indication en prévention cardiovasculaire secondaire,

selon quelles modalités et pour quels types de patients.

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.

### Actualités Pradaxa

La Commission de la Transparence a rétabli, en fin d'année dernière, le SMR (Service médical rendu) du dabigatran (Pradaxa) à un niveau important dans ses deux indications remboursables. Cette décision vient renforcer les moyens de prévention de l'accident vasculaire cérébral, fléau de santé publique qui touche 150 000 personnes par an.

La réévaluation du SMR repose sur différents points :

- la mise à disposition d'un agent de neutralisation spécifique de l'effet anticoagulant du dabigatran : Praxbind (idarucizumab). L'idarucizumab est autorisé dans l'Union européenne et aux États-Unis chez les patients adultes traités par Pradaxa qui nécessitent une réversion rapide de ses effets anticoagulants avant des procédures urgentes ou une intervention chirurgicale en urgence ou encore en cas de saignements menaçant le pronostic vital ou incontrôlés ;
- les conclusions de la procédure réalisée par l'EMA visant à répondre à la question sur la possibilité et la nécessité d'une surveillance biologique des taux plasmatiques de dabigatran. Parmi ses principales conclusions, le CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) a estimé que le rapport bénéfice/risque de Pradaxa était positif et que le suivi biologique de routine n'était pas recommandé ;
- la cohérence et la validité des résultats de l'étude RELY assurées par les résultats des études en vie réelle, y compris françaises ;
- le recul de commercialisation et le suivi en vie réelle des questions des données de pharmacovigilance, y compris sur l'infarctus du myocarde.

Très récemment, de nouvelles données importantes de l'étude RE-CIRCUIT ont montré un meilleur profil de tolérance pour Pradaxa *versus* warfarine chez des patients atteints de fibrillation atriale bénéficiant d'une ablation par cathéter. Les patients atteints de FA qui ont bénéficié d'une ablation par cathéter tout en étant traités par le Pradaxa ininterrompu ont présenté moins de saignements majeurs et moins d'événements indésirables graves que les patients traités par la warfarine ininterrompue. L'étude a montré une réduction du risque absolu de 5,3 % du critère principal d'évaluation, avec la survenue de saignements majeurs chez 5/317 patients recevant Pradaxa *versus* 22/318 patients recevant la warfarine (réduction du risque relatif de 77,2 %). Ces résultats ont été présentés dans le cadre d'une session portant sur les derniers essais cliniques lors des 66<sup>e</sup> sessions scientifiques annuelles de l'*American College of Cardiology* à Washington et publiés simultanément dans le *New England Journal of Medicine*.

J. N.

D'après un communiqué de presse du laboratoire Boehringer-Ingelheim

### 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 H. Douard, Pr J.L. Dubois-Randé, Pr H. Eltchaninoff, Pr J.L. Elghozi, Pr J. Ferrières, Pr M. Galinier, Pr J. Garot, Pr P. Gibelin, Pr T. Gillebert, Pr X. Girerd, Pr P. Guéret, Pr P.J. Guillausseau, Pr A. Hagège, Pr T. Hannedouche, Pr O. Hanon, Pr L. Hittinger, Pr B. Jung, Pr Y. 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. Pavié, Pr R. Roudaut, Pr D. Sidi, Pr M. Slama, Pr G. Slama, Pr J.L. Schlienger, Pr G. Steg, Pr D. Thomas, Pr C. Tribouilloy, Pr P. Valensi, Pr E. Van Belle

### COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr B. Brebillia-Perrot, Dr J. Chapman, Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dacher, Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Dr F. Diévert, Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana, Dr L. Fermont, Dr J.M. Foulit, Dr D. Himbert, Pr Ph. Hoang The Dan, Pr P. Jourdain, Dr J.M. Juliard, Dr D. Karila-Cohen, Pr J.P. Laissy, Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart, Dr D. Marcadet, Dr P.L. Massouze, 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. Tafaneli, Dr B. Vaisse, Pr B. Verges

### RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Genest

### DIRECTEUR DE LA RÉDACTION

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, J. Laurain

### PUBLICITÉ

D. Chargy

### RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

### MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

### IMPRIMERIE

Impression : bialec  
23, allée des Grands Pâquis  
54180 Heillecourt  
Commission Paritaire : 0122 T 81117  
ISSN : 1145-1955  
Dépôt légal : 2<sup>e</sup> trimestre 2017

## Sommaire

Mai 2017

n° 328



## BILLET DU MOIS

- 5** **L'étude FOURIER: quelles transformations des concepts et de la pratique?**  
F. Diévert

## LE DOSSIER

### FA silencieuse

- 10** **En pratique, on retiendra**
- 11** **Éditorial:**  
**Le silence est d'or? Pas toujours...**  
S. Boveda
- 13** **Conduite à tenir devant un AVC ischémique cryptogénique**  
J.-F. Albuher
- 18** **Place des enregistreurs électrocardiographiques dans la détection de la fibrillation atriale silencieuse après accident vasculaire cérébral inexpliqué**  
J.-C. Deharo
- 22** **Que faire en cas de détection de FA sur les fonctions mémoires des stimulateurs ou défibrillateurs?**  
P. Defaye
- 28** **Pourquoi et comment rechercher la FA silencieuse après ablation?**  
L. Fauchier, A. Bisson, N. Clementy

## REVUES GÉNÉRALES

- 32** **Pièges diagnostiques en échographie de stress**  
C. Chauvel
- 38** **Télémédecine dans l'insuffisance cardiaque: où en est-on en France?**  
J. Cassagnes
- 44** **Les anticorps monoclonaux en cardiologie: quelques notions de base**  
F. Diévert

## JURIDIQUE

- 49** **Mort subite du sportif: mise en cause du médecin qui avait établi le certificat médical**  
B.-X. Caillaux

Un bulletin d'abonnement est en page 27.

Image de couverture : ©Sergey Nivens/Shutterstock.com

## Le dossier – FA silencieuse

### EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

#### Conduite à tenir devant un AVC ischémique cryptogénique

- Le diagnostic d'AVC cryptogénique est un diagnostic d'élimination dont la prévalence varie selon l'exhaustivité du bilan étiologique pratiqué et la classification à laquelle on se réfère.
- Le bilan étiologique standard d'un AVC selon les recommandations françaises et internationales en vigueur reste incomplet dans de nombreux cas, aboutissant par excès à la qualification "cryptogénique".
- Lorsque le bilan standard est complet mais n'a pas permis de diagnostic étiologique, un bilan plus spécialisé, incluant une ETO, une visualisation de la crosse aortique et surtout un enregistrement prolongé du rythme cardiaque, doit être pratiqué, en particulier pour les AVC remplissant les critères ESUS.
- Si l'étiologie de l'AVC reste indéterminée, il n'existe pas de recommandation spécifique à la prise en charge thérapeutique des AVC cryptogéniques.

#### Place des enregistreurs électrocardiographiques dans la détection de la fibrillation atriale silencieuse après accident vasculaire cérébral inexpliqué

- La FA silencieuse est fréquente après accident cérébral ischémique inexpliqué (12,2 % à 6 mois dans les larges registres internationaux).
- Les enregistreurs de boucles électrocardiographiques, externes ou implantables, sont utiles dans ce contexte.
- Les algorithmes de détection automatique d'arythmies par les moniteurs implantables ou externes sont perfectibles.
- Le lien de temporalité entre épisode d'arythmie atriale et accident embolique cérébral est faible, faisant de la fibrillation atriale un marqueur de risque plutôt qu'un agent causal direct.

#### Que faire en cas de détection de FA sur les fonctions mémoires des stimulateurs ou défibrillateurs ?

- L'interrogation des fonctions mémoires des stimulateurs et DAI est une recommandation de classe I pour l'ESC 2016.
- Il faut toujours "valider" ces fonctions mémoires par la visualisation des électrogrammes mémorisés (EGM) afin d'éliminer les faux positifs (myopotentiels, *cross-talk* V-A).
- Il est recommandé (ESC 2016) d'anticoaguler, en fonction du score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, à partir d'arythmies de plus de 6 minutes à une fréquence de plus de 180 bpm.

#### Pourquoi et comment rechercher la FA silencieuse après ablation ?

- Après ablation, l'incidence des épisodes de FA asymptomatique varie entre 0 et 20 %.
- Plus les durées de monitoring ECG sont longues, plus les taux de dépistage de la FA sont élevés.
- La détection des arythmies atriales silencieuses permet, par l'analyse de leur délai de survenue et de l'aspect ECG, de mieux appréhender le pronostic en termes de récurrence à plus long terme et les moyens à mettre en œuvre compte tenu des mécanismes électrophysiologiques qui en sont potentiellement responsables.

## Le dossier – FA silencieuse

### Éditorial

# Le silence est d'or? Pas toujours...

**S'**il est un domaine dans lequel “le silence”, c'est-à-dire l'absence de symptômes, est délétère, c'est bien celui de la fibrillation atriale. En effet, les plaintes associées à ce trouble du rythme peuvent être extrêmement variables, quantifiées selon la classification européenne *European Heart Rhythm Association* – EHRA (de 1 : asymptomatique à 4 : mauvaise tolérance). Les symptômes du patient, lorsqu'ils existent, sont de différents types, comme des palpitations, des précordialgies, de la dyspnée, parfois des lipothymies. Ils déclenchent l'instauration rapide d'un traitement anticoagulant, afin de prévenir efficacement la survenue d'un accident embolique, à destinée essentiellement cérébrale.



**S. BOVEDA**  
Service de Cardiologie-Rythmologie,  
Clinique Pasteur, TOULOUSE.

À l'inverse, en l'absence de signes annonciateurs, le risque embolique ne pourra être anticipé ni traité et, par conséquent, la survenue d'un accident vasculaire cérébral (AVC) signera d'emblée l'existence possible d'une fibrillation atriale (FA) pour un patient donné. Il est par ailleurs généralement admis que 20 à 30 % des événements cérébraux ischémiques sont dus à cette arythmie et des épisodes silencieux de FA paroxystique sont également diagnostiqués de plus en plus fréquemment après la survenue d'un AVC.

Le binôme cardiologue-neurologue paraît donc essentiel, d'une part, pour traiter l'événement neurologique et rechercher efficacement une possible FA silencieuse afin d'éviter les récurrences, et, d'autre part, pour sensibiliser la communauté médicale et la population à l'importance du dépistage de cette arythmie en amont d'un accident neurologique dans le but de le prévenir. C'est dans cet esprit de collaboration pluridisciplinaire que nous avons voulu construire ce numéro spécial de *Réalités Cardiológicas*, afin d'avoir une vision globale et réaliste de cette pathologie cardiaque aux conséquences neurologiques parfois dramatiques.

Dans cette croisade contre le risque embolique, une alliance s'est ainsi tout naturellement tissée entre neurologues et cardiologues, ces derniers ayant assumé depuis de nombreuses années que l'enjeu de la fibrillation atriale n'était pas tant lié à l'arythmie qu'à l'embolie... Cette synergie entre les deux disciplines s'est encore renforcée avec la mise en place des *stroke centers*, de la neurologie interventionnelle, mais aussi depuis l'avènement des nouveaux anticoagulants (AODs) dont l'apport en termes d'efficacité, de rapport risque/bénéfice et certainement d'observance est aujourd'hui incontestable.

## ■ Le dossier – FA silencieuse

Cet esprit de consensus et de collaboration se retrouve dans les toutes dernières recommandations européennes sur la fibrillation atriale telles qu'elles ont récemment été présentées à l'*European Society of Cardiology* (ESC, Rome, 2016) et auxquelles nos collègues neurologues ont pris une part importante, par l'intermédiaire de l'*European Stroke Organisation* (ESO).

C'est dans cet élan que nous avons demandé à notre collègue neurologue toulousain, **Jean-François Albucher**, de nous apporter un éclairage particulier et pratique sur la conduite à tenir devant un AVC ischémique cryptogénique qui, nous le verrons, représente environ 1/4 des infarctus cérébraux, posant ainsi le problème de la prévention secondaire. Il s'agit d'une mise au point claire et précise qui apportera des réponses sur la démarche diagnostique, la prise en charge thérapeutique et l'enjeu pour ce groupe particulier de patients.

De façon complémentaire et logique, **Jean-Claude Deharo** nous convaincra de l'utilité des enregistreurs électrocardiographiques pour resserrer l'étau autour de l'arythmie coupable et essayer d'apporter ainsi au neurologue la réponse à ses questions après l'accident ou, idéalement, avant celui-ci, en présence de symptômes annonciateurs. Cette démarche diagnostique irréfutable est indispensable pour permettre la mise en place d'un traitement approprié, le plus souvent anticoagulant, qui permettra de protéger efficacement le patient. Le flagrant délit d'arythmie étant le but recherché, les méthodes faisant appel à l'électrocardiographie non invasive ou micro-invasive seront privilégiées, tout au moins dans une phase initiale.

Des moyens complémentaires seront ensuite abordés par **Pascal Defaye** qui détaillera les possibilités que le cardiologue a aujourd'hui à sa disposition pour traquer cette pathologie chez des patients porteurs d'une prothèse implantable, mais aussi – ce qui est certainement plus délicat – les décisions à prendre après un diagnostic fortuit chez un patient asymptomatique. Nous serons ici le plus souvent dans le cadre de la prévention primaire, ce qui pose des problèmes évidents, en particulier en termes de rapport risque/bénéfice à traiter, ou ne pas traiter, le patient par anticoagulants au long cours...

Enfin, **Laurent Fauchier** et son équipe nous expliqueront pourquoi et comment rechercher la FA silencieuse après ablation. En effet, il pourrait paraître incongru de s'intéresser au dépistage d'une arythmie qui a été traitée, à priori efficacement, par des méthodes interventionnelles qui, il est vrai, donnent aujourd'hui de bons résultats. Et pourtant...

Tous les auteurs ont contribué à faire de ce numéro un "must" pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique de la FA silencieuse. Qu'ils en soient ici chaleureusement et amicalement remerciés !

Très bonne lecture à vous tous !

## Le dossier – FA silencieuse

# Conduite à tenir devant un AVC ischémique cryptogénique

**RÉSUMÉ :** Le bilan étiologique après un accident vasculaire cérébral (AVC) est primordial, il conditionne la prévention secondaire et influence donc le risque de récurrence. Certains AVC demeurent de cause indéterminée : ce sont les AVC d'origine cryptogénique.

Les AVC cryptogéniques représentent classiquement 25 % des AVC ischémiques ou infarctus cérébraux (IC) et des accidents ischémiques transitoires (AIT), exposant le patient à un traitement de prévention secondaire inadapté.

Lorsque le diagnostic étiologique d'un AVC reste indéterminé, les recommandations thérapeutiques se font par défaut vers une antiagrégation plaquettaire et le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire.

Une étroite collaboration entre neurologues vasculaires et cardiologues est donc nécessaire autour des patients présentant un AVC cryptogénique, en particulier pour la recherche d'une arythmie cardiaque emboligène. Les nouveaux dispositifs d'enregistrement ECG prolongé nous offrent l'espoir d'un meilleur dépistage de l'arythmie et donc de la réduction des AVC de cause inconnue.



**J.-F. ALBUHER**

Département de Neurologie,  
Pôle neurosciences, UF Soins intensifs  
neurovasculaires,  
Hôpital Pierre-Paul Riquet, TOULOUSE.

Un mécanisme ischémique est impliqué dans environ 85 % des accidents vasculaires cérébraux (AVC, 105 310 patients en 2012 en France) [1] et, bien sûr, la totalité des accidents ischémiques transitoires (AIT, 19 597 patients en 2012) [1]. Les AVC ischémiques (AVCI) sont secondaires, par ordre de fréquence, à un phénomène cardio-embolique, une microangiopathie ou maladie des petites artères (**fig. 1**), une athérosclérose ou maladie des grosses artères (**fig. 2**), une dissection artérielle cervicale, surtout chez le sujet jeune, et des causes plus rares, et de nature très variable (syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible [SVCR], vascularite auto-immune ou infectieuse du système nerveux central, coagulation intravasculaire disséminée [CIVD], etc.) [2].

De nombreux AVC restent cependant sans diagnostic étiologique déterminé et

sont dits cryptogéniques. La prévalence des AVC cryptogéniques est classiquement estimée entre 25 et 30 % des cas [2] selon les études se référant aux classifications étiologiques historiques d'Oxford (1991) et surtout TOAST (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*, 1993). Néanmoins, l'évolution des connaissances physiopathologiques et des techniques et méthodes de diagnostic au cours des deux dernières décennies a permis de réduire significativement la part des AVC restant de cause indéterminée. Ces éléments sont intégrés dans les classifications plus récentes, comme la *Causative Classification of Stroke system* (CCS, 2010) et la classification ASCOD (*Atherosclerosis, Small vessel disease, Cardiac pathology, Others causes and Dissection*, 2013).

Au sein des AVC cryptogéniques, un grand nombre demeure fortement sus-

## Le dossier – FA silencieuse

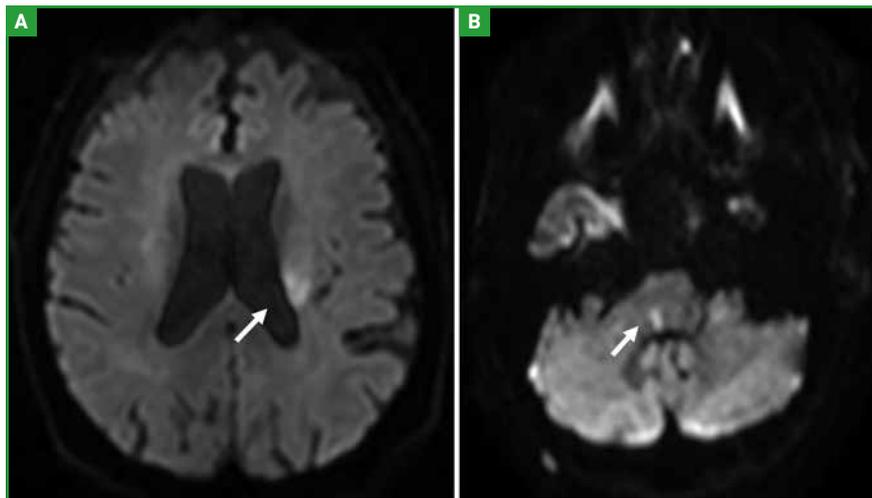


Fig. 1 : Deux exemples d'AVC lacunaires secondaires à une microangiopathie d'origine hypertensive. A : corona radiata gauche; B : bulbe paramédian droit.

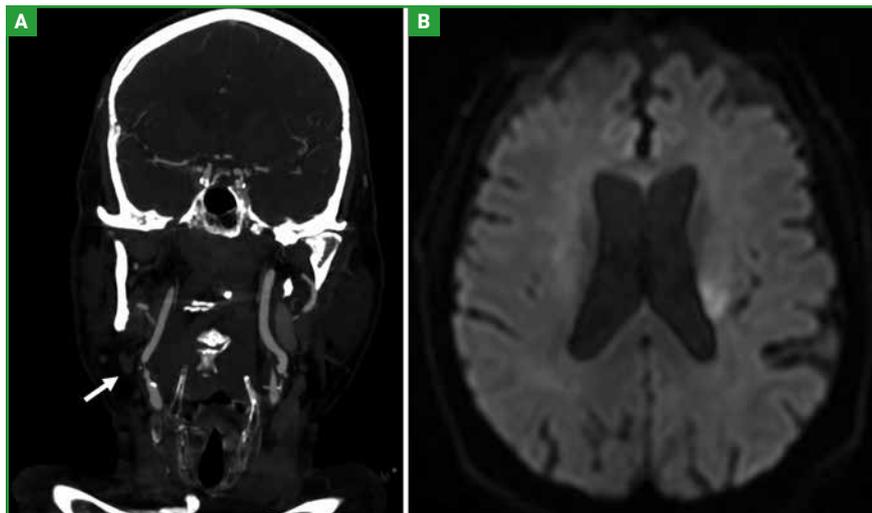


Fig. 2 : Athérosclérose. A : sténose serrée du bulbe carotidien interne droit; B : AVC jonctionnel hémisphérique droit en regard.

pect d'être de cause cardio-embolique et le concept d'ESUS (*Embolic Stroke of Undetermined Source*) a été développé en 2014 [3] pour rendre compte de ce sous-type particulier d'AVC ischémique cryptogénique, redevable d'un bilan étiologique spécifique. Une étude internationale récente estime les ESUS à 16 % de tous les AVC, soit plus de la moitié des AVC cryptogéniques [4].

L'enjeu du diagnostic étiologique d'un AVC ou d'un AIT est majeur, car c'est de

ce dernier que dépendent les mesures de prévention secondaire et donc la réduction de la morbi-mortalité. Un AVC cryptogénique expose le patient à un traitement de prévention secondaire inadapté, et donc à une récurrence et aux séquelles qui s'y rattachent.

Ce travail poursuit deux objectifs :

- détailler la conduite à tenir diagnostique permettant de réduire le nombre d'AVC cryptogéniques afin d'en développer l'utilisation en pratique clinique;

- proposer une conduite à tenir thérapeutique face à un AVC restant cryptogénique malgré un bilan complet.

### Bilan de première intention

Selon les recommandations actuelles, le bilan minimal à effectuer devant un AVC doit comprendre :

- une imagerie cérébrale, idéalement par IRM ou à défaut par TDM (tomodensitométrie);
- un examen non invasif des vaisseaux extra- et intracrâniens par ARM (angiographie par résonnance magnétique), angio-TDM ou écho-Doppler;
- une évaluation cardiaque rythmique par ECG et, en cas de normalité, par Holter-ECG de 24 ou 48 heures, et morphologique, classiquement par échocardiographie transthoracique (ETT);
- enfin, un bilan sanguin standard est requis : exploration de l'hémostase comprenant NFS-plaquettes, TP, TCA, D-dimères, fibrinogène et, en cas de traitement par anti-vitamine K, dosage de l'INR.

À l'issue de ce bilan, 25 à 30 % des infarctus cérébraux (IC) restent sans cause déterminée, et ce pour trois raisons :

>>> Premièrement, dans un peu moins de 5 % des cas [2], il existe **plusieurs causes associées** probables d'AVC. Par exemple, l'association chez un patient atteint d'un infarctus sylvien droit d'une fibrillation auriculaire (FA) et d'une sténose athéromateuse carotidienne droite  $\geq 70\%$  (selon la classification TOAST) ou à 50 % (selon la classification ASCOD). Dans ce cadre-là, la prévention secondaire devra agir sur toutes ces causes (dans cet exemple, revasculariser la carotide et traiter la FA).

>>> Deuxièmement, **le bilan de première intention est incomplet**. En effet, une étude canadienne récente a montré que seulement 30,6 % des patients avaient bénéficié d'un Holter-

ECG de 24 heures dans les 90 jours suivant l'AVC [5], alors que les causes cardio-emboliques sont les plus fréquentes. Par ailleurs, les lacunes, AVC ischémiques de petite taille ( $\leq 15$  mm de grand axe), peuvent aisément passer inaperçues si seule une TDM cérébrale a été réalisée; dans ce cas, le diagnostic étiologique de microangiopathie ne pourra pas être porté et l'infarctus pourra être classé cryptogénique faute d'investigation adaptée.

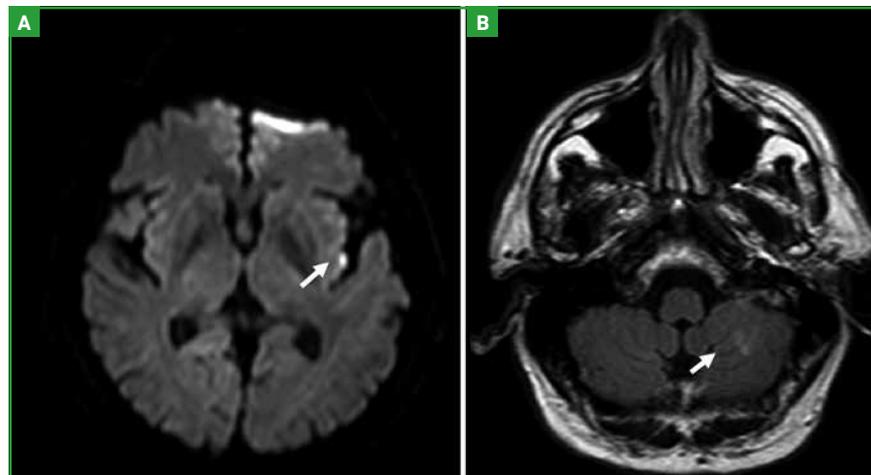
>>> Troisièmement, lorsque le bilan de première intention a été effectué et qu'aucune cause probable à cet AVC n'apparaît, un bilan de seconde intention doit être réalisé. Ce sont les "vrais" IC cryptogéniques qui méritent de se poser la question de la nécessité d'investigations supplémentaires

### ■ Causes cardio-emboliques

Les étiologies cardio-emboliques sont les plus fréquentes, en particulier chez les sujets âgés. Leur recherche est essentielle car leur découverte implique la mise en place d'une anticoagulation orale au long cours en prévention secondaire.

Une origine embolique est fortement suspectée devant la présence d'infarctus multi-territoriaux (**fig. 3**) en l'absence de CIVD, qu'ils soient de même âge ou d'âge différent. Lorsque l'infarctus est unique, l'origine embolique peut tout de même être évoquée sur la base des **critères ESUS** :

- infarctus non lacunaire (une lacune correspondant à un infarctus sous-cortical de 2 cm de grand axe au maximum en IRM et 5 cm en TDM localisé dans le territoire d'une artère perforante);
- et absence d'athérome carotidien de degré de sténose  $\geq 50$  %, de cause cardio-embolique majeure (FA permanente ou paroxystique, flutter auriculaire, fraction d'éjection du ventricule gauche [FEVG]  $< 30$  %, infarctus du myocarde de moins de 4 semaines, thrombus, myxome ou autre tumeur intracardiaque et rétrécissement mitral) ou d'autre cause à l'issue du bilan de première intention. Ces causes ne pouvant être éliminées formellement par une ETT, une échocardiographie transœsophagienne (ETO) doit systématiquement être pratiquée à ce stade. À noter que certains centres recommandent l'ETO dès le bilan initial.



**Fig. 3 :** AVC dans plusieurs territoires = AVC fortement évocateur de cause cardio-embolique par association d'un infarctus récent (visible en séquence de diffusion) insulaire gauche cortical, dépendant de la circulation carotidienne gauche (A) et d'une séquelle plus ancienne (visible uniquement en séquence FLAIR) hémisphérique cérébelleuse gauche, dépendant de la circulation vertébro-basilaire (B). Aspect IRM compatible avec une classification ESUS si le bilan standard n'a pas abouti à une cause évidente.

### ■ Recherche d'arythmie atriale paroxystique emboligène

Lorsqu'un AVC remplit les critères ESUS, tout doit être mis en œuvre pour rechercher une arythmie cardiaque paroxystique emboligène, spécialement chez le sujet âgé. Un Holter-ECG standard n'est alors pas suffisant : l'étude prospective randomisée EMBRACE [6] a établi qu'un monitoring cardiaque externe prolongé pendant 4 semaines permettait de mettre au jour un épisode de fibrillation auriculaire soutenue chez 16,1 % des patients contre seulement 3,2 % par le seul recours à un Holter-ECG de 24 heures.

De même, l'étude CRYSTAL-AF [7], également prospective et randomisée, conclut à la mise en évidence d'au moins un épisode de FA soutenue chez 30 % des patients porteurs d'un monitoring cardiaque implantable à 36 mois contre 3 % dans le groupe contrôle.

Une autre étude prenant en compte tous les types de tachyarythmie infraclinique chez des patients déjà porteurs de *pacemaker* retrouve des chiffres similaires avec un risque relatif d'AVC ischémique de 2,50 [8]. Cette étude souligne l'intérêt de l'interrogation des *pacemakers* chez les patients qui en sont porteurs. Le diagnostic est d'importance car la détection d'une FA paroxystique chez un patient ESUS est associée à un risque de récurrence à 5 ans 3,37 fois plus élevé que chez les patients ESUS sans FA détectée lorsqu'un simple traitement par antiagrégant plaquettaire est instauré [9].

### ■ FOP et FOP-ASIA

Le foramen ovale perméable (FOP) isolé ou, plus encore, associé à un anévrisme du septum interauriculaire (FOP-ASIA) est une cause fréquente d'IC cardio-embolique du sujet jeune; il est corrélé à un risque significatif de récurrence, même en dehors d'un contexte d'embolie paradoxale. La prévalence élevée (environ 25 %) d'un FOP dans la population gén-

## I Le dossier – FA silencieuse

rale rend difficile l'estimation de la part attribuable d'AVC dus à un FOP. Le score statistique RoPE [10] permet cependant d'identifier les FOP ayant pu causer un AVC, quoique le mécanisme précis soit incertain. Il est généralement admis qu'un *shunt* droit-gauche spontané de haut grade ou la présence d'un ASIA accroît la probabilité que cette anomalie soit la cause d'un AVC. Les diagnostics de FOP et d'ASIA peuvent être portés par une ETO ou une TDM ou IRM cardiaque; celui de *shunt* droit-gauche peut être porté par la réalisation de la manœuvre de Valsalva à l'ETO ou au Doppler transcrânien [11].

### Autres causes cardiologiques emboligènes (et n'oublions pas l'athérome aortique!)

Enfin, d'autres causes cardio-emboliques moins probables et dont l'imputabilité est à discuter au cas par cas sont toujours à rechercher par ETO ou angio-TDM: un rétrécissement aortique serré, une bicuspidie ou un **athérome aortique significatif**. L'athérome aortique est une cause relativement fréquente d'AVC lorsqu'il réunit au moins un des critères suivants: épaisseur supérieure à 4 mm ou association à un thrombus flottant (**fig. 4**).

Ces caractéristiques doivent donc être recherchées et décrites précisément à l'ETO. À noter que, dans l'athérome aortique, contrairement aux autres causes cardio-emboliques, l'antiagrégation pla-

quettaire est plus efficace en prévention secondaire que les anticoagulants [12].

### Autres causes et investigations

Si le profil clinico-radiologique de l'AVC n'est pas en faveur d'une cause cardio-embolique, des investigations plus poussées peuvent être entreprises [13], particulièrement chez le sujet jeune [14].

Au niveau biologique, la mutation JAK2, présente chez plus de 50 % des patients atteints de syndrome myéloprolifératif, est associée à la survenue d'AVC. Une attention particulière doit être apportée au dépistage des patients ayant une thrombocythémie essentielle. Notamment chez les adultes jeunes (< 55 ans), la recherche d'anomalies de la coagulation plus sophistiquées (déficit en antithrombine 3, protéines C et S en cas d'antécédents familiaux de thrombose), d'anticorps anticardioplipines, d'anticorps lupiques et le dosage de l'homocystéinémie pourra être réalisée.

En ce qui concerne les explorations fonctionnelles, un Doppler transcrânien à la recherche d'un syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible peut être proposé. Au niveau radiologique, une imagerie des sinus veineux cérébraux peut être effectuée à la recherche d'un infarctus veineux secondaire à une thrombose veineuse

cérébrale. Enfin, l'artériographie cérébrale diagnostique reste l'examen de référence des vascularites cérébrales comme du SVCR.

Une analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) à la recherche d'une vascularite ou d'une infection du système nerveux central peut être pratiquée de même que, dans un contexte évocateur, un bilan auto-immun systémique. Enfin, devant une histoire clinique évocatrice ou un bilan biologique orientant vers une activation de la coagulation, un bilan le plus exhaustif possible à la recherche d'une pathologie néoplasique devra être entrepris.

### AVC cryptogénique après un bilan de seconde ligne

Si, malgré des investigations poussées, l'infarctus cérébral reste sans cause déterminée, la prise en charge se fait par défaut, en l'absence de données et de recommandations spécifiques aux AVC cryptogéniques, vers le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire et le recours aux antiagrégants plaquettaires.

### Discussion

Un bilan complet et ciblé permet de réduire significativement la part des AVC de cause indéterminée. Toutes les mesures doivent être entreprises pour parvenir à un diagnostic étiologique dont dépend la prévention secondaire (résumées dans le **tableau I**), enjeu majeur en neurologie vasculaire. Il est toutefois à noter que certaines explorations sont coûteuses ou invasives, voire contre-indiquées (IRM chez les patients porteurs de matériel implantable, ETO chez les porteurs de varices œsophagiennes, etc.). Une relative parcimonie semble donc raisonnable face à un sujet très âgé ou débilité chez lequel l'enjeu est maigre et la balance bénéfique/risque défavorable. Les données manquent pour pouvoir déterminer quels patients

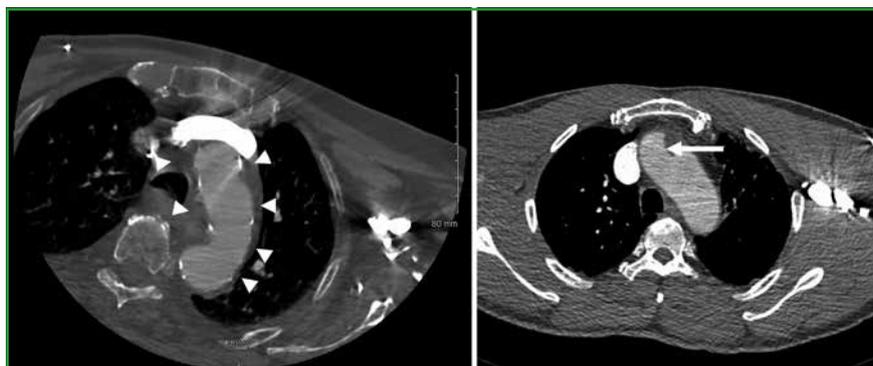


Fig. 4 : Athérome de la crosse aortique d'épaisseur supérieure à 4 mm (A), associé à un thrombus flottant (B).

|   | Première intention  | Seconde intention   |
|---|---|---|
| Explorations cérébrales   | <ul style="list-style-type: none"> <li>IRM</li> <li>à défaut: TDM</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Phlébo-IRM ou TDM</li> <li>Écho-Doppler transcrânien</li> <li>Artériographie cérébrale*</li> </ul>   |
| Explorations vasculaires  | <ul style="list-style-type: none"> <li>ARM ou angio-TDM des troncs supra-aortiques</li> <li>Écho-Doppler des TSA</li> </ul>                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Angio-TDM avec coupes aortiques ou ETO</li> </ul>  |
| Explorations cardiologiques :<br>– rythmiques<br>– morphologiques | <ul style="list-style-type: none"> <li>ECG</li> <li>Interrogation du <i>pacemaker</i> ou DAI</li> <li>Holter-ECG de 24 ou 48 heures</li> <li>ETT</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Enregistrement cardiaque prolongé, externe ou implantable</li> <li>ETO*</li> </ul>   |
| Explorations biologiques  | Ionogramme, urée, créatinine, hémogramme, TP, TCA, INR, D-Dimères, NT-proBNP  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Coagulation* (antithrombine 3, protéines C et S) si contexte, mutation Leiden</li> <li>ACAN, anti-cardiolipines, anti-bêta2-GPL</li> <li>Mutation JAK2*</li> <li>Homocystéine*</li> <li>PL*</li> <li>Bilan auto-immun systémique*</li> </ul> |
| * d'importance particulière chez le sujet jeune.                  |   |   |

**Tableau I :** Synthèse des explorations à mener pour le bilan étiologique d'un IC ou AIT. TDM: tomodynamométrie; ARM: angiographie par résonance magnétique; ETO: échographie transœsophagienne; ETT: échographie transthoracique; DAI: défibrillateur automatique implantable.

sont les plus à même de bénéficier d'un enregistrement prolongé du rythme cardiaque. Certains auteurs suggèrent de se baser sur le taux de D-dimères [11] ou de NT-proBNP [3], dont l'élévation modérée est associée à une dysfonction atriale.

D'autres auteurs, enfin, soulignent le possible intérêt d'une anticoagulation efficace pour le cas particulier des patients ayant les critères ESUS [12]. En effet, il est établi que, chez les patients auxquels on a diagnostiqué une FA, une anticoagulation efficace permet une réduction du risque de récurrence d'AVC de l'ordre de 70 % contre seulement 35 % pour l'antiagrégation plaquettaire. Or, les AVC cryptogéniques sont associés à un risque élevé de récurrence, de l'ordre de 30 % à 1 an [15], comparable à celui des AVC dont l'origine cardio-embolique est établie.

Il n'y a pas pour l'instant de réponse scientifique définitive. En ce sens, au moins trois essais prospectifs randomisés de grande ampleur (NCT02239120, NCT02313909 et NCT02427126) sont

en cours afin de comparer l'efficacité préventive des anticoagulants oraux d'action directe (AODs) comparée à celle de l'aspirine chez les patients ESUS. Ces nouvelles études, si elles sont concluantes, pourraient amener, dans un avenir proche, à reconsidérer la prise en charge des AVC cryptogéniques selon leur classification ESUS d'origine cardiaque *versus* non ESUS et ESUS associés à un athérome de la crosse aortique.

## BIBLIOGRAPHIE

1. <http://social-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-cardio-vasculaires/accident-vasculaire-cerebral-avc>
2. LI L, YIIN GS, GERAGHTY OC *et al.* Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study. *Lancet Neurol*, 2015;14:903-913.
3. HART RG, DIENER HC, COUTTS SB *et al.* Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*, 2014;13:429-438.

4. PERERA KS, VANASSCHE T, BOSCH J *et al.* Embolic strokes of undetermined source: Prevalence and patient features in the ESUS Global Registry. *Int J Stroke*, 2016;11:526-533.
5. EDWARDS JD, KAPRAL MK, FANG J *et al.* Underutilization of Ambulatory ECG Monitoring After Stroke and Transient Ischemic Attack: Missed Opportunities for Atrial Fibrillation Detection. *Stroke*, 2016;47:1982-1989.
6. GLASTONE DJ, SPRING M, DORIAN P *et al.* Atrial Fibrillation in Patients with Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med*, 2014;370:2467-2477.
7. SANNA T, DIENER HC, PASSMAN RS *et al.* Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2014;370:2478-2486.
8. HEALEY JS, CONNOLLY SJ, GOLD MR *et al.* Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med*, 2012;366:120-129.
9. NTAIOS G, PAPAVALSILEIOU V, LIP GY *et al.* Embolic Stroke of Undetermined Source and Detection of Atrial Fibrillation on Follow-Up: How Much Causality Is There? *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016;25:2975-2980.
10. KENT DM, RUTHAZER R, WEIMAR C *et al.* An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology*, 2013; 81:619-625.
11. BANG OY, LEE MJ, RYOO S *et al.* Patent Foramen Ovale and Stroke-Current Status. *J Stroke*, 2015;17:229-237.
12. AMARENCO P, DAVIS S, JONES EF *et al.* Clopidogrel plus aspirin versus warfarin in patients with stroke and aortic arch plaques. Clopidogrel plus aspirin versus warfarin in patients with stroke and aortic arch plaques. *Stroke*, 2014;45:1248-1257.
13. SAVER JL. Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med*, 2016;375:e26.
14. LARRUE V, BERHOUNE N, MASSABUAU P *et al.* Etiologic investigation of ischemic stroke in young adults. *Neurology*, 2011;76:1983-1988.
15. BANG OY, LEE PH, JOO JS *et al.* Frequency and mechanisms of stroke recurrence after cryptogenic stroke. *Ann Neurol*, 2003;54:227-234.

L'auteur a déclaré des conflits d'intérêts avec les sociétés Pfizer, Boehringer-Ingelheim et Bayer.

## Le dossier – FA silencieuse

# Place des enregistreurs électrocardiographiques dans la détection de la fibrillation atriale silencieuse après accident vasculaire cérébral inexpliqué

**RÉSUMÉ :** Environ 25 à 30 % des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques sont dits cryptogéniques, c'est-à-dire qu'ils n'ont pas de cause retrouvée après une enquête complète. Dans cette situation, il est recommandé de rechercher une fibrillation atriale (FA) silencieuse au moins par 72 heures de Holter, voire par un monitoring prolongé implantable ou externe.

Nous discuterons dans cet article les différents systèmes disponibles pour un tel monitoring. Même s'il est encore perfectible, le moniteur ECG implantable est l'appareil de choix et il est souhaitable que sa prise en charge par l'Assurance maladie évolue rapidement.



**J.-C. DEHARO**  
Service de Cardiologie,  
CHU La Timone, Marseille.

Environ 25 à 30 % des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques sont dits cryptogéniques, c'est-à-dire qu'ils n'ont pas de cause retrouvée [1] après une enquête complète, avec une incidence plus élevée chez le sujet âgé. Dans cette situation, il est classique de “traquer” la fibrillation atriale (FA) silencieuse. Il est en effet bien connu que le risque embolique de l'arythmie n'est pas différent selon qu'il s'agit d'une FA paroxystique, qui peut être méconnue, ou persistante, donc plus “évidente” [2].

Il a par ailleurs été montré par de nombreux travaux que la FA pouvait être asymptomatique dans un nombre substantiel de cas : 10 % des cas dans l'étude de Lévy *et al.* en pratique libérale [3] et 21 % des cas dans le registre canadien CARAF [4]. Dans une population de patients évalués en médecine générale

ou lors de campagnes de détection de la FA, l'arythmie asymptomatique, découverte de façon fortuite, peut concerner environ 1 % des patients de moins de 65 ans et 1,4 % au-delà de cet âge, dont beaucoup pourraient être éligibles à un traitement anticoagulant [5]. Enfin, en cas de FA paroxystique connue, les épisodes asymptomatiques sont bien plus fréquents que ceux s'accompagnant de symptômes [6].

Les récentes recommandations de l'ESC (*European Society of Cardiology*) insistent sur la recherche d'une FA après un événement ischémique cérébral inexpliqué : 72 heures de monitoring par Holter (classe I), voire un monitoring prolongé implantable ou externe (classe IIa). Dans le même ordre d'idées, l'interrogation régulière des mémoires des stimulateurs/défibrillateurs est recommandée (classe I) [7]. Le diagnos-

|  | Période analysée   | Type d'épisodes recueillis  | Commentaire  |
|--|--|---|--|
| <b>ECG déclenché par des symptômes</b>           | Indéfinie  | Symptomatiques  | Limité à la FA symptomatique   |
| <b>Holter rythmique</b>                          | 24-48 heures   | Enregistrement continu  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Très limité dans le temps</li> <li>• Analyse parfois fastidieuse</li> </ul> |
| <b>Moniteurs d'événements rythmiques</b>         | Quelques mois (location ou achat à la charge du patient) | Symptomatiques  | Limités à la FA symptomatique  |
| <b>Enregistreurs de boucles ECG externes</b>     | 7-28 jours   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptomatiques</li> <li>• Asymptomatiques</li> </ul> | Fiabilité de l'analyse automatique parfaite  |
| <b>Enregistreurs de boucles ECG implantables</b> | 3 ans  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptomatiques</li> <li>• Asymptomatiques</li> </ul> | Fiabilité de l'analyse automatique parfaite  |

Tableau I : Méthodes de documentation de la fibrillation atriale.

tic de FA nécessite une documentation électrocardiographique [7]. Toute la difficulté est donc d'essayer de surprendre par un enregistrement une arythmie qui peut être rare et asymptomatique.

Le **tableau I** résume les différentes méthodes de documentation de la FA en pratique clinique. L'ECG ou l'enregistreur d'événements rythmiques sortent du cadre de cette mise au point car ils ne concernent que la FA symptomatique ou la détection fortuite de FA, somme toute peu probable. Le Holter rythmique correspond à une durée d'enregistrement très limitée, et il a été montré par Stahrenberg *et al.* qu'il fallait prolonger l'enregistrement à 7 jours pour détecter de la FA chez 12,5 % des patients ayant eu un AVC ischémique, alors qu'elle n'est présente que chez 4,8 % des patients sur des enregistrements de 24 heures et 6,4 % des patients sur des enregistrements de 48 heures [8]. Prolonger la durée d'enregistrement semble donc crucial pour augmenter la rentabilité diagnostique.

Dans cette optique, on peut avoir recours à des enregistreurs de boucles électrocardiographiques, externes ou implantables [9]. Les premiers sont plus difficiles à mettre en œuvre sur une longue période car ils doivent être portés en continu par les patients et la compliance s'amenuise au fil du temps. Les seconds sont plus invasifs, même dans leur toute dernière ver-

sion, et plus coûteux. Dans les deux cas, la longueur de l'enregistrement nécessite d'avoir recours à des algorithmes de détection automatique d'arythmies dont la spécificité et la sensibilité ne sont pas optimales. Mittal *et al.* ont mis en évidence un taux de faux positifs de 20 % avec les moniteurs implantables [10].

Dans l'étude XPECT, Hindricks *et al.* ont montré une bonne corrélation entre le Holter conventionnel (méthode de référence) et le moniteur ECG implan-

table Reveal XT™ (Medtronic). Selon la durée des épisodes, la sensibilité du moniteur implantable varie de 88,2 % à 92,9 % et la valeur prédictive positive de 73,5 % à 81,2 % [11]. Là aussi, un certain nombre de faux positifs ont été notés, à cause d'extrasystoles ou en cas d'arythmies atriales non fibrillatoires irrégulières. La **figure 1** montre un exemple de fausse détection due à une extrasystolie ventriculaire fréquente chez un de nos patients. Purerfellner *et al.* ont proposé une amélioration de la sensibilité et spé-

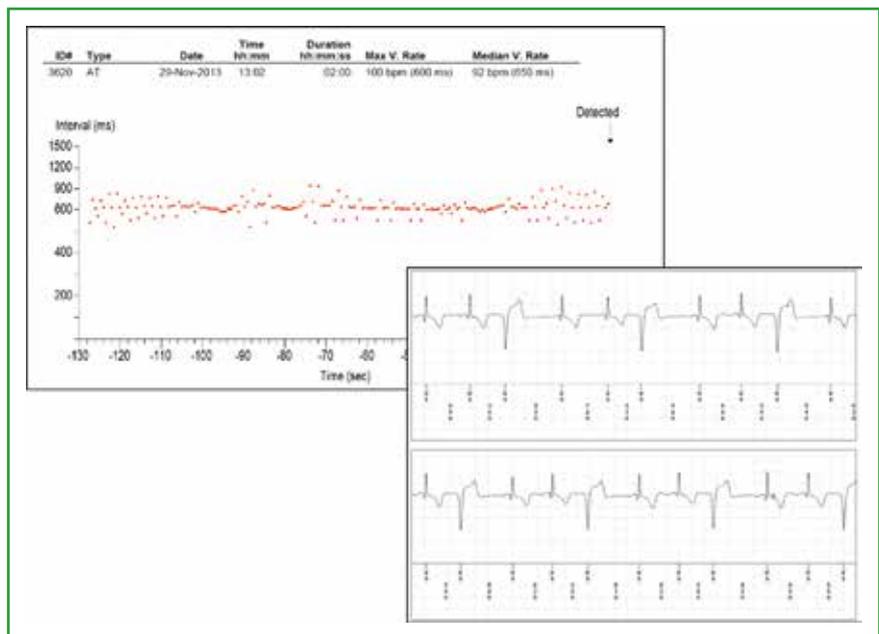


Fig. 1 : Tracés issus d'un moniteur ECG implantable : fausse détection d'une arythmie atriale (AT) chez un patient ayant des extrasystoles ventriculaires fréquentes.

## Le dossier – FA silencieuse

cificité de ces algorithmes, basée sur la détection de l’onde P, sans pour autant atteindre 100 % pour les deux paramètres [12]. Le **tableau II** présente les fonctionnalités des différents types d’enregistreurs disponibles en France. Le **tableau III** présente leurs avantages et inconvénients respectifs, ainsi que leurs indications.

Bien qu’imparfait, le moniteur ECG implantable s’impose comme l’enregistreur de choix après un AVC cryptogénique si le Holter d’au moins 72 heures s’est révélé négatif. L’étude Crystal AF a randomisé 441 patients de plus de 40 ans ayant fait un AVC cryptogénique entre recherche conventionnelle de FA par Holter et mise en place d’un moniteur ECG implantable de type Reveal™ (Medtronic). De façon peu surprenante, le nombre de patients chez lesquels une FA a été mise en évidence a été 6,4 fois plus important dans le groupe moniteur implantable que dans le groupe conventionnel à 6 mois et 7,3 fois plus important à 12 mois. La proportion de patients avec FA était de près de 15 % dans le groupe moniteur implantable. Les accidents ischémiques cérébraux (AIT ou AVC) étaient non significativement

| Type d’enregistreur   | Fonctionnement  | Récupération des tracés/ lecture   |
|---|---|--|
| Holter rythmique  | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Électrodes cutanées</li> <li>● Enregistrement de tous les battements</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Logiciel dédié</li> <li>● Lecture d’autant plus fastidieuse que l’enregistrement est long</li> </ul>  |
| Enregistreurs d’événements                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Tracé d’une dérivation fait par le patient lui-même qui met en marche l’enregistreur lorsqu’il ressent le symptôme</li> <li>● Pas d’électrodes</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Récupération des tracés souvent “captive” du fabricant</li> <li>● Lecture de chaque événement nécessaire</li> <li>● Qualité des tracés variable</li> <li>● Ne s’applique qu’aux arythmies symptomatiques</li> </ul> |
| Enregistreurs externes de boucles électrocardiographiques     | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Électrodes cutanées</li> <li>● Enregistrement rétrograde et antérograde</li> <li>● Algorithmes de détection d’événements asymptomatiques en plus du déclenchement par le patient lors des symptômes</li> </ul>                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Logiciel dédié avec sensibilité/spécificité des enregistrements automatiques très imparfaite</li> <li>● Lecture d’autant plus fastidieuse que l’enregistrement est long</li> </ul>                                  |
| Enregistreurs implantables de boucles électrocardiographiques | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Invasif (très peu sur les dernières versions)</li> <li>● Enregistrement rétrograde et antérograde</li> <li>● Algorithmes de détection d’événements asymptomatiques en plus du déclenchement par le patient lors des symptômes</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Logiciel dédié avec sensibilité/spécificité des enregistrements automatiques imparfaite</li> <li>● Lecture d’autant plus fastidieuse que l’enregistrement est long</li> </ul>                                       |

**Tableau II :** Moyens d’enregistrement d’arythmies disponibles en France avec leurs caractéristiques.

|                             | Enregistreurs externes d’événements   | Enregistreurs externes de boucles ECG  | Enregistreurs implantables de boucles ECG  |
|-----------------------------|---|--|--|
| Avantages                   | Facilité d’utilisation (pour les patients aptes à faire les quelques manipulations nécessaires)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Enregistrement de boucles rétrogrades et antérogrades</li> <li>● Enregistrement automatique d’événements asymptomatiques</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Enregistrement de boucles rétrogrades et antérogrades</li> <li>● Enregistrement automatique d’événements asymptomatiques</li> <li>● Jusqu’à 36 mois d’enregistrement</li> </ul>   |
| Inconvénients               | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Coût à la charge du patient</li> <li>● Arythmies très brèves non accessibles</li> <li>● Début de l’arythmie non enregistré</li> <li>● Qualité du tracé parfois mauvaise</li> <li>● Durée d’acquisition selon les moyens financiers du patient</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Ne peut être porté plus de 3-4 semaines (électrodes)</li> <li>● Inconfort dû au port permanent du système</li> <li>● Compliance du patient diminuant au fil du temps</li> <li>● Qualité du tracé parfois mauvaise</li> <li>● Algorithmes d’analyse automatique non fiables</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Invasif (mini-invasif pour les dispositifs de dernière génération)</li> <li>● Coût (pris en charge pour les dispositifs de première génération seulement)</li> <li>● Algorithmes d’analyse automatique non fiables</li> </ul> |
| Indications préférentielles | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Patients compliants</li> <li>● Patients symptomatiques, avec symptômes assez prolongés pour pouvoir être enregistrés</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Patients très compliants</li> <li>● Durée de surveillance de 4 semaines au maximum</li> </ul>   | À privilégier dans le cas des AVC cryptogéniques   |

**Tableau III :** Avantages et inconvénients des différents systèmes d’enregistrement dans le contexte de la détection d’arythmies atriales intermittentes asymptomatiques.

moins fréquents dans le groupe moniteur (7,1 %) que dans le groupe conventionnel (9,1 %) [13].

Dans un registre portant sur plus de 1 200 patients ayant présenté un AVC cryptogénique, Ziegler *et al.* ont montré qu'une FA de 2 minutes ou plus était détectée dans près de 12 % des cas, après une médiane de 58 jours [11-101 jours]. Pour une FA de plus de 60 minutes, la fréquence de détection était de 8,6 % [14].

Récemment, plusieurs travaux basés sur l'analyse des mémoires de stimulateurs et défibrillateurs cardiaques ont montré qu'il n'existait pas nécessairement une relation temporelle entre la documentation d'un épisode de FA et la survenue d'un accident vasculaire cérébral ischémique [15]. Dans l'étude TRENDS, 73 % des patients n'avaient pas de FA documentée dans les 30 jours précédant l'accident cérébral, dans ASSERT, c'était le cas pour 92 % d'entre eux, et dans IMPACT, pour 94 % des cas.

L'étude ASSERT II, utilisant un moniteur implantable et très récemment présentée au congrès de l'*American Heart Association*, confirme cette absence de lien de temporalité. La FA doit donc être vue davantage comme un marqueur que comme une cause directe d'accident cérébro-embolique. Voilà une observation qui donnera encore plus de valeur aux résultats de l'étude NAVIGATE-ESUS, laquelle randomisera des patients atteints d'AVC cryptogénique entre un traitement antithrombotique par le rivaroxaban ou simplement une prophylaxie antiagrégante plaquettaire par l'aspirine, sans documentation nécessaire de FA.

## ■ Conclusion

Un monitoring rythmique prolongé à la recherche de FA silencieuse est nécessaire après un événement embolique

cérébral inexpliqué. Malgré d'indéniables progrès de miniaturisation et d'analyse du signal, les systèmes disponibles à ce jour demeurent perfectibles et appartiennent encore au domaine de la recherche plutôt qu'à celui de la pratique clinique systématique. De plus, en France, la prise en charge des appareils de dernière génération n'est pas encore acquise.

## BIBLIOGRAPHIE

- ADAMS HP, BENDIXEN BH, KAPPELLE LJ *et al.* Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*, 1993;24:35-41.
- HART RG, PEARCE LA, ROTHBART RM *et al.* Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol*, 2000;35:183-187.
- Levy S, Maarek M, Coumel P *et al.* Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation*, 1999; 99:3028-3035.
- KERR C, BOONE J, CONNOLLY S *et al.* Follow-up of atrial fibrillation: The initial experience of the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*, 1996;17 Suppl C:48-51.
- LOWRES N, NEUBECK L, REDFERN J *et al.* Screening to identify unknown atrial fibrillation. A systematic review. *Thromb Haemost*, 2013;110:213-222.
- PAGE RL, WILKINSON WE, CLAIR WK *et al.* Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation*, 1994; 89:224-227.
- KIRCHHOF P, BENUSSI S, KOTECHEA D *et al.* 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. doi:10.1093/eurheartj/ehw210
- STAHRENBERG R, WEBER-KRUGER M, SEEGER S *et al.* Enhanced detection of paroxysmal atrial fibrillation by early and prolonged continuous holter monitoring in patients with cerebral ischemia presenting in sinus rhythm. *Stroke*, 2010;41:2884-2888.
- BRIGNOLE M, VARDAS P, HOFFMAN E *et al.* Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders. *Europace*, 2009;11:671-687.
- MITTAL S, POKUSHALOV E, ROMANOV A *et al.* Long-term ECG monitoring using an implantable loop recorder for the detection of atrial fibrillation after cavotricuspid isthmus ablation in patients with atrial flutter. *Heart Rhythm*, 2013;10:1598-1604.
- HINDRICKS G, POKUSHALOV E, URBAN L *et al.* Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation: Results of the XPECT trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010;3:141-147.
- PURERFELLNER H, SANDERS P, POKUSHALOV E *et al.* Miniaturized Reveal LINQ insertable cardiac monitoring system: First-in-human experience. *Heart Rhythm*, 2015;12:1113-1119.
- SANNA T, DIENER HC, PASSMAN RS *et al.* Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2014;370:2478-2486.
- ZIEGLER PD, ROGERS JD, FERREIRA SW *et al.* Real-World Experience with Insertable Cardiac Monitors to Find Atrial Fibrillation in Cryptogenic Stroke. *Cerebrovasc Dis*, 2015;40:175-181.
- GLOTZER TV, ZIEGLER PD. Cryptogenic stroke: Is silent atrial fibrillation the culprit? *Heart Rhythm*, 2015;12:234-241.

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

## Le dossier – FA silencieuse

# Que faire en cas de détection de FA sur les fonctions mémoires des stimulateurs ou défibrillateurs ?

**RÉSUMÉ :** Des arythmies atriales sont retrouvées chez 20/25 % des porteurs de PM/DAI (pacemaker/défibrillateur). Ces événements (AHRE) sont associés à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'embolies systémiques. Il faut toujours confirmer ces arythmies par la visualisation de l'électrocardiogramme mémorisé (EGM).

Tout n'est pas aussi évident car ces événements rapides ne sont pas toujours retrouvés avant un AVC, ce qui serait plus en faveur d'un révélateur de terrain à risque que d'une causalité directe. Dans les recommandations de l'ESC 2016, l'interrogation régulière des fonctions mémoires des PM/DAI figure en classe I, niveau d'évidence B. Il est proposé d'anticoaguler les patients à partir d'événements de plus de 5-6 mn et à une fréquence de plus de 180/mn, et en fonction du score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Des études sont en cours pour valider cette attitude logique d'anticoagulation afin de prouver son bénéfice en termes de diminution du risque thromboembolique.



**P. DEFAYE**  
Unité de Rythmologie et Stimulation cardiaque,  
CHU de GRENOBLE.

Tous les stimulateurs cardiaques, mais également les défibrillateurs disposant d'une sonde atriale, ont la possibilité de détecter les AHRE (Atrial High Rate Episodes), autrement dit de détecter la fibrillation atriale (FA), la plupart du temps silencieuse.

On sait que la FA est associée de façon générale à une augmentation du risque d'accidents vasculaires cérébraux et autres événements emboliques artériels et que l'anticoagulation par antivitamine K (AVK) ou anticoagulants oraux directs (AODs) réduit ce risque. On sait également que la FA est souvent silencieuse, notamment chez ces porteurs de stimulateur/défibrillateur.

Nous nous proposons de répondre à deux questions importantes : quelle durée d'arythmie atriale détectée par les fonctions mémoires faut-il prendre en

compte pour que le pronostic soit modifié ? Faut-il alors anticoaguler ces patients et lesquels plus particulièrement ?

### Sensibilité du diagnostic des fonctions mémoires

Il s'agit du suivi exhaustif, sur toute la durée de vie d'une prothèse implantable, de l'activité atriale. On peut donc penser que la sensibilité diagnostique, si la prothèse implantable est bien programmée, est proche de 100 % (fig. 1).

### Sensibilité théorique des fonctions mémoires dans le diagnostic des arythmies atriales

Le diagnostic des arythmies atriales est généralement basé sur la survenue

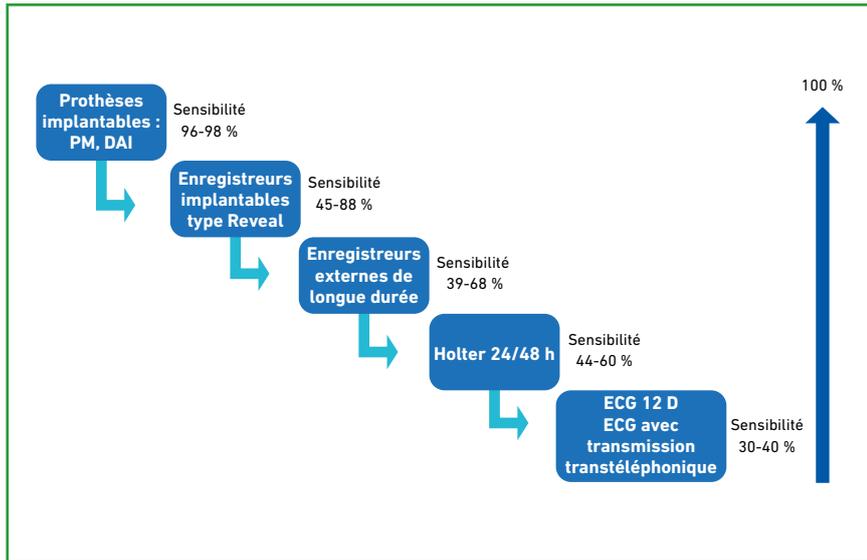


Fig. 1 : Sensibilité du diagnostic des fonctions mémoires.

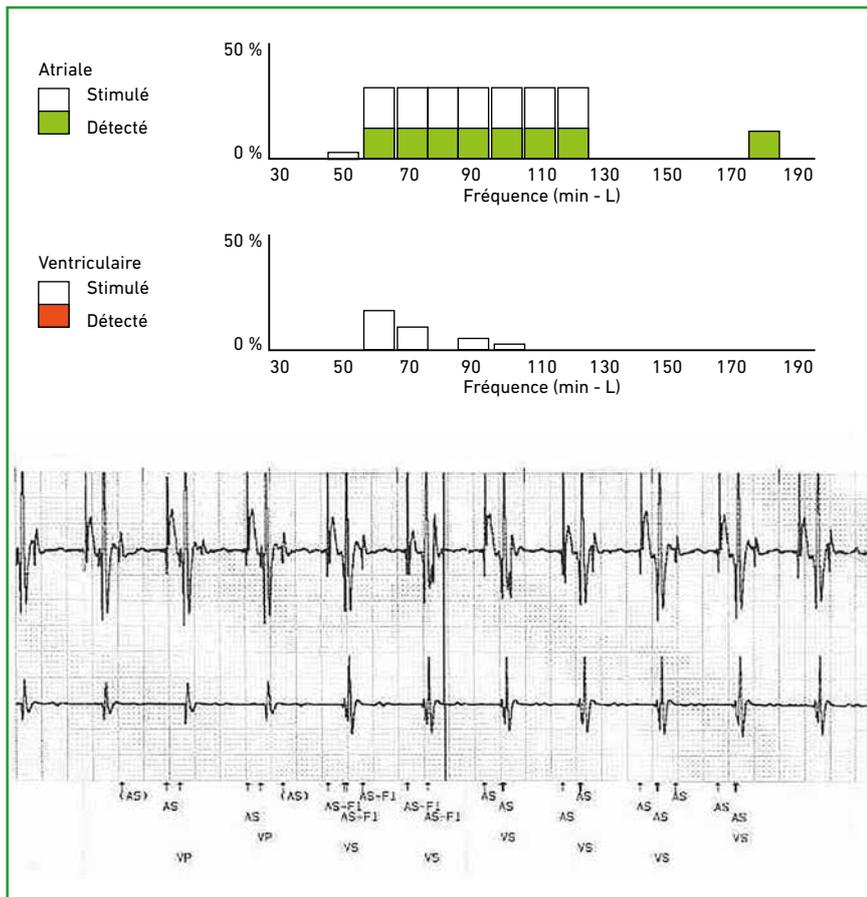


Fig. 2 : Cross-talk V-A par surdéttection du QRS par la sonde atriale responsable d'événements atriaux dans les mémoires de ce stimulateur.

d'un repli du stimulateur/DAI en mode ventriculaire (VVIR ou DDIR) sur des événements atriaux soutenus.

Il faut donc que la sonde auriculaire soit parfaitement implantée et fonctionnelle pour avoir une excellente détection car une arythmie atriale est de très faible voltage. Il convient par conséquent de ne pas la sous-détecter. La programmation d'une sensibilité bipolaire élevée est nécessaire (0,4 à 0,6 mV ou sensibilité automatique). La sonde doit généralement se trouver à distance du ventricule pour ne pas risquer de détecter d'activité ventriculaire (*cross-talk V-A*) susceptible d'entraîner des faux positifs d'arythmie. On recommande de positionner les sondes de façon conventionnelle dans la paroi latérale de l'oreillette droite ou dans l'auricule droite et non pas dans des positions acrobatiques proches de la valve tricuspide.

Certains défibrillateurs VVI (sans sonde atriale) ont également la possibilité de rechercher la FA. L'algorithme est basé sur celui des enregistreurs d'événements type Reveal (diagramme de Lorenz des intervalles R-R). C'est pour cela qu'il faut toujours valider la détection d'une arythmie par la visualisation d'un EGM mémorisé. C'est fondamental.

Nous sommes cardiologues, rythmologues et nous ne traitons pas des histogrammes ou autres diagrammes de repli, mais une confirmation par un tracé endocavitaire indiscutable avec une piste auriculaire claire. Cela permet de savoir s'il s'agit d'une vraie arythmie ou d'un faux positif : surdéttection de l'onde T ou du QRS type *cross-talk V-A* ou surdéttection de myopotentiels en cas de lésion de la sonde (fig. 2).

Le suivi par télécardiologie de ces prothèses est également très utile pour établir un diagnostic précoce de ces arythmies silencieuses et les suivre, avec ou sans traitement anticoagulant ou de contrôle du rythme du type anti-arythmiques ou ablation (fig. 3).

## Le dossier – FA silencieuse

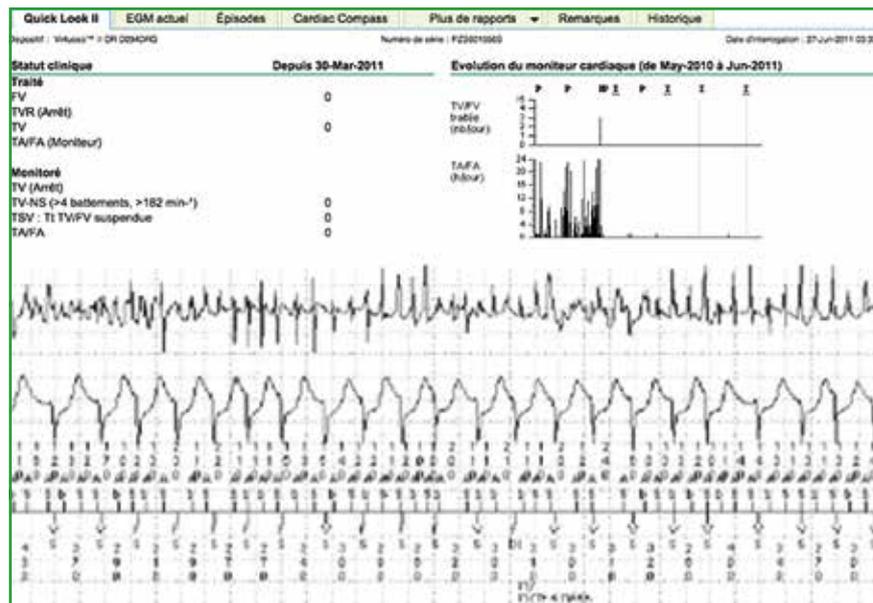


Fig. 3 : Exemple d'arythmies atriales détectées par un DAI, traitées par ablation de fibrillation auriculaire avec disparition ensuite de toute fibrillation auriculaire au suivi.

### Prévalence de la FA silencieuse dans les mémoires des stimulateurs/DAI

Celle-ci varie selon les critères de définition de la FA et donc du type de stimulateur/DAI. En moyenne, cela concerne environ 25 % des patients dans les diverses études randomisées (**tableaux I et II**).

### Quelles études valident la détection par les PM/DAI ?

Nous allons passer en revue les principales études par ordre chronologique de parution. Elles permettront d'évoquer la conduite à tenir.

>>> En 2003, Glotzer [1] a étudié, à partir des données de l'étude MOST, le risque

embolique ou de décès selon qu'il y a ou non dans les mémoires la détection d'arythmies atriales. Il s'agit d'une sous-étude de MOST qui avait comparé de façon randomisée les stimulations DDDR et VVIR dans la dysfonction sinusale.

Pour cette sous-étude, les critères de détection ont été programmés à partir de 220/mn et 10 battements successifs au-dessus de cette fréquence. Il a été retrouvé qu'un passage en arythmie atriale de plus de 5 mn pendant le suivi identifiait des patients qui avaient 2 fois plus de risques de décéder ou d'avoir un AVC/AIT. Ces patients avaient également 6 fois plus de risques de développer une FA clinique dans le suivi.

>>> Le registre italien de suivi des arythmies atriales grâce à un stimulateur dédié, l'appareil antitachycardique Medtronic AT500, a été publié en 2005 [2]. Dans cette étude, le suivi est évalué à partir de la détection d'une charge d'arythmie de plus de 24 heures. Le pronostic est alors totalement différent sur le plan du risque embolique (p = 0,03).

En allant plus loin, et à partir du même registre italien [3], ce risque d'arythmie a été évalué non seulement à partir de

| Étude    | PM/DAI     | Population                | Nombre de patients | Durée de la FA  | Incidence de la FA | Suivi             |
|----------|------------|---------------------------|--------------------|-----------------|--------------------|-------------------|
| ASSERT   | PM/DAI     | Âge ≥ 65 ans/HTA          | 2 580              | > 6 mn          | 35 %<br>10 %       | 2,5 ans<br>3 mois |
| TRENDS   | PM/DAI/CRT | Âge ≥ 65 ans<br>CHADS > 1 | 1 368              | > 5 mn          | 30 %               | 1,1 an            |
| Mittal   | PM         | Non sélectionnée          | 1 482              | > 5 mn          | 10 %               | 6 mois            |
| Cheung   | PM         | Non sélectionnée          | 262                | > 5 mn          | 29 %               | 2 ans             |
| CARISMA  | ILR        | Post-IdM,<br>FEVG < 40 %  | 271                | > 16 événements | 39 %               | 2 ans             |
| Gonzalez | PM         | Non sélectionnée          | 224                | ≥ 5 mn          | 17 %               | 6 mois            |

Tableau I : Prévalence de la FA silencieuse dans les études sur PM/DAI/Reveal.

| Étude     | PM/DAI | Population       | Nombre de patients | Durée de la FA | Incidence de la FA | Suivi  |
|-----------|--------|------------------|--------------------|----------------|--------------------|--------|
| Witt      | CRT    | Non sélectionnée | 394                | ≥ 6 mn         | 20 %               | 6 mois |
| Santini   | CRT-D  | Non sélectionnée | 882                | ≥ 10 mn        | 20 %               | 1,1 an |
| Shanmugam | CRT    | Non sélectionnée | 382                | ≥ 14 mn        | 33 %               | 1,1 an |

Tableau II : Prévalence de la FA silencieuse dans les études avec CRT.

la durée mais également, de façon plus intéressante, à partir du score de risque thromboembolique (score de CHADS<sub>2</sub>). Effectivement, on peut considérer qu'un patient avec un score de 1 est à risque à partir d'une heure d'arythmie alors qu'en cas de score à 2, son risque apparaît à partir de 5 minutes. Il faut donc stratifier le risque non seulement à partir de la durée mais aussi à partir du score de risque thromboembolique. Ce qu'on applique actuellement est le score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

>>> L'étude TRENDS a été publiée par Glotzer en 2009 [4]. Elle inclut des patients implantés avec un stimulateur ou un défibrillateur et ayant au moins un facteur de risque thromboembolique. 2 486 patients ont été inclus. Le risque thromboembolique a été comparé selon que le plus long épisode d'arythmie était ou non supérieur à 5,5 heures. Le risque thromboembolique retrouvé est de 2,4 % par an en cas d'épisode supérieur à 5,5 heures alors qu'il est de 1,1 % par an en cas de charge basse.

>>> En 2012 a été publiée l'étude ASSERT, qui est la plus puissante pour l'instant [5]. Il s'agit d'une étude randomisée de patients après primo-implantation d'un stimulateur ou d'un défibrillateur. Ces patients ont plus de 65 ans, sont hypertendus, n'ont pas d'antécédents de FA et ne sont pas traités par anticoagulants. Dans cette étude, une augmentation significative du risque a été retrouvée à partir d'épisodes de durée supérieure à 6 minutes. Cela entraîne 2,5 fois plus de risques d'AVC, c'est-à-dire un risque d'AVC de 13 % à la fin du suivi. Le risque thromboembolique a aussi été stratifié en fonction du score de CHADS<sub>2</sub>. Le risque relatif est de 2,11 pour un score à 1 et de 3,93 pour un score  $\geq 2$ . Il a également été stratifié en fonction de la durée des épisodes. Comme cela a été dit précédemment, une significativité est retrouvée à partir de 6 minutes, mais plus l'épisode est prolongé, plus le risque est important (risque relatif de 1,77 en cas d'épisode  $\geq 6$  minutes,

2,01 si  $\geq 30$  minutes, 2,99 si  $\geq 6$  heures et 4,96 si  $\geq 24$  heures ;  $p < 0,001$ ).

>>> Enfin, une dernière étude allant dans le même sens a été publiée fin 2015 [6]. Il s'agit d'une cohorte danoise de 394 patients suivis en fonction de la détection d'épisodes atriaux de plus de 6 minutes. Cette étude est la première à inclure uniquement des patients implantés avec des systèmes de resynchronisation. Elle confirme les données précédentes avec un seuil de 6 minutes pour que le risque thromboembolique soit modifié. Celui-ci est de 1,4 % par an en l'absence d'arythmie et de 3,1 % si une arythmie est présente. Il est beaucoup plus important si la durée de l'épisode excède 24 heures.

>>> La seule étude négative est l'étude IMPACT, publiée par Martin fin 2015 [7]. Il s'agit d'une étude intéressante puisque 2 718 patients implantés avec des défibrillateurs ont été inclus, suivis en télécardiologie, randomisés en fonction de la survenue ou non d'arythmies atriales dans les mémoires. L'anticoagulation a été démarrée à partir d'une arythmie de plus de 48 heures en cas de score de CHADS<sub>2</sub> équivalent à 1 ou 2, et à partir de 24 heures en cas de score  $> 2$ . L'anticoagulation a été guidée selon le suivi des mémoires en télécardiologie. Lorsqu'il n'y avait pas d'arythmie plus de 30 jours consécutifs en cas de CHADS<sub>2</sub> à 1 ou 2, le traitement était interrompu, de même en cas d'absence d'arythmie durant plus de 90 jours si le score était à 3 ou 4. Cette étude très décevante montre une absence de différence significative entre les deux groupes ( $p = 0,777$ ). La stratégie d'initiation précoce et d'interruption des anticoagulants basée sur la télécardiologie ne permet pas de prévenir les événements thromboemboliques. Cela est parfaitement expliqué par plusieurs sous-études de grandes études déjà évoquées, qui montrent l'absence de relation temporelle entre la survenue d'un épisode de fibrillation atriale et celle d'un AVC [8].

En quelque sorte et quelles que soient les études (**tableau III**), si on examine les fonctions mémoires des 30 jours précédant un événement thromboembolique, on ne retrouve que 30 % des patients avec un épisode de fibrillation atriale. Si l'on va plus loin, dans toutes ces études, 50 % des patients ayant présenté un événement thromboembolique ont eu des arythmies atriales au cours du suivi. Cela est problématique et la relation entre FA silencieuse et AVC est plus complexe que l'explication binaire avec survenue d'une FA, stase dans l'auricule et formation d'un caillot. Il est probable que la FA soit davantage un marqueur du risque que la cause directe de l'événement embolique. La FA silencieuse, elle-même, n'est pas forcément la cause directe des embolies systémiques : il s'agit plutôt d'un marqueur du risque cardioembolique et l'anticoagulation est nécessaire ici. Certains événements thromboemboliques peuvent également être dus à des mécanismes indépendants de la FA (lacunes dues à l'hypertension, athéromatose...) et la FA constitue alors seulement un marqueur. L'anticoagulation est-elle aussi utile ici ? Cela reste à prouver.

Concernant les recommandations des sociétés savantes, les relations entre FA silencieuse et diagnostic par un stimulateur/défibrillateur sont abordées dans les recommandations nord-américaines de 2014 [9]. Elles insistent sur l'intérêt du diagnostic par ces prothèses mais mettent en avant la nécessité de nouvelles études interventionnelles pour clarifier les relations entre épisodes atriaux rapides détectés par ces prothèses, risque embolique et utilité des anticoagulants.

De grandes études débutent et vont aider à répondre à cette question. Dans l'étude ARTESIA, il est prévu de randomiser des patients avec un score de risque  $> 3$  associé à la détection d'arythmies, entre apixaban et aspirine. 3 917 patients seront inclus aux États-Unis et en Europe.

## Le dossier – FA silencieuse

| Année | Étude  | Nombre de patients avec événements thromboemboliques | Définition de l'épisode de FA | FA détectée avant l'événement thromboembolique | FA détectée seulement après l'événement thromboembolique | Pas de FA dans les 30 jours avant l'événement thromboembolique | FA dans les 30 jours avant l'événement thromboembolique |
|-------|--------|--|-------------------------------|--|--|--|---|
| 2011  | TRENDS | 40   | 5 minutes                     | 20/40 (50 %)                                   | 6/40 (15 %)  | 29/40 (73 %)   | 11/40 (27 %)  |
| 2014  | ASSERT | 51   | 6 minutes                     | 18/51 (35 %)                                   | 8/51 (16 %)  | 47/51 (92 %)   | 4/51 (8 %)  |
| 2014  | IMPACT | 69   | 36/48 événements ≥ 200/mn     | 20/69 (29 %)                                   | 9/69 (13 %)  | 65/69 (94 %)   | 4/69 (6 %)  |

Tableau III : Pas de relation temporelle entre la FA et l'événement thromboembolique.

Une autre étude, européenne cette fois, va également débiter : l'étude NOAH-AFNET 6 avec randomisation entre edoxaban, aspirine ou rien.

### Les recommandations de l'ESC 2016

Les dernières recommandations de l'ESC (*European Society of Cardiology*) concernant la fibrillation atriale viennent d'être

publiées [10]. Pour la première fois, elles mettent en avant l'utilité des fonctions mémoires dans le suivi des patients porteurs de PM/DAI (fig. 4 et tableau IV).

Les patients présentant des AHRE sur les fonctions mémoires doivent être identifiés. C'est une classe I, niveau d'évidence B dans les recommandations. Ces recommandations insistent sur le risque thromboembolique de cette population, certes moindre semble-t-il

| Recommandation  | Classe | Niveau |
|---|--------|--------|
| Il est recommandé d'interroger régulièrement les PM/DAI à la recherche d'AHRE. Les patients présentant des AHRE devraient bénéficier d'un Holter ECG pour essayer de documenter une FA avant d'initier un traitement. | I      | B      |

Tableau IV : Recommandations de l'ESC 2016 sur le dépistage de la FA dans les fonctions mémoires d'un PM/DAI.

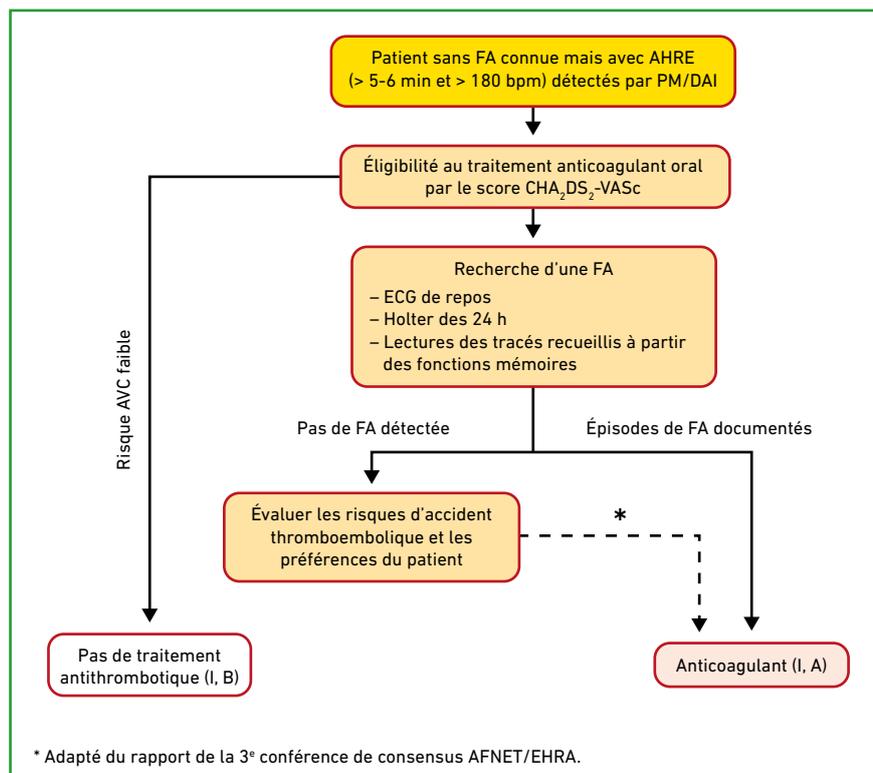


Fig. 4 : Conduite à tenir face à la détection de FA dans les mémoires (AHRE) d'un PM/DAI selon les recommandations de l'ESC 2016.

par rapport à des patients présentant une FA véritable.

En l'état actuel des connaissances, et en attendant les résultats des études interventionnelles en cours ou à venir, le consensus est d'introduire un anticoagulant en se basant sur le score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

### Conclusion

L'enregistrement des arythmies atriales par les fonctions mémoires d'un stimulateur cardiaque/défibrillateur est le meilleur outil diagnostique et de suivi existant, avec une sensibilité diagnostique théoriquement proche de 100 %. Ces enregistrements sont beaucoup plus performants que les examens Holter conventionnels, voire que les enregistreurs de longue durée. Une durée de 6 minutes est associée à une augmentation du risque d'AVC dans l'étude ASSERT, qui fait référence, et aboutit aux recommandations ESC 2016.



## I Le dossier – FA silencieuse

# Pourquoi et comment rechercher la FA silencieuse après ablation ?

**RÉSUMÉ :** Le principal avantage de l'ablation de la fibrillation atriale (FA) résidant dans la réduction des symptômes, l'utilité d'un monitoring ECG des patients asymptomatiques après ablation peut être débattue. Après ablation, l'incidence des épisodes de FA asymptomatique varie entre 0 et 20 %. Plus les durées de monitoring ECG sont longues, plus les taux de dépistage de FA sont élevés. Les moniteurs implantables sous-cutanés permettent donc d'identifier les épisodes moins fréquents de FA. Les patients vus dans le cadre d'essais cliniques ou chez lesquels l'anticoagulant pourrait être arrêté doivent ainsi avoir une surveillance rapprochée pour dépister la FA silencieuse. Cependant, la détection ou non de FA silencieuse ne doit pas déterminer une approche différente pour la stratégie antiarythmique ni pour l'anticoagulation qui reste, pour le moment, basée sur le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. La détection des arythmies atriales silencieuses permet cependant de mieux appréhender le risque de récurrences à long terme et les éventuels moyens à mettre en œuvre compte tenu des mécanismes électrophysiologiques qui en sont potentiellement responsables.



**L. FAUCHIER, A. BISSON, N. CLEMENTY**  
CHU Trousseau, TOURS.

L'ablation de la fibrillation atriale (FA) est indiquée en cas de symptômes réfractaires ou d'intolérance aux antiarythmiques lorsqu'on cible un contrôle du rythme. Le principal avantage de l'ablation résidant à ce jour dans la réduction des symptômes, l'utilité d'un monitoring ECG des patients asymptomatiques après ablation peut être débattue [1]. La surveillance ECG joue toutefois un rôle important dans le suivi après une procédure d'ablation pour comprendre les symptômes résiduels du patient et les mécanismes électrophysiologiques pour les éventuelles rechutes d'arythmie atriale soutenue.

Les deux principales raisons d'effectuer une surveillance de l'arythmie après l'ablation de FA par cathéter sont :

- les nécessités de suivi clinique propre au patient ;
- le cadre d'un essai de recherche clinique [2].

Du point de vue purement clinique, la recherche de l'arythmie est utile pour déterminer si les plaintes à type de palpitations d'un patient sont bien en rapport avec une récurrence de FA. Plusieurs études ont, en effet, démontré que les palpitations résultent souvent d'extrasystoles atriales ou ventriculaires et ne sont pas un indicateur précis de récurrence de FA au cours du suivi. Les récurrences précoces de FA sont fréquentes pendant les 3 mois suivant une procédure d'ablation. Pour cette raison, le monitoring ECG destiné à évaluer l'efficacité de l'ablation par cathéter est généralement retardé d'au moins 3 mois après l'ablation, à moins qu'il ne soit indispensable d'évaluer des symptômes d'arythmie pendant cette période post-ablation précoce.

Toutefois, le monitoring a également un intérêt chez le patient asymptomatique, plusieurs études ayant démontré que des épisodes de FA asymptomatiques

se produisent souvent chez les patients après ablation avec des taux pouvant atteindre 20 % [3, 4]. La documentation de récurrence de FA permet d'identifier des patients à plus haut risque de nécessiter un médicament antiarythmique ou une seconde procédure d'ablation.

### Méthodes disponibles pour la recherche de la FA

La surveillance des arythmies peut être réalisée avec l'utilisation d'outils de surveillance ECG continue ou discontinue. Le choix de la méthode dépend des besoins individuels et des conséquences de la détection de l'arythmie. Globalement, une surveillance plus intensive et des durées plus longues d'enregistrement ECG sont associées à une plus grande probabilité de détecter de la FA, aussi bien symptomatique qu'asymptomatique [5]. Cependant, plus la méthode de surveillance utilisée est longue et complexe, moins la compliance du patient et l'acceptabilité du dispositif sont bonnes [2].

Les outils de détection discontinue comprennent les ECG prévus à intervalles réguliers ou, en cas de symptômes, les enregistrements Holter (24 heures à 7 jours), les enregistrements transtéléphoniques et les enregistreurs externes d'ECG activés automatiquement ou par le patient [5-8]. Les enregistrements Holter ECG de 7 jours et les enregistreurs d'événements quotidiens ou activés en cas de symptômes permettent de documenter environ 70 % des récurrences de FA, avec une valeur prédictive négative estimée pour l'absence de FA évaluée entre 25 et 40 % [2].

La surveillance ECG continue est une surveillance permanente sur une plus longue période, allant d'une à plusieurs années. Elle est facilitée par l'utilisation de dispositifs implantables (*pacemakers* ou défibrillateurs avec canal atrial) qui permettent d'évaluer la charge en FA en comptabilisant, au cours du suivi,

le nombre et la durée des commutations de mode, en particulier lorsqu'une durée d'arythmie  $\geq 5$  minutes est utilisée comme valeur seuil pour diagnostiquer la FA. Ces dernières années, un enregistreur implantable sous-cutané de surveillance à long terme de l'ECG est apparu pour faciliter le suivi de la FA en continu, basé sur l'analyse des intervalles R-R sur une période allant jusqu'à 2 ans [9]. Ce type de dispositif de surveillance continue de l'ECG a été utilisé pour évaluer les résultats de l'ablation de FA [10-12]. Ces moniteurs sous-cutanés sont performants pour la détermination de la charge en FA, mais ils ont toutefois des limites, en particulier une spécificité inférieure à 100 % liée aux myopotentiels et aux extrasystoles atriales ou ventriculaires, ainsi qu'une mémoire limitée faisant que l'ensemble des ECG n'est pas toujours consultable pour confirmer le diagnostic correct de l'arythmie.

### Suivi et surveillance en routine après ablation de la FA

Le consensus de 2012 proposait que tout patient avec ablation de la FA (indépendamment du fait qu'il soit ou non dans un essai clinique) soit vu au 3<sup>e</sup> mois suivant la procédure d'ablation, puis tous les 6 mois pendant au moins 2 ans [2]. L'ECG est systématique à toutes les visites de suivi. Une simple surveillance des irrégularités du pouls par le patient peut servir d'outil initial de dépistage de la FA silencieuse. Un enregistrement ECG régulier, en utilisant un enregistreur d'événements activé manuellement, peut également être envisagé. Un monitoring plus long est principalement justifié s'il y a un impact clinique en cas de détection de FA. C'est par exemple le cas si on souhaite éventuellement interrompre l'anticoagulation après ablation pour un patient ayant des facteurs de risque thromboembolique.

Un moniteur Holter de 1 à 7 jours est un moyen assez efficace d'identifier

les récurrences fréquentes de FA asymptomatiques. Un moniteur d'événements avec auto-déclenchement sur 4 semaines et, mieux encore, un moniteur implantable sous-cutané sont plus à même d'identifier les FA peu fréquentes. Rappelons toutefois que la stratégie générale consiste à ne pas arrêter un traitement anticoagulant après ablation de la FA si le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc est supérieur à 1 chez l'homme et 2 chez la femme, même s'il n'y a plus de FA documentée, le risque d'AVC persistant le plus souvent en rythme sinusal du fait de la maladie atriale sous-jacente [1, 2, 13]. À l'opposé, il n'y a pas plus d'indication à un traitement anticoagulant pour les patients avec récurrence de FA au-delà du 3<sup>e</sup> mois après ablation lorsque parallèlement le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc est bas [1].

### Suivi et surveillance après ablation de la FA dans le cadre d'un essai clinique

La détection de ces épisodes asymptomatiques de FA permet de mieux caractériser une procédure dite "efficace". C'est un élément essentiel des essais cliniques visant à évaluer les résultats des procédures d'ablation par cathéter avec des méthodes innovantes. Il y a un consensus pour dire qu'un monitoring précis de l'arythmie se doit d'être inclus dans tous les essais cliniques évaluant l'efficacité des outils et techniques de l'ablation de FA.

Les stratégies de surveillance proposées et les normes à utiliser dans le cadre des essais cliniques sont discutées dans le document de consensus européen et nord-américain de 2012 [2]. Elles comportent au minimum un ECG à chaque visite, un enregistrement Holter de 24 heures en fin d'étude, un enregistrement Holter de 24 heures semestriel en cas de FA persistante, associés à un enregistreur ponctuel d'événements pour les FA paroxystiques. Ces normes peuvent aussi être utiles lors de l'éva-

## Le dossier – FA silencieuse

luation clinique des performances individuelles des différents centres, aussi bien pour le succès que pour les complications des procédures d'ablation. Enfin, certaines études peuvent définir le succès en incluant des critères secondaires combinés ou plus complets tels que l'élimination complète des FA symptomatiques ou bien le contrôle de la FA après la procédure d'ablation avec des antiarythmiques précédemment inefficaces.

### Les différentes arythmies documentées lors du monitoring après ablation de la FA

#### 1. Récidives précoces de FA

Les récidives précoces de FA sont fréquentes après ablation (30 à 50 % des patients) et sont observées quelle que soit la technique utilisée. Environ 15 % des patients peuvent se plaindre d'épisodes plus fréquents qu'avant l'ablation. Bien que la récidive précoce de FA constitue un risque indépendant de l'échec du traitement, sa survenue ne doit pas conduire à des tentatives immédiates de réablation : environ 60 % des patients connaissant ce type d'épisodes dans les premiers mois après ablation n'auront pas d'autres arythmies lors du suivi à plus long terme [2, 14].

Dans une étude comportant 3 mois de monitoring automatique de l'ECG, 85 % des patients sans FA au cours des 2 premières semaines après isolation des veines pulmonaires n'avaient aucune récidive à 12 mois. En revanche, le délai de récidive au cours des 3 premiers mois après l'ablation n'était pas significativement associé au succès ou à l'échec de la procédure. De même, l'absence de récidive précoce de FA au cours de la période initiale de 6 semaines après ablation était le seul facteur prédictif indépendant de succès (84 % pour les patients sans récidive précoce contre 38 % pour ceux avec) dans une autre étude.

Il en est de même si l'on considère les tachycardies atriales précoces avec un taux de récidive tardive supérieur par rapport aux patients sans tachycardie atriale précoce (41 % contre 12 %). Les patients qui développent une FA persistante ou un flutter atrial après ablation de la FA ont des taux élevés de récidive de FA ou de flutter, la cardioversion dans les 30 jours semblant prévenir une part des récidives ultérieures. L'utilisation de médicaments antiarythmiques après ablation de la FA permet de diminuer les récidives précoces d'arythmie atriale mais est sans effet sur la prévention des récidives d'arythmie à 6 mois [2].

La plupart des récidives de FA après isolation des veines pulmonaires sont associées à une reconnexion des veines. Cependant, des mécanismes supplémentaires de FA transitoire précoce peuvent être actifs comme déclencheurs de l'arythmie. On peut évoquer parmi ces causes possibles :

- un effet arythmogène transitoire secondaire à la réponse inflammatoire après la lésion thermique ou lié à une réaction de péricardite ;
- un déséquilibre transitoire du système nerveux autonome ;
- un effet retardé de l'ablation, aussi observé avec d'autres types d'arythmies, attribuable à la croissance ou à la maturation des lésions d'ablation dans les jours qui suivent la procédure.

#### 2. Tachycardies atriales après ablation de la FA

Les tachycardies atriales, qui n'existaient pas sous cette forme chez le patient avant l'ablation, représentent jusqu'à 50 % de l'ensemble des arythmies observées après ablation de FA [2]. Bien qu'il puisse s'agir de flutter droit dépendant de l'isthme cavo-tricuspidé (ICT), surtout s'il n'y a pas eu d'ablation de l'ICT, la plupart de ces tachycardies sont originaires de l'oreillette gauche. Ces tachycardies atriales régulières apparaissant en post-ablation sont moins souvent silencieuses. Les patients peuvent avoir

une aggravation des symptômes par rapport à ceux décrits en pré-ablation de la FA en raison d'une fréquence ventriculaire moyenne plus rapide, souvent avec réponse ventriculaire 2/1.

Le contrôle du rythme est généralement difficile avec les médicaments antiarythmiques. Les mécanismes sous-jacents de ces tachycardies atriales gauches post-ablation sont multiples et peuvent notamment être en rapport avec un flutter gauche périmitral. Une cartographie d'activation et des manœuvres d'entraînement de la tachycardie pendant une seconde procédure permettent à l'ablation d'être efficace pour une majorité de patients [15].

#### 3. Récidives tardives (au-delà de 1 an) après ablation de la FA

Quelques groupes ont rapporté l'incidence de récidives tardives de FA se produisant entre 1 et 5 ans de suivi [2, 8]. Après une procédure unique, l'incidence de ces récidives tardives a été évaluée entre 11 et 29 %. Après des procédures répétées, l'incidence de ces récidives variait de 7 à 24 %. Ces différences dans les incidences de récidives tardives peuvent être en rapport avec l'intensité de la surveillance de l'ECG et, dans certains cas, les récidives plus précoces ont pu ne pas être identifiées dans le cas des patients ayant peu ou pas de symptômes.

Le prédicteur le plus constant de récidive tardive est la FA initialement persistante, les autres prédicteurs étant l'âge plus élevé, la taille de l'oreillette gauche, le diabète, une valvulopathie ou une cardiomyopathie dilatée non ischémique sous-jacente [16]. Chez les patients avec procédure d'ablation répétée pour récidive tardive de FA, la grande majorité ont une reconnexion des veines pulmonaires. Toutefois, des foyers dépendant des veines pulmonaires et des gaps dans les lignes d'ablation précédentes peuvent également jouer un rôle dans ces récidives. Ces derniers mécanismes

peuvent être responsables d'un pourcentage plus élevé de récidives après la seconde procédure [2].

## ■ Conclusion

Plus les durées de monitoring ECG sont longues après ablation de la FA, plus les taux de dépistage de FA ou de tachycardie atriale sont élevés. Les moniteurs implantables sous-cutanés permettent donc d'identifier les épisodes moins fréquents de FA. Les patients vus dans le cadre d'essais cliniques ou chez lesquels l'anticoagulant pourrait être arrêté devraient logiquement avoir ce type de surveillance continue de l'ECG afin de dépister la FA silencieuse. Cependant, la détection ou non de FA silencieuse ne doit pas déterminer une approche différente pour l'anticoagulation – qui reste pour le moment basée sur le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – ni en termes de stratégie antiarythmique tant que le malade est asymptomatique. Cela peut donc limiter l'intérêt d'un monitoring très intensif de la FA silencieuse après ablation de la FA.

Au-delà de tout cela, la détection des arythmies atriales silencieuses permet, par l'analyse de leur délai de survenue et de l'aspect ECG, de mieux appréhender le pronostic en termes de récurrence à plus long terme et, si besoin, les moyens éventuels à mettre en œuvre compte tenu des mécanismes électrophysiologiques potentiellement responsables des arythmies identifiées.

## BIBLIOGRAPHIE

1. KIRCHHOF P, BENUSSI S, KOTECHEA D *et al.* Authors/Task Force Members, Document Reviewers: 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*, 2016;37:2893-2962.
2. CALKINS H, KUCK KH, CAPPATO R *et al.* 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace*, 2012;14:528-606.
3. VASAMREDDY CR, DALAL D, DONG J *et al.* Symptomatic and asymptomatic atrial fibrillation in patients undergoing radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2006;17:134-139.
4. VERMA A, CHAMPAGNE J, SAPP J *et al.* Discerning the incidence of symptomatic and asymptomatic episodes of atrial fibrillation before and after catheter ablation (DISCERN AF): a prospective, multicenter study. *JAMA Intern Med*, 2013;173:149-156.
5. DAGRES N, KOTTKAMP H, PIORKOWSKI C *et al.* Influence of the duration of Holter monitoring on the detection of arrhythmia recurrences after catheter ablation of atrial fibrillation: implications for patient follow-up. *Int J Cardiol*, 2010;139:305-306.
6. SENATORE G, STABILE G, BERTAGLIA E *et al.* Role of transtelephonic electrocardiographic monitoring in detecting short-term arrhythmia recurrences after radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2005;45:873-876.
7. TONDO C, TRITTO M, LANDOLINA M *et al.* Rhythm-symptom correlation in patients on continuous monitoring after catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2014;25:154-160.
8. WINKLE RA, MEAD RH, ENGEL G *et al.* Atrial arrhythmia burden on long-term monitoring in asymptomatic patients late after atrial fibrillation ablation. *Am J Cardiol*, 2012;110:840-844.
9. HINDRICKS G, POKUSHALOV E, URBAN L *et al.* XPECT Trial Investigators. Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation: Results of the XPECT trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010;3:141-147.
10. POKUSHALOV E, ROMANOV A, CORBUCCI G *et al.* Ablation of paroxysmal and persistent atrial fibrillation: 1-year follow-up through continuous subcutaneous monitoring. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011;22:369-375.
11. KAPA S, EPSTEIN AE, CALLANS DJ *et al.* Assessing arrhythmia burden after catheter ablation of atrial fibrillation using an implantable loop recorder: the ABACUS study. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2013;24:875-881.
12. PEDROTE A, ARANA-RUEDA E, GARCÍA-RIESCO L *et al.* Paroxysmal atrial fibrillation burden before and after pulmonary veins isolation: an observational study through a subcutaneous leadless cardiac monitor. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2013;24:1075-1082.
13. CHAO TF, LIN YJ, TSAO HM *et al.* CHADS(2) and CHA(2)DS(2)-VASc scores in the prediction of clinical outcomes in patients with atrial fibrillation after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*, 2011;58:2380-2385.
14. ORAL H, KNIGHT BP, OZAYDIN M *et al.* Clinical significance of early recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol*, 2002;40:100-104.
15. CHAE S, ORAL H, GOOD E *et al.* Atrial tachycardia after circumferential pulmonary vein ablation of atrial fibrillation: mechanistic insights, results of catheter ablation, and risk factors for recurrence. *J Am Coll Cardiol*, 2007;50:1781-1787.
16. TZOU WS, MARCHLINSKI FE, ZADO ES *et al.* Long-term outcome after successful catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010;3:237-242.

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

## I Revues générales

# Pièges diagnostiques en échographie de stress

**RÉSUMÉ :** L'échographie de stress est une méthode utilisée au quotidien pour le diagnostic et le suivi de la maladie coronaire. L'acquisition des boucles et leur lecture nécessite un apprentissage certain pour obtenir une bonne fiabilité diagnostique.

De multiples pièges peuvent suggérer ou masquer une ischémie myocardique. L'objet de cet article est de présenter les plus fréquents d'entre eux et la façon de les éviter.



**C. CHAUVEL**  
Clinique Saint-Augustin, BORDEAUX.

L'échographie de stress est aujourd'hui un outil diagnostique et pronostique du quotidien pour le cardiologue. Sa principale indication est la maladie coronaire et c'est uniquement dans cette pathologie que nous envisagerons les pièges de cette technique. Son utilisation dans les maladies valvulaires est également intéressante mais ne sera pas abordée dans cet article.

En préambule, il convient de rappeler que les méthodes fonctionnelles d'imagerie cardiaque à la recherche d'une ischémie trouvent leur place au sein d'une population de patients à risque intermédiaire de maladie coronaire (indication de classe I des recommandations européennes). Les patients à très faible ou très fort risque ne sont pas de bonnes indications de la technique car ils exposent à de forts taux de faux positifs et négatifs respectivement.

### Réalisation de l'échographie de stress

#### 1. Protocole

Deux méthodes de stress sont utilisables : l'effort physique et le protocole dobuta-

mine-atropine. C'est l'échographie d'effort qui doit être privilégiée chaque fois qu'elle est techniquement possible, car sa sensibilité est significativement supérieure à celle de la dobutamine.

Pour être valide, l'examen doit être mené à plus de 85 % de la fréquence maximale théorique (FMT). Dans le cas contraire, il ne faut pas conclure. En effet, un test sous-maximal ne permet pas d'éliminer avec une bonne probabilité la présence d'une coronaropathie. Cela est d'autant plus vrai pour la dobutamine dont l'action passe essentiellement par l'augmentation de la fréquence cardiaque. Il faut essayer d'atteindre 100 % de la FMT avec cette méthode. Il est donc souhaitable d'interrompre un éventuel traitement bêtabloquant 48 heures avant le test. Toutefois, à l'effort, le test peut être demandé sous traitement dans certains cas (contrôle d'une ischémie traitée médicalement). Sous dobutamine, en cas de bêtabloquant, le protocole est adapté pour essayer d'obtenir la fréquence cardiaque maximale (début à plus forte dose et atropine plus tardive).

#### 2. Acquisition des images

Il s'agit certainement d'un des facteurs clés de la fiabilité de la méthode. En

# Le beurre

20g  
PAR JOUR

## c'est aussi de bons acides gras saturés



## Le beurre, de bons acides gras indispensables à une alimentation équilibrée.

### De bons acides gras insaturés

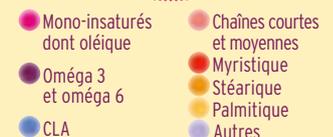
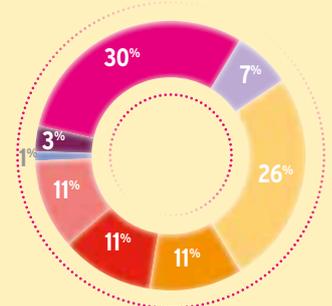
- > 30 % de mono-insaturés (dont l'acide oléique) qui exercent un rôle favorable sur les risques cardio-vasculaires.
- > 3 % de poly-insaturés essentiels (oméga 3 et oméga 6) que l'organisme ne peut fabriquer.

### De bons acides gras saturés

- > des AG saturés à chaîne courte et moyenne (11 %) qui n'augmentent pas le cholestérol, se métabolisent rapidement et ne s'accumulent pas dans le tissu adipeux.
- > de l'acide myristique (11 %) qui module l'activité de certaines protéines cellulaires et exerce un effet favorable sur le HDL cholestérol.
- > de l'acide stéarique (11 %) qui est métabolisé dans l'organisme en acide oléique.

👉 Le beurre, c'est aussi des vitamines A et D

👉 Une noisette de beurre (10 g), c'est seulement 74 kcal



• Legrand P. Intérêt nutritionnel des principaux acides gras des lipides laitiers. *Sci Aliments* 2008; 28 (1-2) : 34-43.  
• Actualisation des Apports Nutritionnels Conseillés (ANC) pour les acides gras. Avis de l'AFSSA du 16 mars 2010.

POUR VOTRE SANTÉ, PRATIQUEZ UNE ACTIVITÉ PHYSIQUE QUOTIDIENNE.

## Revue générale

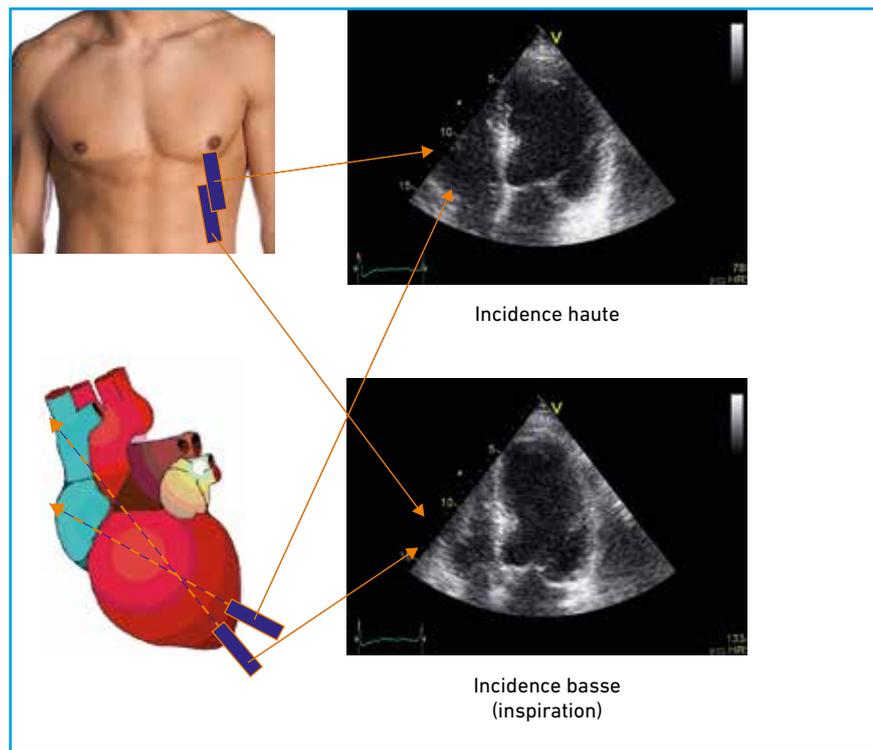


Fig. 1 : Position sur le thorax et vue schématique d'une incidence apicale acquise en haut ou en bas. L'incidence haute ne passe pas par la pointe du VG, risquant de méconnaître une anomalie de cinétique à ce niveau.

effet, la comparaison des différents stades de l'examen ne peut être fiable que si les incidences sont acquises de façon identique. En dobutamine, il y a peu de changement au cours du test, le patient ayant une position stable. À l'effort, en revanche, l'hyperventilation liée à l'effort modifie la position du

cœur dans le thorax et donc le recueil des incidences. Il est ainsi fréquent de recueillir l'incidence apicale plus haut au repos qu'à l'effort. Cela peut être la cause d'une mauvaise visualisation de la pointe au repos, source d'erreurs diagnostiques possibles (fig. 1). Il est donc souhaitable d'essayer d'obtenir l'inci-

dence apicale "basse" au repos, ce qui est assez souvent possible en inspiration profonde.

Le recueil de plusieurs cycles successifs pour chaque incidence et chaque palier est également crucial. En effet, une anomalie discrète de cinétique peut n'être visible que sur un cycle parmi plusieurs du fait des mouvements dans le thorax. Quatre cycles sont habituellement recueillis en mode rétrospectif (ceux précédant le moment où l'on déclenche la capture).

La chronologie d'acquisition des boucles est importante et diffère au cours des deux tests (fig. 2). En dobutamine, on recueille des boucles au repos, à faible dose (au tout début de l'accélération de la fréquence), au pic du stress, juste après le pic et en récupération (une fois la fréquence significativement ralentie). L'acquisition immédiatement après le pic se fait au cours du ralentissement par le bêtabloquant et peut révéler de façon nette une anomalie de cinétique segmentaire. En effort, on enregistre également des boucles au repos et au cours de la première minute d'effort, mais ensuite le recueil est continu tout au long de l'effort jusqu'au pic. La récupération est acquise immédiatement après l'arrêt de l'effort uniquement. En effet, l'ischémie disparaît souvent très vite après l'arrêt de l'effort et c'est donc vraiment l'analyse au pic qui est déterminante. Les boucles recueillies au cours de l'effort peuvent servir à déterminer à quel seuil survient l'ischémie.

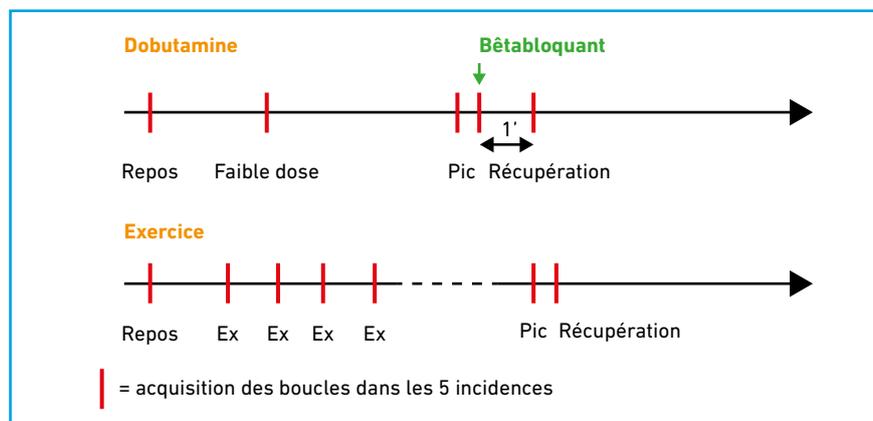


Fig. 2 : Chronologie d'acquisition des boucles au cours du stress sous dobutamine (5 recueils) et en effort (tout au long du test).

### Analyse des boucles de cinétique segmentaire

La détection d'une ischémie repose sur l'analyse soignée de la cinétique segmentaire ventriculaire gauche au cours du stress. Deux critères sont pris en compte: l'épaississement pariétal et la chronologie de cet épaississement. Une diminution, voire une disparition, de l'épaississement pariétal ainsi qu'un retard de cet épaississement sont le

témoin d'une ischémie myocardique. Ces anomalies doivent intéresser au moins 2 segments contigus (sur 17) pour avoir une bonne spécificité diagnostique.

Toutefois, un œil entraîné peut parfois poser un diagnostic d'ischémie limitée sur un seul segment. C'est l'expérience qui donne à la méthode sa fiabilité et de nombreux travaux ont montré qu'une courbe d'apprentissage (d'au moins 250 examens en lecture) était nécessaire. Cet apprentissage continue de se faire bien au-delà et la confrontation avec les résultats anatomiques (coronarographie) est indispensable pour progresser. Comparativement à un "œil expert", les différentes méthodes quantitatives (Doppler tissulaire, 2D strain) n'ont pas montré de supériorité convaincante. De même, l'échographie de contraste intracavitaire, si elle est utile pour mesurer une FEVG (fraction d'éjection du ventricule gauche) chez des patients peu échogènes, n'a pas démontré d'intérêt clinique patent pour le diagnostic d'ischémie au cours d'une échographie de stress.

### 1. Différences dobutamine-effort

Au cours de l'injection de dobutamine, la précharge VG diminue et, par conséquent la taille de la cavité aussi. Il est donc anormal de voir le VG garder sa taille initiale au pic. À l'effort, au contraire, la précharge augmente et la postcharge également, de façon importante. Le VG garde donc une taille bien supérieure et sa fonction systolique globale paraît "moins hyperkinétique" que sous dobutamine. Cette différence requiert un réel "réapprentissage" pour qui a l'habitude d'interpréter des échographies sous dobutamine et débute l'échographie d'effort. On a vu plus haut que l'analyse de la cinétique en récupération se fait différemment avec les deux méthodes.

### 2. Incidence parasternale

Il faut toujours vérifier si cette incidence a pu être recueillie suffisamment haut et près du sternum pour être assez per-

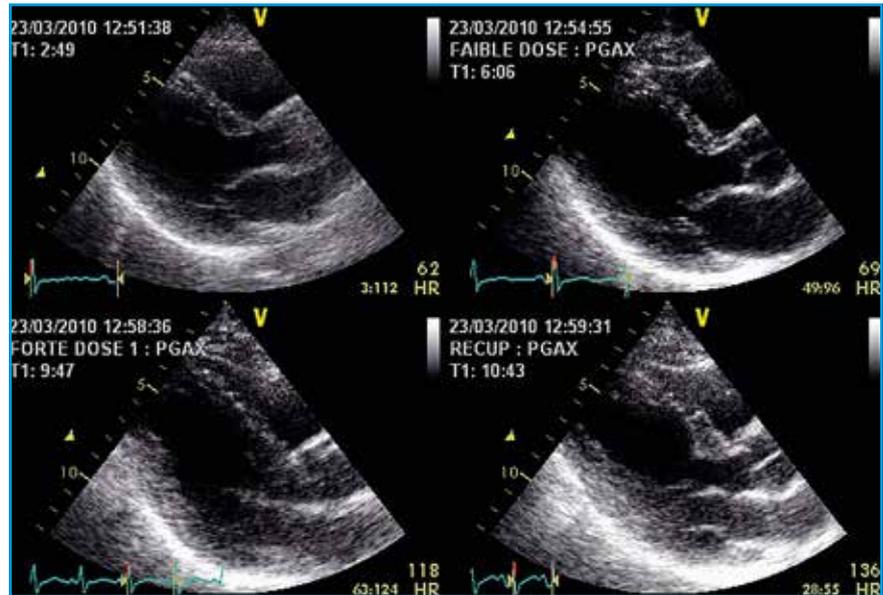


Fig. 3 : Vue en "Quad screen" de l'incidence parasternale acquise ici assez basse et donc "verticale". L'analyse de la paroi inférolatérale est sujette à caution.

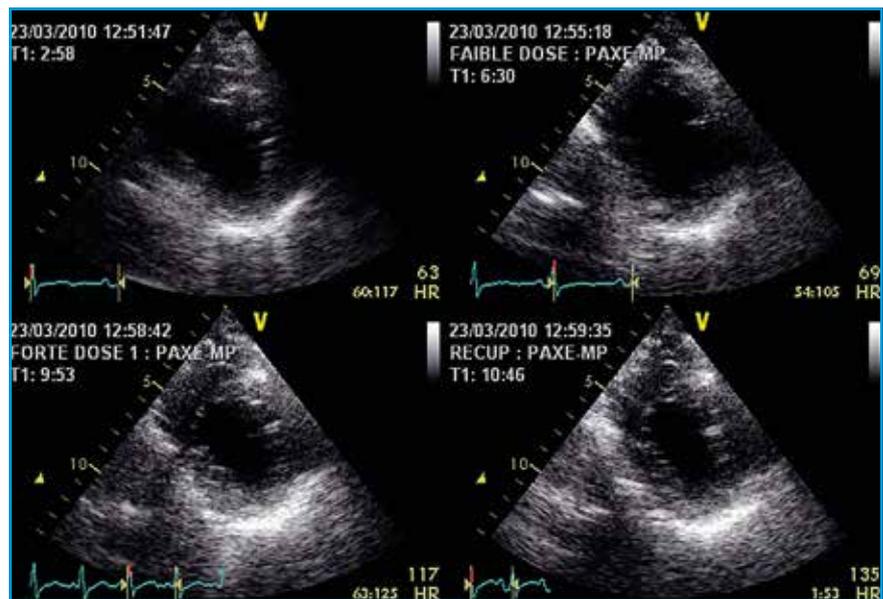


Fig. 4 : Même patient que dans la figure 3, l'incidence parasternale n'est pas circulaire (coupe non perpendiculaire au VG), rendant l'analyse de la cinétique difficile.

pendiculaire aux parois VG. En effet, surtout en effort, il est parfois difficile d'être bien placé et il faut se contenter d'une incidence basse, que l'on reconnaît à l'aspect "vertical" des parois en grand axe (fig. 3) et à l'aspect non circulaire du petit axe (fig. 4). Dans ce cas,

l'analyse de la paroi inférolatérale est très délicate car on a souvent l'impression d'une hypokinésie inférobasale. La confrontation avec l'incidence apicale en grand axe est utile pour confirmer ou non cette suspicion diagnostique. En revanche, une incidence parasternale

## I Revues générales

### POINTS FORTS

- L'échographie d'effort doit être utilisée dès que possible car elle est plus sensible que la dobutamine.
- La qualité de recueil des boucles de cinétique VG est un élément essentiel de la fiabilité diagnostique de l'échographie de stress.
- L'analyse de la cinétique segmentaire nécessite un apprentissage important afin d'en connaître les limites et les pièges.
- L'obstruction intra-VG, assez fréquente sous dobutamine, peut simuler une ischémie apicale.
- La présence d'un bloc de branche gauche n'empêche pas l'analyse de l'échographie de stress.

petit axe de bonne qualité est un outil diagnostique très performant car on observe les 3 territoires coronaaires et un trouble de cinétique apparaît immédiatement sous forme d'un défaut de contraction radiaire (impression de "torsion" du segment concerné).

### 3. Analyse de la pointe

Nous avons vu l'importance d'essayer d'obtenir une coupe apicale passant par le grand axe du VG (incidence la plus basse possible). Au cours de l'analyse, il faut toujours être vigilant lors de la com-

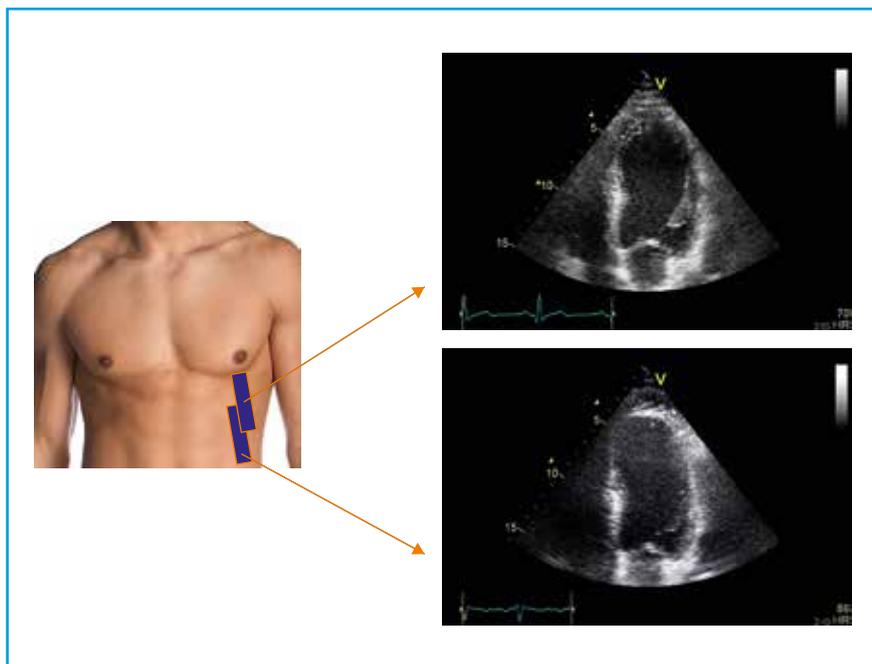
paraison entre le basal et le pic en vérifiant si l'acquisition s'est faite au même niveau. On peut porter à tort un diagnostic d'ischémie alors qu'il s'agissait d'une séquelle non visible au repos (*fig. 5*).

### 4. Relaxation précoce du septum interventriculaire

Il arrive que l'œil soit attiré par un mouvement anormal de la paroi septale (inféro- et/ou antéroseptale) pouvant faire suspecter une ischémie pendant le test. Au cours de l'analyse effectuée après le test, il faut toujours vérifier la chronologie de la cinétique des parois. En effet, on peut confondre un retard de contraction avec une relaxation précoce, fréquente au niveau de la paroi septale (en dehors de toute anomalie de conduction). C'est en effectuant une lecture image par image que l'on observe que la paroi se contracte de façon synchrone mais que sa relaxation débute avant la paroi située en face. Il ne s'agit pas d'ischémie et cet aspect ne doit pas être considéré comme pathologique.

### 5. Obstruction intra-VG [1]

Un simple retard de contraction peut être un signe d'ischémie, notamment sous dobutamine. Chez certains patients (surtout hypertendus avec un remodelage VG concentrique), on peut observer un retard de contraction de la pointe du tiers apical des parois inféroseptale et inférieure, faisant évoquer une ischémie dans le territoire de l'IVA. Mais si l'on effectue un tir Doppler dans la chambre de chasse, il existe un gradient sous-aortique important (souvent plus de 50 mmHg), parfois accompagné d'un SAM. Ce phénomène est responsable du retard de contraction apicale (la pointe ayant du mal à "se vider"). Il faut donc penser à effectuer le tir Doppler et, s'il y a un gradient, le suivre jusqu'à la fin du test tout en surveillant la cinétique apicale. Si celle-ci se normalise juste au moment de la disparition du gradient, on peut rattacher les deux phénomènes ; dans le cas contraire, on



**Fig. 5 :** L'incidence apicale haute monte une cinétique normale de la pointe alors que l'incidence basse montre une akinésie du 1/3 apical inféroseptal et de la pointe (séquelle de nécrose ancienne). Si l'acquisition au cours du stress est faite en haut au repos et en bas au pic (comme parfois à cause de la respiration), on porte à tort un diagnostic d'ischémie apicale.

suspectera une sténose de l'IVA. Chez de rares patients, il est impossible de trancher formellement.

## 6. Bloc de branche gauche [2]

Il perturbe de façon très variable la cinétique VG au repos. Le plus souvent, la paroi septale (inféro- et antéroseptale) présente une contraction asynchrone à cause du trouble conducteur. Cela est visible en incidence apicale 4 cavités et parasternale grand axe. En revanche, la cinétique de la paroi antérieure n'est pas modifiée en incidence apicale 2 cavités. Cela est précieux pour le diagnostic de lésion de l'IVA qui est difficile sur les incidences 4 cavités et parasternale grand axe mais fiable en 2 cavités.

## 7. Paroi inférieure

Elle reste d'analyse difficile même pour des yeux entraînés. En effet, la partie basale de la paroi inférieure paraît fréquemment hypokinétique, même chez un sujet sain, et il est parfois impossible d'être formel. Les éléments utiles pour cette analyse sont les suivants :

- s'assurer d'une incidence la plus basse possible (l'incidence haute favorise cet aspect hypokinétique) ;
- analyser le 1/3 basal de la paroi inféroseptale qui est contigu et irrigué par la même artère (coronaire droite). Si ce segment paraît pathologique, c'est un argument fort ;
- bien comparer les différents stades de l'examen : si l'aspect est stable, c'est probablement la cinétique normale du patient ;
- en cas de doute sur une séquelle inférobasale (présente tout au long de l'examen) chez un patient non coronarien connu, demander une IRM qui permettra d'être formel.

## 8. Caractérisation de l'artère "coupable"

Il est possible de suggérer la localisation de la sténose coronaire en fonction de la région myocardique ischémique. Cela est même indispensable car très utile pour le cathétériseur qui va pouvoir décider au mieux de la stratégie de revascularisation. Cependant, cette localisation n'est pas toujours facile, le plus souvent en raison de variations de dominance coronaire. La paroi inférolatérale peut ainsi dépendre soit de la coronaire droite, soit de la circonflexe, la paroi inféroapicale de la droite ou de l'IVA... Il faut donc préciser ces possibilités dans le compte rendu.

Il peut arriver (rarement) des "surprises" dont l'explication n'est pas toujours possible (suspicion de lésion IVA caractéristique avec une lésion de la droite, par exemple). Enfin, chez les patients pontés, la localisation topographique est bien plus délicate du fait des flux compétitifs possibles avec les greffons, des occlusions partielles de vaisseaux fréquentes...

## 9. "Faux" positifs

Pour terminer, il faut signaler la survenue d'anomalies de cinétique segmentaires franches, parfois même étendues, avec des coronaires saines à l'angiographie. Il ne s'agit pas d'une erreur d'interprétation mais bien d'une réelle ischémie dont la physiopathologie n'est pas claire mais sans rapport avec une lésion des gros troncs épicardiques. Ce phénomène survient volontiers chez des sujets hypertendus, âgés, plus souvent des femmes et on évoque une altération de la microcirculation [3]. Le suivi de ces patients a montré un taux d'événements cardiovasculaires supérieur à celui observé en cas d'examen normal [4].

## ■ Conclusion

L'échographie de stress est une technique parfaitement validée pour le dépistage et le suivi de la maladie coronaire. L'effort est la méthode à privilégier car plus sensible que la dobutamine. L'analyse de la cinétique au cours du stress reste subjective et nécessite donc une grande expérience pour être fiable. Comme toute technique d'imagerie, elle comporte ses pièges et ses limites et doit être intégrée à l'ensemble des éléments du dossier d'un patient pour contribuer au mieux à sa prise en charge.

## BIBLIOGRAPHIE

1. SECKNUS MA, NIEDERMAIER ON, LAUER MS *et al.* Diagnostic and prognostic implications of left ventricular cavity obliteration response to dobutamine echocardiography. *Am J Cardiol*, 1998;81:1318-1322
2. GELEIJNSE ML, VIGNA C, KASPRZAK JD *et al.* Usefulness and limitations of dobutamine-atropine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease in patients with left bundle branch block. A multicenter study. *Eur Heart J*, 2000;21:1666-1673.
3. HA JW, JURACAN EM, MAHONEY DW *et al.* Hypertensive response to exercise: a potential cause for new wall motion abnormality in the absence of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2002;39:323-327.
4. FROM AM, KANE G, BRUCE C *et al.* Characteristics and outcomes of patients with abnormal stress echocardiograms and angiographically mild coronary artery disease (<50% stenosis) or normal coronary arteries. *J Am Soc Echocardiogr*, 2010;23:207-214.

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

## I Revues générales

# Télémédecine dans l'insuffisance cardiaque : où en est-on en France ?

**RÉSUMÉ :** Le télésuivi-accompagnement de l'insuffisant cardiaque grave bénéficiant des développements techniques récents peut transformer le pronostic, diminuer la fréquence et la durée des hospitalisations et donc faire baisser drastiquement le coût de la prise en charge de cette maladie redoutable. À la lumière des premières expériences, certaines préconisations nous semblent devoir être respectées : simplicité pour le patient, respect des professionnels de santé de proximité, dossier informatisé et système expert performant, sécurisation des données et surtout maintien d'un contact humain médical.

Les expériences françaises sont pour l'instant limitées. La plus aboutie, en termes de volume de la cohorte et de recul, a été déployée en Auvergne. Ses résultats remarquables sont, pour l'essentiel, liés à la transformation de l'observance.

Plusieurs études randomisées sont actuellement en cours. Les freins au développement de ce mode de prise en charge sont peut-être en voie d'être levés.



**J. CASSAGNES**

Groupement de coopération sanitaire (GCS) CARDIAUVERGNE, DURTOL.

L'insuffisance cardiaque chronique (ICC) est une pathologie fréquente (2 à 3 % de la population générale), avec une incidence et une prévalence en forte croissance. Elle représente la première cause d'hospitalisation après 60 ans en France, avec 220 000 séjours hospitaliers par an. Cette cohorte ne cesse de croître avec 120 000 nouveaux cas par an [1]. 80 % de ces patients sont âgés de plus de 65 ans.

L'insuffisance cardiaque a un pronostic sombre. Si le registre EPICAL [2] chiffrait la mortalité à 35 % au terme de la première année malgré la prescription des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, une amélioration significative du pronostic a été apportée par le traitement bêtabloquant, ramenant cette mortalité à 12 mois à 28 % [3]. Le pronostic à plus long terme reste très péjoratif puisque la survie à 5 ans ne dépasse guère 31 % [4]. Nous pouvons cependant espérer que l'observation des récentes recomman-

datations de la Société européenne de cardiologie [5] améliorera ce pronostic (une enquête épidémiologique, non publiée, menée dans les hôpitaux auvergnats et portant sur 3 869 patients hospitalisés avant la télésurveillance, chiffrait la mortalité à 6 mois à 16,9 % et au terme de la première année à 25 %).

Classiquement, du fait de la répétition des séjours hospitaliers (28 à 40 % de patients concernés au cours de la première année [1]), le **coût de prise en charge** est très élevé (de 15 000 à 20 000 € par an et par patient). Ces hospitalisations pour IC, avec des durées moyennes supérieures à 13 jours [1], sont liées à l'inadaptation du parcours de soins. Sur l'importante cohorte observée en Auvergne avant la mise en œuvre de notre service, le taux de réhospitalisations à 1 an était de 21 %, avec une durée moyenne de séjour de 11,5 jours et un coût moyen de séjour hospitalier chiffré à 4 727 €. On observe de plus qu'un séjour

en service de soins de suite et de réadaptation (SSR) permettant une éducation thérapeutique n'est envisageable que pour 10 % des patients environ. Ceux-ci adhèrent donc mal aux consignes hygiéno-diététiques et aux traitements médicamenteux (taux d'observance évalué à 54 %). En outre, ces derniers ne pouvant être donnés aux doses optimales à la phase aiguë de la décompensation, ils ne sont pas réajustés par la suite (optimisation des doses d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion [6], introduction et titration des bêtabloquants, réduction des doses de diurétiques avec introduction des antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes [7-8]).

L'association d'une meilleure surveillance des patients et d'une éducation thérapeutique peut modifier cette situation. Coordonner les interventions des acteurs du soin (médecins généralistes, cardiologues, infirmiers, pharmaciens, kinésithérapeutes, diététiciens) contribuerait ainsi à améliorer la prise en charge.

En somme, nos **objectifs** sont :

- améliorer le pronostic vital ;
- éviter les réhospitalisations (en organisant les sorties et le suivi médical, en améliorant l'observance du traitement et les règles hygiéno-diététiques, en réajustant la thérapeutique, en palliant l'isolement social) ;
- et faire reculer la dépendance.

L'amélioration du suivi par des programmes de télémonitoring et/ou des contacts téléphoniques a été évaluée dans nombre de pays étrangers. L'impact de ces interventions sur la mortalité, le taux de réhospitalisations, la qualité de vie, le coût des soins et la satisfaction des patients est inconstant et souvent modeste : 25 essais randomisés comparatifs (8 323 patients insuffisants cardiaques âgés de 45 à 78 ans et suivis 3 à 18 mois) sont rapportés dans une revue *Cochrane* [9]. Globalement, la télésurveillance diminue le risque de mortalité et de réhospitalisation chez les patients les plus sévères. Ces études pointent en

particulier le fait que nombre de patients (plus de 30 %) abandonnent leur suivi et que le bénéfice est d'autant plus important qu'un contact humain, en particulier médical, est maintenu.

Les progrès de l'Internet, la diffusion des objets connectés font que de nouveaux programmes d'accompagnement se mettent en place et doivent être évalués. La France, dans ce domaine, n'est certes pas précurseur et seules quelques expériences méritent d'être détaillées.

Pour respecter un ordre chronologique, citons trois expériences significatives.

### Le SCAD (Suivi clinique à domicile)

Inspiré d'un programme québécois, le SCAD a été mis en place en Basse-Normandie depuis 2006 par R. Sabatier et A. Belin du CHU de Caen. Le dispositif, proposé au patient à l'issue d'une hospitalisation (terminal avec questionnaire interactif 6 j/7 durant 3 mois), permet d'envisager une éducation thérapeutique : en fonction des réponses, un algorithme "intelligent" posera une question supplémentaire et délivrera un message d'encouragement et/ou de mise en garde assorti d'un rappel éducatif.

L'étude SEDIC (Suivi éducatif à domicile dans l'insuffisance cardiaque) [10] est une étude prospective multicentrique, randomisée, qui a inclus 90 patients (45 par groupe) entre avril 2009 et mai 2011. Dans cet essai, le suivi par la télémédecine éducative a permis de diminuer significativement le nombre de jours d'hospitalisation pour IC aiguë (groupe contrôle : 590 j *versus* groupe télémédecine : 450 j ;  $p = 0,044$ ). Le critère "décès ou hospitalisation pour IC aiguë" est survenu moins fréquemment dans le groupe télémédecine (groupe contrôle : 57,8 % *versus* groupe télémédecine : 35,6 % ;  $p < 0,05$ ) ; le délai avant décès ou hospitalisation pour IC est également nettement retardé dans le groupe télé-

médecine (-46 % ;  $p = 0,049$ ). Lors des réhospitalisations pour IC, les patients suivis par télémédecine avaient une mortalité intrahospitalière plus faible (18,2 % *versus* 0 % ;  $p < 0,02$ ).

L'enjeu aujourd'hui est de développer et moderniser le SCAD : le SCAD V2 va évoluer vers la mobilité (domicile, SSR, EHPAD...), avec l'utilisation de dispositifs médicaux connectés. Il devrait être étendu à d'autres pathologies. Une plateforme de gestion THERAP-e sera mutualisée avec deux interfaces :

- l'une pour l'équipe référente d'experts, accessible depuis n'importe quel ordinateur ;
- l'autre utilisée au travers d'un équipement mobile (smartphone, tablette ou terminal mis à disposition) par le patient depuis son lieu de vie.

Ce dispositif permettra le télésuivi mais aussi des téléconsultations.

## CARDIAUVERGNE

Ce service de télésurveillance et de coordination des soins accompagne depuis 2011 des insuffisants cardiaques graves (stades III et IV de la NYHA ayant été hospitalisés) résidant dans l'un des 4 départements auvergnats [11-12]. Ce dispositif repose sur plusieurs services (**fig. 1**).

### 1. Un dossier patient informatisé (DPI)

Il est composé de plusieurs volets :

- le dossier administratif précisant les conditions sociales du patient, les coordonnées de ses professionnels de santé, etc. ;
- le dossier d'inclusion, renseigné à partir du dossier d'hospitalisation et complété lors d'un entretien avec le patient et son aidant, recueille les antécédents médicaux, l'histoire de la maladie cardiologique, l'état clinique à l'inclusion, les résultats des principaux examens complémentaires cardiologiques et biologiques, la thérapeutique médicale, les conseils hygiéno-diététiques et les thérapeutiques complémentaires (resyn-

## Revue générale

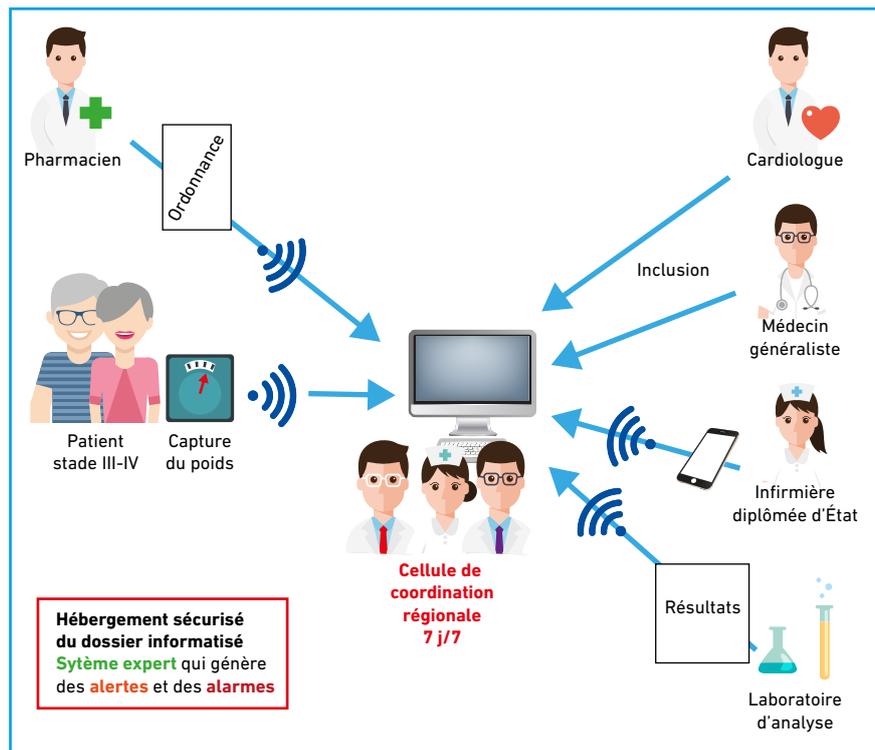


Fig. 1 : Télésurveillance au domicile des insuffisants cardiaques graves.

chronisation cardiaque, stimulateur, défibrillateur automatique implanté, hémodialyse, assistance circulatoire, transplantation...);

– le dossier de surveillance comporte trois volets. **La surveillance clinique** est assurée à la fois par le patient, qui est équipé d'une balance reliée à un télétransmetteur et qui doit se peser quotidiennement, à jeun, vessie vide (la télétransmission peut se faire sur tout le territoire français) (un groupe de 30 patients candidats à la transplantation cardiaque est aussi équipé de cardiofréquencemètre et de tensiomètre), et par l'infirmière libérale qui, avec son smartphone, à la fréquence prescrite lors de la visite d'inclusion puis réajustée par le médecin généraliste selon la gravité du tableau, renseigne directement le DPI sur l'état fonctionnel (dyspnée selon la classification NYHA, niveau de fatigue en trois grades, palpitations, douleurs, syncopes...), l'apparition ou la réapparition d'œdèmes des membres inférieurs en trois grades, la fréquence

cardiaque (battements par minute), les pressions artérielles systolique et diastolique (millimètres de mercure). Un pavé libre permet tout commentaire. **La surveillance biologique** porte en priorité sur la fonction rénale, la décoagulation des patients recevant des AVK, le niveau des peptides natriurétiques, voire le dosage de la digoxinémie; ces contrôles prescrits par le médecin généraliste sont téléchargés directement dans le dossier par le laboratoire d'analyse. **La surveillance thérapeutique** est renseignée au minimum une fois par mois par le pharmacien d'officine à chaque délivrance de l'ordonnance du médecin généraliste.

Enfin, l'hébergement du DPI (compatible DMP) est hautement sécurisé (agrément ministériel).

### 2. Un système expert

Le système expert a été créé par nos soins en collaboration avec notre par-

tenaire industriel Almerys (également hébergeur). Des bornes hautes et basses à deux niveaux déterminent des alertes ou, plus grave, des alarmes à partir de données cliniques, biologiques et thérapeutiques. En priorité, une prise ou une perte de 2 kg déclenche une alerte, de 5 kg une alarme. L'absence de pesée pendant plus de 3 jours déclenche une alerte, ce qui permet également de localiser le patient. Alertes et alarmes sont aussi déclenchées par des variations de la dyspnée, l'apparition d'un œdème, des modifications de la fréquence cardiaque ou de la pression artérielle. Il en va de même pour les alertes et alarmes biologiques basées sur la surveillance de la fonction rénale, de l'ionogramme, de l'INR et du BNP. La thérapeutique, elle, ne déclenche que des alertes, rappelant notamment certaines contre-indications, la plus commune étant celle de prescriptions inopportunes d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

De plus, une absence d'optimisation des posologies ou de prescription d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou de bêtabloquants est signalée une fois par mois si le traitement n'est pas déclaré maximal, de même que l'absence de contrôle biologique en cas de modification de la thérapeutique.

### 3. Une cellule de coordination

Composée de 1 médecin cardiologue, de 2 infirmières spécialisées en éducation thérapeutique, de 1 assistante de recherche clinique et de 1 secrétaire médicale, la cellule de coordination gère l'ensemble des alertes et alarmes **7 jours sur 7** (heures de bureau). Toutes sont traitées dans les 3 heures et chaque action est tracée dans le DPI.

Ces actions vont de l'appel au patient ou à l'aidant à l'appel du médecin généraliste ou du cardiologue pour un réajustement thérapeutique ou une consultation d'urgence. Une convention avec les services d'hospitalisation à domicile et le service d'aide médicale

urgente permet aussi une meilleure coordination des soins.

Au terme de 4 ans de fonctionnement, 1 084 patients ont été inclus dans le service, un partenariat a été établi avec 722 médecins généralistes, 133 cardiologues, 94 biologistes, 506 pharmaciens et 1 529 infirmiers(es). Les 765 hommes et 319 femmes forment une pyramide des âges classique, avec une moyenne plutôt jeune (73,5 ans; extrêmes : 22-96 ans), 424 patients (39,1 %) ayant plus de 80 ans. Une caractéristique sociale peut influencer le pronostic : 339 vivent seuls à leur domicile. Pendant la même période, 122 patients ont dû être récusés pour des raisons diverses (décès en cours d'hospitalisation, grabataires, rares refus...).

Les 1 084 patients inclus se répartissent en 678 "actifs" et 406 "inactifs". Les patients "inactifs" sont soit décédés au cours de ces 4 années (219 cas), soit sortis pour des raisons variées (187 cas) : après 18 mois de stabilisation (98), pour incapacité physique à se peser (41), pour raison psychique (41 dont 31 absolument ingérables ou inobservants), départs en dialyse (11), admission en maison de retraite médicalisée (31), prise en charge en hospitalisation à domicile (3) et départ de la région (6).

Les patients "actifs" et "inactifs" sont suivis pendant 20 mois en moyenne. Au cours de cette période, **les alertes et alarmes** (concernant essentiellement des variations de poids mais aussi des signes cliniques ou des anomalies biologiques) ont déterminé en moyenne 37 actions par patient, ce qui correspond actuellement à 55 appels téléphoniques quotidiens + 10 à 12 appels passés aux médecins généralistes par semaine. Les actions sont toutes tracées dans les DPI.

Durant cette période de 4 ans (**fig. 2**), 219 patients sont décédés (moyenne d'âge : 77,6 ans; extrêmes de 47 à 95 ans). 60 % des décès sont de cause cardiaque.

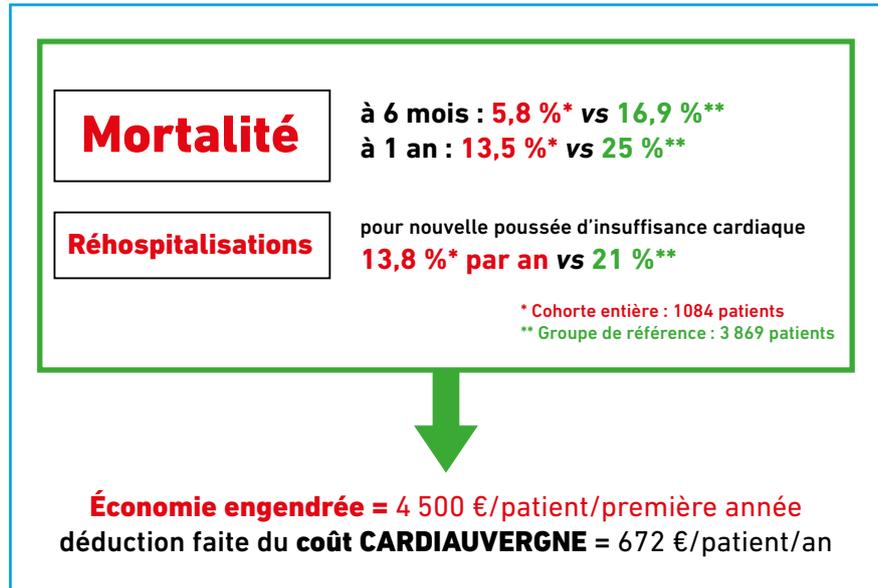


Fig. 2.

Par rapport à la durée moyenne de suivi, on calcule donc un taux de décès annuel de 12,1 %. Il est intéressant de chiffrer cette mortalité au terme de 6 mois d'accompagnement (pour 999 patients) : 5,8 % ; et de 1 an de surveillance (pour 877 patients) : 13,5 %. Cette surmortalité précoce est classique dans cette pathologie. **En comparaison avec notre groupe de référence, le gain est spectaculaire : 5,8 % versus 16,9 % à 6 mois et 13,5 % versus 25 % à 1 an.**

Dans ce groupe de 1 084 patients, 151 ont dû être **réhospitalisés** une ou plusieurs fois (1 à 9 séjours) pour nouvelle poussée d'insuffisance cardiaque, soit 240 séjours. Rapporté à la durée moyenne de surveillance, **le taux de réhospitalisation pour insuffisance cardiaque est de 13,8 % par an, soit presque deux fois moindre que dans notre population de référence (21 %)**. De plus, la durée moyenne de ces séjours hospitaliers est de 9,4 jours contre 11,5 jours. Remarquons enfin que la date de première hospitalisation est très retardée (215<sup>e</sup> jour) alors qu'elle survenait en moyenne au 94<sup>e</sup> jour dans la cohorte de référence de 3 869 patients. Les passages par les services des urgen-

ces sont aussi souvent évités (3/10 contre 6/10) grâce à notre coordination, l'admission se faisant directement dans les services de cardiologie.

Une **évaluation économique** a été conduite par un organisme indépendant (Cemka-Eval assistant l'ARS Auvergne) sur les 246 patients inclus en 2013 au terme de leur première année de suivi. Comparativement au groupe de référence, l'économie est chiffrée à 1 336 000 €, soit **un gain de 5 430 € par patient et par an**, chiffre duquel il faut déduire le coût de prise en charge d'un patient dans CARDIAUVERGNE qui est de 672 € par an, le surcoût lié à la surveillance infirmière renforcée évalué à 79 €/par patient et par an, et le coût de l'hébergement, soit environ 1 000 €.

**Deux enquêtes de satisfaction** ont été menées à trois ans d'intervalle (par Ernst & Young en 2011 et par Cemka-Eval en 2015). Les professionnels de santé, les institutionnels et surtout les patients ont témoigné de leur satisfaction, confirmée par la difficulté à sortir du dispositif les patients stabilisés au bout de 18 mois, ceux-ci se disant très sécurisés par cette surveillance.

## I Revues générales

### ■ OSICAT-PIMPS

Sur le modèle de CORDIVA, deux études sont actuellement en cours en France.

Le programme CORDIVA, développé par la société Alere et repris depuis peu par Air Liquide, a été déployé aux États-Unis et en Allemagne. Il permet une automesure du poids et un boîtier communicant pose 10 questions (dyspnée, œdèmes, jambes lourdes, qualité du sommeil, fièvre...) qui sont télétransmises au centre infirmier d'accompagnement. La gestion des alertes est faite aux heures de bureau, hormis le samedi et le dimanche, avec transmission une fois validées si nécessaire aux médecins généralistes et aux cardiologues référents. L'étude CORDIVA a inclus en Allemagne 2 622 patients (1 943 actifs) avec un groupe contrôle ; ses résultats devraient être publiés prochainement. Les résultats sur la mortalité et les réhospitalisations sont favorables. L'économie serait de 258 €/trimestre/patient.

#### 1. OSICAT

OSICAT (Optimisation de la surveillance ambulatoire des insuffisants cardiaques par télécardiologie) est une étude randomisée coordonnée par le Pr M. Galinier du CHU de Toulouse. Elle s'est déployée sur tout le territoire national (45 centres) et les inclusions se sont terminées en juin 2016. Aux 870 patients initialement inclus, ont été ajoutés 120 patients supplémentaires du fait d'un taux d'abandon de 10 %. Les patients, de moyenne d'âge relativement jeune (70 ans), ont été répartis en deux groupes égaux : prise en charge "standard" et prise en charge selon le programme CORDIVA, avec une plateforme infirmière dans la région parisienne qui gère les alertes 5 j/7. Un questionnaire téléphonique est réalisé par un technicien d'étude clinique à 15 jours, 6 mois, 12 mois et 18 mois, terme de l'étude.

L'évaluation prévue à la fin du premier semestre 2018 sera :

- médicale : impact du programme sur la morbi-mortalité ;
- médico-économique : ratios coût/efficacité et coût/utilité différentiels des deux stratégies ;
- sociale : acceptabilité sociale et organisationnelle pour les patients et les professionnels de santé.

#### 2. PIMPS

L'étude PIMPS (Plateforme interactive médecins patients santé) a été initiée par le Pr P. Jourdain du CH de Pontoise et supportée par l'ARS Île-de-France. Elle vise à tester le bénéfice du télémonitoring mais aussi d'une biologie délocalisée (automesure du BNP). 330 patients IC ont été inclus et randomisés en trois groupes :  
 – bras 1 (110 pts) : prise en charge habituelle avec visite chez le cardiologue tous les 3 mois ;  
 – bras 2 (110 pts) : télémonitoring (pèse-personne, box communicante, tensiomètre) + prise en charge habituelle ;  
 – bras 3 (110 pts) : télémonitoring idem + automesure du BNP.

La gestion est assurée par une plateforme e-santé et un centre de suivi et d'éducation en santé. La durée de l'étude est de 3 ans avec participation du patient pendant 12 mois. Les inclusions sont terminées (3,8 % de sorties prématurées). Les résultats devraient être disponibles en 2017.

#### 3. Les autres expériences en France

Elles sont limitées à des études de faisabilité et/ou d'acceptabilité sur de petits nombres de patients :  
 – P. Dary [13] cardiologue libéral a confié à 83 de ses patients des objets connectés pendant 14 jours ;  
 – B. Lequeux, de Poitiers, met en place en Poitou-Charentes un programme géré par la société H2AD ;  
 – E-care, à Strasbourg, a bénéficié d'un soutien dans le cadre du programme d'investissement d'avenir ;  
 – l'URPS Auvergne-Rhône-Alpes démarre un travail d'acceptabilité

des objets connectés, sous projet de "Pascaline" dans le cadre de l'expérimentation TSN (Territoire de soins numérique).

### ■ Conclusion

L'intérêt d'une prise en charge associant coordination des soins et éducation du patient [14] est bien démontré dans l'insuffisance cardiaque. En France, la mise en place de réseaux de santé a eu pour but de décroiser le système de santé entre secteurs médical et social, mais aussi entre établissement de soin et médecine de ville, ce qui est également l'objectif du programme d'accompagnement de retour à domicile (PRADO) déployé par la Caisse nationale d'Assurance maladie.

Ces réseaux, qui avaient fait la preuve de leur efficacité, sont trop coûteux et doivent aujourd'hui être remplacés par des structures de télé-médecine. Par ailleurs, l'utilisation des TIC va induire une évolution des pratiques professionnelles et aidera à pallier les difficultés engendrées par la démographie médicale (remarquons l'investissement et la grande qualité du travail des infirmières et la volonté des pharmaciens d'officine de participer à l'éducation thérapeutique des patients dans notre expérience auvergnate).

Ce télé-suivi-accompagnement, dans la mesure où il est simple et respectueux des professionnels de proximité, est bien accepté. Pour être efficace, il doit absolument privilégier une relation humaine (et mieux médicale avec permanence des soins). Les résultats spectaculaires de certaines expériences s'expliquent, pour une bonne part, par une transformation de l'observance.

Les freins au déploiement de ces solutions sont actuellement de plusieurs ordres :

- manque de volonté ou plutôt de disponibilité des professionnels de santé ;
- surtout, absence de valorisation de l'acte de télé-médecine : jusque-là, les

## POINTS FORTS

- L'insuffisance cardiaque, grave problème de santé publique, se prête parfaitement à la télésurveillance du fait des progrès des techniques de l'information et de la communication (TIC).
- L'efficacité de ce télésuivi-accompagnement est démontrée dans les formes les plus évoluées. Mais la France, en ce domaine, n'en est qu'à son balbutiement.

rare expériences françaises ont été financées par décision des Agences régionales de santé sur les fonds d'investissement régionaux.

Un pas a été franchi récemment avec le programme "Étapes", découlant de l'article 36 de la loi de financement de la Sécurité sociale, qui vise à fixer une "tarification préfiguratrice" des actes de téléconsultation et de télé-expertise. Ce programme devrait s'étendre au champ de la télésurveillance, mais aucune date précise n'est aujourd'hui avancée.

### BIBLIOGRAPHIE

1. DELAHAYE F, ROTH O, AUPETIT JF *et al.* Epidemiology and prognosis of cardiac insufficiency. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 2001;94:1393-1403.
2. ZANNAD F, BRIANCON S, JULLIERE Y *et al.* Incidence, clinical and etiologic features, and outcomes of advanced chronic heart failure: the EPICAL Study. *Épidémiologie de l'insuffisance cardiaque avancée en Lorraine. J Am Coll Cardiol*, 1999;33:734-742.
3. FLATHER MD, SHIBATA MC, COATS AJS *et al.* Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*, 2005;26:215-225.
4. HO KK, PINSKY JL, KANNEL WB *et al.* The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*, 1993;22:6A-13A.
5. McMURRAY JJV, ADAMOPOULOS S, ANKER SD *et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2012;33:1787-1847.
6. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med*, 1991;325:293-302.
7. PITT B, ZANNAD F, REMME WJ *et al.* The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, 1999;341:709-717.
8. ZANNAD F, McMURRAY JJV, KRUM H *et al.* Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*, 2011;364:11-21.
9. INGLIS SC, CLARK RA, McALISTER FA *et al.* Structured telephone support or telemonitoring programmes for patients with chronic heart failure. *Cochrane Data-base Systematic Reviews* 2010, issue 8. Art. No: CD007228. DOI:10.1002/14651858.CD007228.pub2.
10. BIANNIC C, COUTANCE, CALUS J *et al.* Suivi éducatif à domicile dans l'insuffisance cardiaque par télé-médecine. Etude multicentrique bas normande randomisée. Résultats préliminaires. *European Research in Télémedecine/La Recherche Européenne en Télémedecine*, 2012;1:40-48.
11. ESCHALIER R, D'AGROSA BOITEUX MC, MANNENQ PH *et al.* *European Research in Télémedecine/La Recherche Européenne en Télémedecine*, 2014;4: 169-176.
12. CASSAGNES J. Cardiauvergne service de télésurveillance et de coordination des soins des insuffisants cardiaques. *Techniques Hospitalières*, Juillet-Août 2016, n° 758.
13. DARY P. Télésurveillance dans l'insuffisance cardiaque : intérêt d'un suivi limité à 14 jours sur 83 patients. *European Research in Télémedecine/La Recherche Européenne en Télémedecine*, 2014;4:181-182.
14. LABRUNÉE M, PATHAK A, LOSCOS M *et al.* Therapeutic education in cardiovascular diseases: state of the art and perspectives. *Ann Phys Rehabil Med*, 2012;55:322-341.

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

## I Revues générales

# Les anticorps monoclonaux en cardiologie : quelques notions de base

**RÉSUMÉ :** Les anticorps monoclonaux utilisables en thérapeutique sont issus d'un processus complexe de production qui a fait l'objet d'une évolution progressive depuis le milieu des années 1970 jusqu'au début des années 2000, permettant de passer de formes chimériques à des formes 100 % humanisées.

Leur mode de production est plus coûteux que celui des traitements issus de la pharmacologie chimique traditionnelle.

Initialement réservés à des traitements de durée courte à moyenne et à des maladies rares, ils sont progressivement disponibles pour le traitement de maladies à la fois chroniques et de forte prévalence, posant le problème de leur coût pour la collectivité.

L'arrivée possible d'un, voire de deux anticorps monoclonaux en traitement au long cours de prévention des événements cardiovasculaires conduira probablement à une analyse de leur rapport coût/bénéfice qui conditionnera leurs modalités d'utilisation.



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

À la différence des autres spécialistes de médecine, les cardiologues sont peu, voire non habitués à utiliser des anticorps monoclonaux (ACM) en thérapeutique. Certains cardiologues, uniquement en milieu hospitalier, ont parfois eu recours à des traitements de courte, voire très courte durée, comme l'abciximab (RéoPro) mais, jusqu'à présent, ce type de molécule n'était pas disponible en usage prolongé et ambulatoire.

Le développement des anti-PCSK9 pourrait modifier cette pratique. Ces molécules ont été développées pour diminuer le risque d'événements cardiovasculaires majeurs par une action sur le métabolisme du LDL-cholestérol. Si une autorisation de mise sur le marché et un remboursement par la solidarité nationale leur sont accordés, deux anti-PCSK9, c'est-à-dire deux ACM, l'evolocumab et l'alirocumab, pourraient être disponibles pour une utilisation potentiellement large. Quelques

rappels sur ce que sont les ACM nous ont donc paru utiles.

### Anticorps monoclonaux : définitions, principes

Un anticorps est une molécule dirigée spécifiquement contre une autre molécule, l'antigène.

Les anticorps sont des immunoglobulines produites par les cellules B et sont caractérisés par leur capacité à se lier à des déterminants antigéniques, protéines, fragments de protéines ou structures non protéiques (glucides, glycolipides), manifestant ainsi leur propriété d'anticorps.

Un anticorps est dit monoclonal lorsqu'il a été produit, de façon industrielle, par une seule lignée de cellules, le clone.

Les ACM sont des anticorps reconnaissant un seul et même épitope ou détermi-

nant antigénique, car ils sont issus d'une seule lignée de plasmocytes provenant d'une seule cellule. Ils sont le produit d'une fusion entre un lymphocyte B et une cellule cancéreuse (myélome) appelée hybridome. Ils se distinguent des autres anticorps, produits techniquement, par deux grandes caractéristiques :

- leur mode de production : ils sont issus d'un seul et unique clone de cellules B ;
- leur spécificité : ils constituent une population homogène d'anticorps dirigés contre un seul épitope donné alors que les anticorps polyclonaux sont dirigés contre plusieurs épitopes de l'antigène.

Par ailleurs, ils sont d'une grande affinité pour l'antigène ciblé et il est possible d'obtenir une production massive et constante de ces anticorps.

La pureté des ACM autorise une utilisation à des fins diagnostiques (pour identifier *in vitro* précisément un antigène recherché) ou thérapeutiques, notamment et principalement jusqu'à présent dans les maladies auto-immunes et les cancers. Ce sont des protéines complexes, de volume important et, de ce fait, administrées par voie injectable.

Dans le traitement du cancer, leurs principes d'action peuvent être divers mais les font qualifier de "thérapies ciblées" car ils peuvent :

- être dirigés contre un facteur de croissance ou un récepteur de facteur de croissance ;
- mettre en jeu les défenses naturelles de l'organisme en "présentant" aux cellules tueuses les cellules tumorales à combattre et à détruire, jouant un rôle d'immunothérapie ;
- permettre de cibler des molécules cytotoxiques...

## ■ Historique

### 1. Les pionniers

C'est afin d'étudier en détail la structure des anticorps, que, dans les années

1970, deux chercheurs, Georges Köhler et César Milstein, ont l'idée d'hybrider deux lignées cellulaires de souris afin d'obtenir des clones produisant un seul type d'anticorps. Ils ont ainsi croisé des lymphocytes B (cellules produisant des anticorps, mais incapables de se reproduire) de souris avec des cellules immortelles provenant de myélome. En immunisant ensuite la souris par un antigène déterminé, ils ont pu induire une sécrétion d'anticorps, tous identiques contre cet antigène. Leur invention fut publiée dans la revue *Nature* et leur valut un prix Nobel de médecine en 1984. Si cette technique avait été développée initialement à des fins exclusives de recherche, elle se révéla rapidement utile comme outil diagnostique et thérapeutique.

Avant l'invention technique de Köhler et Milstein, pour créer des anticorps, il fallait injecter un antigène à une souris, voire à un cheval, puis isoler le sérum afin d'obtenir un sérum d'anticorps. Ces anticorps étaient polyclonaux puisqu'ils reconnaissaient tous les épitopes de l'antigène.

Par rapport aux premières sérothérapies, les ACM résolvaient donc plusieurs problèmes : stabilité et quantité de la production (ils sont disponibles indéfiniment une fois les hybridomes immortalisés) et spécificité antigène-anticorps. Par ailleurs, la production d'ACM nécessite moins d'animaux par rapport à celle des anticorps polyclonaux. Mais, les ACM ont aussi des limites comparativement aux anticorps polyclonaux sériques, car ces derniers peuvent être obtenus plus rapidement, à moindre coût et avec moins de compétences techniques. Ainsi, par exemple, les anticorps polyclonaux sont obtenus en 4 à 8 semaines, tandis que la production d'ACM peut prendre 3 à 6 mois.

Tout en restant techniquement complexe, il devint possible d'étendre cette technique de fabrication et d'envisager la production d'anticorps contre

presque tous les antigènes. Les applications diagnostiques furent assez rapides et très nombreuses : tests de grossesse, recherche d'anticorps ou d'antigènes, immunodétection (ELISA, RIA), imagerie (immunosciintigraphie). Des applications virent le jour dans de nombreux domaines de la recherche en biologie (étude des lignées cellulaires, étude des marqueurs des cellules non lymphocytaires, étude des cellules pathologiques, purification d'antigènes...) et par de nombreuses techniques (cytométrie en flux, Western Blot) et dans les tests d'immuno-hématologie.

### 2. Le défi thérapeutique conduisant à l'humanisation complète

Les premières applications thérapeutiques des ACM datent de 1981, avec le muromonab, utilisé dans le traitement des épisodes de rejet aigu en transplantation d'organes. Mais, ce traitement, produit par des hybridomes murins, avait une demi-vie courte et était fortement immunogène, d'où des effets indésirables et une perte d'efficacité par l'induction d'anticorps anti-molécule. L'utilisation de cet ACM ne pouvait donc s'envisager que sur une courte période pour la prévention des rejets aigus. Cette première expérience rendait compte d'une quasi-impossibilité d'envisager un traitement prolongé pour un cancer ou une maladie auto-immune.

Il devenait donc nécessaire d'humaniser les ACM, ce qui fut fait progressivement et en plusieurs étapes dans les 20 ans qui suivirent. Une première étape fut franchie lorsqu'il a été possible, dans les années 1980, d'utiliser le génie génétique pour obtenir des ACM recombinants, après clonage du gène de l'hybridome choisi dans des vecteurs d'expression eucaryotes. Cela a permis, d'une part, de faire produire l'anticorps par des cellules en culture plus prolifères et stables que les hybridomes, comme la lignée de hamster chinois CHO et, d'autre part, de manipuler la séquence génique par mutagenèse dirigée, de créer des banques

## I Revues générales

d'anticorps ayant des différences précises dans leur séquence d'acides aminés et de faire varier la spécificité des anticorps initialement obtenus. Il a été ainsi possible d'obtenir des anticorps chimériques homme-souris, en fusionnant l'ADN codant la partie constante des immunoglobulines humaines avec l'ADN codant la partie variable (reconnaissant et se liant à l'épitope) de l'immunoglobuline de souris. Puis, par greffe de régions complémentaires (*complementarity-determining region grafting*), ont pu être synthétisés des anticorps encore plus humains – et donc moins murins – dits anticorps humanisés, dans lesquels ne subsistaient plus que les parties hypervariables des immunoglobulines. Les techniques dites de transgénèse qui consistent à introduire, dans un organisme receveur, un gène provenant de n'importe quel organisme donneur, voire d'un gène artificiel, permirent au début des années 2000 d'obtenir des ACM complètement humains.

Depuis les années 1980, les progrès de la biologie moléculaire ont donc permis la production d'abord d'anticorps chimériques, puis d'anticorps humanisés et, enfin, d'anticorps totalement humains. Depuis, le développement et l'utilisation clinique de ces ACM ont connu un essor spectaculaire, notamment en thérapeutique.

### 3. Le nouveau défi

Si les ACM ont pu modifier le pronostic de certaines maladies auto-immunes, de maladies virales et de certains cancers, ils ont aussi comme particularité d'avoir un coût de développement élevé lié à la complexité de leur production. Les données exactes concernant le coût de développement de ces molécules ne sont pas connues avec précision et font l'objet d'une controverse, mais ce coût est réputé supérieur à celui d'un médicament issu de la recherche biochimique traditionnelle, engendrant donc un coût de commercialisation nettement supérieur. À titre indicatif, dans un article de

## POINTS FORTS

- Les anticorps monoclonaux sont des outils thérapeutiques simples dans leur principe (ils ciblent une molécule particulière et unique dans un métabolisme donné) mais complexes par leur mode de production.
- Afin de les identifier, ils font l'objet, pour leur dénomination commune internationale (DCI), d'une nomenclature précise qui a évolué au fil du temps et qui pourrait encore évoluer.
- Cette nomenclature repose sur 4 éléments: un suffixe (mab) indiquant qu'il s'agit d'un anticorps monoclonal, un sous-élément le précédant indiquant le degré d'humanisation de la molécule, un autre sous-élément le précédant encore indiquant l'aire thérapeutique d'utilisation (par exemple "ci" pour cardiovasculaire) et, enfin, un préfixe aléatoire différenciant les molécules d'un même groupe.
- Deux anticorps monoclonaux destinés à la prévention du risque d'événements cardiovasculaires, en utilisation chronique, pourraient être prochainement disponibles pour les cardiologues.

prospective financière évaluant en 2008 le prix moyen de mise à disposition (c'est-à-dire le prix de commercialisation et non le coût de production) de 15 ACM différents à titre diagnostique, il a été estimé que ce prix était en moyenne de 2 000 \$ le gramme, mais avec une valeur médiane de 8 000 \$ le gramme témoignant d'importants écarts de prix entre les molécules. Cet article indiquait également que la rentabilité, compte tenu de l'investissement nécessaire à la production, pouvait varier de façon très importante en fonction de la demande.

Initialement développés pour le traitement de maladies graves comme le cancer ou rares comme certaines maladies auto-immunes, les ACM ont été progressivement développés pour des maladies de forte prévalence, comme la dégénérescence maculaire liée à l'âge, dont on estime qu'elle toucherait 900 000 personnes en France, et/ou des traitements prolongés, comme celui des dyslipidémies. L'utilisation de ces molécules en thérapeutique crée un nouveau défi sociétal, à savoir celui du coût que peut supporter la solidarité nationale eu

égard au bénéfice apporté et aux autres options thérapeutiques disponibles.

### ■ Nomenclature

La nomenclature des produits pharmaceutiques repose sur l'attribution par l'OMS, depuis les années 1950, d'une dénomination dite commune internationale (DCI) unique à tous ces produits permettant que la molécule portant le principe actif ait le même nom dans tous les pays. L'équivalent anglais de la DCI est l'INN (*International Nonproprietary Names*)

Cette nomenclature est normalisée, c'est-à-dire qu'elle obéit à certaines règles devant permettre, à partir de certains suffixes et/ou syllabes spécifiques ou domaines attribués aux molécules, de savoir à quel groupe pharmacologique elle doivent être rattachées.

Au fur et à mesure du développement des ACM, la nomenclature a évolué et pourrait être encore modifiée. Les dernières règles ont été précisées dans le

document d'actualisation INN de 2014 de l'OMS, mais elles pourraient être encore révisées à la suite d'une réunion tenue à Genève en avril 2016 qui a contesté certains des déterminants.

La DCI d'un ACM doit comporter quatre domaines :

- d'abord un préfixe, dont le choix est aléatoire et qui n'est soumis qu'à deux contraintes : identifier et différencier une molécule par rapport à une autre et faire en sorte que son nom soit facilement prononçable (euphonique) ;
- puis deux sous-domaines : le premier, qui suit le préfixe, indiquant l'aire thérapeutique de la molécule, et le suivant qui indique le caractère plus ou moins humanisé de la molécule ;
- enfin, un suffixe indiquant qu'il s'agit d'un ACM.

Ainsi, une molécule faisant partie du groupe des anticorps monoclonaux aura une terminaison, un suffixe en "mab" (acronyme de *monoclonal antibody*). Le sous-domaine précédant le suffixe doit permettre de distinguer le caractère plus ou moins humanisé de l'ACM et il a ainsi été décidé que (**tableau I**) :

- les DCI des ACM murins (c'est-à-dire 100 % murins) se termineraient par "omab" (comme le tositumomab, l'ibritumomab) ;
- celles des ACM chimériques, murins-humains ou hommes-souris (c'est-à-dire 50 % murins et 50 % humains), se termineraient par "ximab" (comme le rituximab, le cetuximab et, en cardiologie, l'abciximab) ;
- celles des ACM humanisés (c'est-à-dire au moins 90 % humains) par "zumab"

| Domaine précédant le suffixe | Origine             |
|------------------------------|---------------------|
| mo-mab                       | ACM murins (souris) |
| xi-mab                       | ACM chimériques     |
| zu-mab                       | ACM humanisés       |
| mu-mab ou u-mab              | ACM humains         |

**Tableau I :** Nomenclature des anticorps monoclonaux permettant de distinguer le type de production de l'anticorps.

| Premier domaine imposé de la DCI | Cible                             |
|----------------------------------|-----------------------------------|
| ci-xx-mab                        | Cardiovasculaire (beva-ci-zu-mab) |
| li-xx-mab                        | Immunité (oma-li-zu-mab)          |
| ki-xx-mab                        | Interleukine                      |
| vi-xx-mab                        | Virus (pali-vi-zu-mab)            |
| tu-xx-mab                        | Tumeur (ri-tu-xi-mab)             |

**Tableau II :** Nomenclature des anticorps monoclonaux permettant de distinguer l'aire thérapeutique de l'anticorps.

(comme l'alemtuzumab, le trastuzumab, le bevacizumab et, en cardiologie, le bococizumab) ;

- et celles des ACM entièrement humanisés (c'est-à-dire 100 % humains) par "umab" ou "mumab" (comme l'ofatumumab et, en cardiologie, l'evolcumab et l'alirocumab).

Cette classification a été développée initialement pour différencier le degré d'humanisation des ACM, celui-ci étant supposé associé à l'immunogénicité des molécules produites. De fait, certains chercheurs ont remis en cause pour partie cette classification car il est apparu que l'immunogénicité était multifactorielle. Le déterminant de cette classification serait donc trop "simpliste" et pourrait laisser penser que certaines molécules ne sont pas immunogènes.

Le sous-domaine suivant le préfixe et précédant le deuxième sous-domaine est une syllabe spécifique qui doit permettre d'identifier la cible thérapeutique de l'ACM (**tableau II**). Ainsi, les syllabes "ba" désignent des molécules dévolues au traitement des maladies

bactériennes, "vi" celles dévolues aux maladies virales, "ki" des interleukines, "li" des immunomodulateurs, "tu" des traitements des tumeurs, "ci" (de "circulation") pour les maladies cardiovasculaires (comme dans l'abciximab)...

## ■ Les anti-PCSK9

Trois anti-PCSK9 ont un développement clinique ayant atteint des études de phase III de grande envergure : d'une part, le bococizumab qui, comme son nom l'indique, est un ACM ("mab") non complètement humanisé ("zu") et destiné au traitement des maladies cardiovasculaires ("ci") et, d'autre part, l'evolcumab et l'alirocumab (ACM 100 % humanisés). Pour ces deux molécules, le "ci" indiquant l'aire thérapeutique, conformément à une proposition de la nomenclature, a été remplacé par le seul "c" afin d'éviter des problèmes de prononciation.

Deux essais cliniques, SPIRE-2 et FOURIER, ont démontré que la PCSK9 était une cible thérapeutique justifiée puisque la modulation à la baisse de son action par un anti-PCSK9 permet de réduire le risque d'événements cardiovasculaires majeurs de façon significative par rapport au placebo.

Les différences principales apparues dans le développement de ces molécules concernent leur immunogénicité et les conséquences cliniques de celle-ci. Ainsi, le programme d'évaluation du bococizumab a démontré qu'en 1 an,

## I Revues générales

48 % des patients traités développent des anticorps anti-bococizumab et que l'effet de baisse du LDL s'atténue proportionnellement au taux de ces anticorps. De ce fait, le développement clinique du bococizumab a été définitivement arrêté en novembre 2016. Chez les patients sous alirocumab, 5 % développent des anticorps anti-alirocumab, mais cela n'a pas d'influence majeure sur la baisse du LDL. Enfin, il n'a pas été mis en évidence d'anticorps anti-evolocumab dans l'étude FOURIER.

### ■ En synthèse

Nul ne peut encore prédire quand les anti-PCSK9 seront disponibles en clinique ni à quelle condition. L'émergence de ce type de molécules dans le domaine de la cardiologie justifie que les cardiologues possèdent quelques notions de base sur ce que sont ces molécules, leur permettant de comprendre les étapes qui ont conduit au développement de ce nouveau mode de traitement dans le cadre de la prévention, donc au long

cours et pour un traitement potentiellement de masse.

---

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.

### Étude RELAX-AHF-2 : résultats négatifs

Novartis vient d'annoncer les résultats de l'étude internationale de phase III RELAX-AHF-2 chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque aiguë (ICA).

Il s'agit d'un essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo. L'étude a été conçue pour évaluer l'efficacité, la sécurité d'emploi et la tolérance de la séréxaline associée au traitement standard chez des patients atteints d'ICA. Cette étude, qui a inclus 6 600 patients, comportait deux critères de jugement principaux : la réduction du nombre de décès d'origine cardiovasculaire pendant une période de suivi de 180 jours et de la survenue d'une aggravation de l'insuffisance cardiaque à 5 jours.

La séréxaline est une forme recombinante de la relaxine-2, hormone humaine naturelle. Elle est présente chez l'homme et chez la femme, et on estime que les taux élevés observés chez la femme enceinte aideraient l'organisme à s'adapter à l'augmentation des besoins cardiovasculaires durant la grossesse.

L'étude RELAX-AHF-2 n'a pas atteint ses critères de jugement principaux.

J. N.

*D'après un communiqué de presse du laboratoire Novartis*

## Juridique

# Mort subite du sportif : mise en cause du médecin qui avait établi le certificat médical



**B.-X. CAILLAUX**  
DIJON.  
xc1@hotmail.fr

### Les faits

L'enfant M. est né à terme en 1995, non ranimé.

Parmi ses antécédents familiaux :

- un oncle a fait une mort subite à l'âge de 18 ans dans les années cinquante : pas d'autopsie ni d'enquête ;
- un cousin germain a fait un arrêt cardiaque récupéré à 18 ans : pose de défibrillateur, pas de diagnostic précis, pas d'enquête génétique.

M. est jeune sapeur-pompier depuis l'âge de 12 ans et a une visite médicale annuelle avec un questionnaire médical signé par lui-même et son père.

En janvier 2008, M. a un accident de ski avec PC (perte de connaissance), sans qu'il soit possible de déterminer si la PC est la cause ou la conséquence de cette chute (malaise ?). Il est hospitalisé en neurochirurgie où sont notés des épisodes d'ESV (extrasystoles ventri-

culaires) mais pas de TV (tachycardie ventriculaire). Le Holter effectué ne retrouve pas d'anomalie ni de trouble du rythme soutenu.

Du 3 au 28 mars 2008, M. est transféré en rééducation. On ne note aucune transmission de la notion de mort subite familiale dans la lettre de transfert, cependant cette notion était présente dans le dossier qui accompagnait le patient.

Le 22 mai 2008, une consultation de neurochirurgie est effectuée dans le cadre du suivi. Le médecin écrit dans sa lettre : *“Examen, scanner normal, il peut reprendre une vie normale y compris des activités sportives.”*

M. reprend donc une vie normale ainsi que ses activités de jeune pompier.

Une visite médicale est effectuée annuellement par le médecin capitaine sapeur-pompier avec un auto-questionnaire rempli et signé par le père de M. La dernière visite date du 20 juillet 2010.

En août 2010, M. fait une mort subite à vélo, non récupérée. L'autopsie est aspécifique. Il n'existe pas de signe de DVDA (dysplasie ventriculaire droite arythmogène) évident.

En septembre 2012, l'enquête génétique retrouve les gènes de la DVDA (*RYR2*) chez M., son père et ses cousins. Un traitement par bêtabloquant est proposé mais le père l'arrête au bout de quelques semaines en raison d'effets secondaires.

Les médecins sont mis en cause :

- pour ne pas avoir transmis la notion de mort subite dans la lettre de transfert de neurochirurgie au centre de rééducation ;
- pour ne pas avoir évoqué la possibilité d'une DVDA ni effectué d'enquête génétique devant la notion de mort subite familiale et pour n'avoir pas proposé de traitement bêtabloquant ;
- pour avoir délivré en 2008 un certificat d'aptitude à toutes les activités physiques.

### L'expertise

La DVDA avait été évoquée chez le cousin de M. mais n'avait pas été retenue, faute d'éléments. L'autopsie de M. était aspécifique (absence de signes évocateurs de DVDA). Dans le contexte de l'époque, il n'y avait pas d'indication d'enquête génétique ni de *screening* familial.

Dans les recommandations ESC (*European Society of Cardiology*), les éléments majeurs d'une suspicion de DVDA sont les anomalies ECG, un Holter montrant plus de 500 ESV/24 h, des anomalies à l'échographie. Aucun de ces éléments n'était présent.

Le certificat d'aptitude établi par le neurochirurgien ne spécifiait pas les activités sportives autorisées et il a été rédigé 30 mois avant le décès.

M. a été vu à trois reprises par le médecin des pompiers avec son père et, chaque fois, dans le questionnaire, il a été répondu “absence de malaise et de mort subite familiale”.

## Juridique

L'oubli de la notion de mort subite familiale dans la lettre de transmission du neurochirurgien au service de rééducation est fautif mais sa portée reste très mineure.

### La décision de la CCI

En septembre 2015 la CCI (Commission de conciliation et d'indemnisation) a énoncé les décisions suivantes :

- Aucun manquement n'est constaté dans la prise en charge des médecins hospitaliers.
- Le diagnostic de DVDA est difficile et n'a d'ailleurs pas été retrouvé à l'autopsie.
- Il y a un oubli fautif de la notion de mort subite dans la lettre de transfert mais sans conséquence : cette notion figurait dans le dossier transmis.
- Le diagnostic de DVDA aurait uniquement permis de proposer un traitement bêtabloquant à l'efficacité partielle (traitement qui a d'ailleurs été stoppé chez le père, pourtant porteur de la maladie).
- Le certificat du neurochirurgien ne mentionne pas les sports autorisés, mais il avait une valeur limitée dans le temps et largement dépassée au jour du décès (30 mois), étant observé qu'entre-temps des certificats d'aptitude des sapeurs-pompiers avaient été rédigés sans qu'aucune mention de la mort subite familiale ne soit inscrite dans la fiche de renseignements signée par le père de M.
- Aucun manquement dans la prise en charge ne peut être relevé.

#### En conclusion :

- Ne pas faire de visite de non-contre-indication à la légère.
- Faire signer le questionnaire de la SFMS (Société française de médecine de l'exercice et du sport) par le demandeur ou représentant légal ET le conserver précieusement.

### Prochains changements relatifs à la pratique d'un sport et au certificat médical

#### 1. Depuis le 1<sup>er</sup> septembre 2016

La fédération sportive peut exiger un renouvellement régulier du certificat médical au regard de la discipline, de l'âge du sportif et du rythme des compétitions. Jusqu'au 1<sup>er</sup> juillet 2017, le document doit être daté de moins de 1 an. Cette durée de 1 an s'apprécie au jour de la demande de licence ou de l'inscription à la compétition par le sportif.

Les adhérents sont informés par l'association sportive de l'intérêt de souscrire un contrat d'assurance de personnes qui couvre les dommages corporels auxquels ils sont exposés par leur pratique sportive.

Toute première délivrance d'une licence sportive requiert la production d'un certificat médical attestant que la personne ne présente pas de pathologie contre-indiquant la pratique de l'activité physique ou sportive.

#### 2. Disciplines sportives à risque nécessitant un examen médical poussé

- Disciplines exercées dans un environnement spécifique (alpinisme, plongée subaquatique, spéléologie).
- Disciplines pratiquées en compétition pour lesquelles le combat peut prendre fin notamment ou exclusivement lorsqu'à la suite d'un coup porté par l'un des adversaires, le sportif se trouve dans un état le rendant incapable de se défendre, pouvant aller jusqu'à l'inconscience (karaté, boxe).

● Disciplines avec utilisation d'armes à feu ou à air comprimé.

● Disciplines pratiquées en compétition avec utilisation de véhicules terrestres à moteur (hors modélisme automobile radioguidé, karting).

● Disciplines comportant l'utilisation d'un aéronef (hors aéromodélisme).

● Le rugby à XV, le rugby à XIII et le rugby à VII.

#### 3. En milieu scolaire

Le certificat médical n'est pas exigé pour le suivi des cours d'éducation physique et sportive. En revanche, un certificat médical d'inaptitude totale ou partielle est exigé pour tout élève dispensé d'un ou plusieurs cours.

#### 4. À compter du 1<sup>er</sup> juillet 2017

- Un seul certificat médical est requis pour plusieurs activités sportives.
- Le certificat de non-contre-indication au sport pourra être renouvelé tous les 3 ans en fonction de l'âge du sportif, des antécédents ou des facteurs de fragilité connus du sportif ainsi que des contraintes d'intensité de la pratique et de la discipline (décret à paraître).
- Le sportif doit toutefois compléter, entre chaque renouvellement triennal, un questionnaire de santé dont le contenu reste à fixer (questionnaire à paraître mais probablement proche du questionnaire actuel de la SFMS que l'on trouve sur Internet).
- Chaque rubrique du questionnaire doit donner lieu à une réponse négative. Dans le cas contraire, le sportif est dans l'obligation de produire un nouveau certificat médical attestant l'absence de contre-indication.
- L'accès aux activités sportives organisées par les fédérations scolaires sera permis dès lors que le jeune sera reconnu apte à la pratique en cours d'EPS.

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

Se connecter | S'inscrire gratuitement à la version en ligne

Twitter Facebook LinkedIn

Chercher...

## réalités

CARDIOLOGIQUES

réalités n° 327

ABONNEZ-VOUS et recevez la revue chez vous

FEUILLETER LA REVUE

ACCUEIL DOSSIERS ARTICLES FORMATION CONGRÈS PASSERELLES PATRIMOINE REVUE DE PRESSE

### Médicaments qui peuvent causer ou exacerber une insuffisance cardiaque

Par F. Delahaye

RECOMMANDATIONS ACC/AHA

### DOSSIER : FONCTION SYSTOLIQUE GAUCHE DAN...

SEPTUM FLUX D0 D5

Insuffisance mitrale et fonction ventriculaire gauche

FLUX D1

Ventricule gauche et polyvalvulopathies

Fonction systolique dans le rétrécissement valvulaire mitral

### BILLET DU MOIS



16 MAI 2017

#### Traitement du diabète de type 2 : la molécule ou la glycémie ?

"Malheureusement la nature n'a pas été assez gentille pour faire les choses aussi simples que nous aurions voulu qu'elle soient..."

13 MARS 2017  
2017 : une année décisive pour l'hypothèse cholestérol ?

7 FÉVRIER 2017  
À propos de l'albuminurie dans l'hypertension artérielle...

12 JANVIER 2017  
Festina lente

14 DÉCEMBRE 2016  
L'avenir va encore se faire attendre. À propos des stents résorbables.

### LES COURS de Réalités Cardiologiques

### ARCHIVES NUMEROS



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

ILS COMPTENT  
POUR MOI...



... JE COMPTE SUR LUI.

Nouveau

Cosimp<sup>®</sup>prel

Fumarate de

1<sup>re</sup> association fixe **BISOPROLOL PÉRINDOPRIL**

arginine

1 prise par  
jour

sécable



5 5

sécable



5 10



10 5



10 10

COSIMPREL<sup>®</sup> est indiqué en substitution dans le traitement de l'**hypertension artérielle** et/ou de la **maladie coronaire stable** (chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation), chez les patients adultes déjà contrôlés par perindopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies.

Dans l'hypertension artérielle, la mise en place de mesures hygiéno-diététiques est recommandée avant de débiter le traitement.

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