

Le dossier :
Prise en charge des valvulopathies
asymptomatiques

Le billet du mois de F. Diévert

Quelles endocardites infectieuses opérer en urgence ?

**Comment identifier et évaluer le patient
avec syndrome coronaire aigu à haut risque ?**



ILS COMPTENT
POUR MOI...



... JE COMPTE SUR LUI.

Nouveau

Cosimpriel®

Fumarate de

1^{re} association fixe **BISOPROLOL PÉRINDOPRIL**

arginine

1 prise par
jour

sécable



5 5

sécable



5 10



10 5



10 10

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

Billet du mois

Pourquoi y a-t-il moins de médicaments nouveaux en cardiologie ?

“On n’a pas à être sévère avec ce qui décline. On n’en veut pas aux vieux malades d’être vieux et malades, mais le moment venu, avec quel soulagement on s’en éloigne.”

~ Nicolas Bouvier, *L’Usage du monde*.



F. DIÉVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Il n’aura pas échappé aux cardiologues que de moins en moins de médicaments nouveaux apparaissent en médecine cardiovasculaire (CV), domaine comprenant aussi la médecine cérébrovasculaire. Pour le cardiologue, les reflets perceptibles de ce déclin peuvent être la diminution de la visite médicale dédiée, la diminution des invitations aux congrès (dont les causes ne sont pas que “réglementaires”) et la diminution du nombre, du volume et/ou de la périodicité des revues de cardiologie françaises. Ces reflets du bénéfice tiré du développement de nouveaux médicaments sont, en fait, connexes et modestes relativement aux vrais enjeux, car le réel bénéfice du développement de nouveaux médicaments est sociétal : avancée des connaissances, besoins thérapeutiques mieux satisfaits et création de valeur pour les entreprises et finalement pour l’ensemble de la société.

Un article récent paru dans une revue de pharmacologie analyse les raisons potentielles de cette diminution du développement des médicaments en cardiologie (*Clin Pharmacol Ther*, 2017 Apr 5. doi : 10.1002/cpt.691). Cet article, intitulé avec une certaine ironie “*Occlusion of the flow of new drugs for cardiovascular disease*”, a été rédigé par des membres du Boston Consulting Group (BSC), un cabinet international de conseil en stratégie. Il complète un article sur le même thème paru en 2015 dans une revue américaine de cardiologie dont le titre était plus interrogatif : “*Cardiovascular drug development: is it dead or just hibernating?*” (*JACC*, 2015;65:1567-1582). Cet article du *JACC* était un compte rendu d’une réunion de travail comprenant des chercheurs académiques, des représentants de l’industrie pharmaceutique et des agences gouvernementales et de régulation, dont l’objectif était d’analyser les raisons du déclin de la recherche pharmacologique cardiovasculaire afin de proposer des solutions pour y remédier.

Ce billet est librement inspiré et développé à partir des analyses fournies par ces deux articles et à partir de livres d’économie parus aux éditions Pearson, auxquels il emprunte quelques éléments. Il a en effet paru utile, dans l’économie de marché qui

Billet du mois

caractérise notre société, de ne pas éluder le problème fondamental sous-jacent à la problématique analysée. Cet article aura pour thème essentiel le médicament et non les dispositifs médicaux.

■ Constats

1. Ce sont des entreprises privées qui développent les médicaments innovants

Même en prenant en compte d'éventuels partenariats public-privé pouvant intervenir à une ou plusieurs de ses diverses étapes, le développement des médicaments innovants est principalement le fait d'entreprises du secteur privé dont l'action se positionne dans une économie de marché, qu'on le souhaite ou non, qu'on le veuille ou non. Ainsi, il est estimé que 40 à 80 % du financement des essais thérapeutiques sont dûs à l'industrie pharmaceutique, et ce dans les études où la source du financement est clairement identifiée. Il est d'ailleurs toujours ambigu de discriminer recherche privée et publique car cette dernière a, en réalité, un financement provenant d'une redistribution d'impôts et de taxes prélevés majoritairement sur le secteur privé.

Les objectifs des entreprises du secteur privé sont diversement appréciés selon les points de vue, et deux objectifs paraissent importants pour les économistes. Le premier est que ces objectifs doivent être en phase avec des objectifs sociétaux afin de garantir le succès et la pérennité des entreprises. Une entreprise doit répondre à une demande sociétale (même si parfois il est possible d'envisager qu'elle crée cette demande) et cette demande est celle du client. Dans le cas de l'industrie pharmaceutique, il y a deux principaux "clients", le sujet malade ou à risque de l'être et le payeur qui, par ailleurs, sont physiquement les mêmes, directement ou indirectement. Le sujet malade a un besoin, celui d'une guérison ou d'une amélio-

ration de son état, et il délègue directement au monde médical la mission de satisfaire ce besoin et indirectement à l'industrie pharmaceutique la mission de fournir les outils utiles au médecin. Le payeur a un besoin : que le coût de la santé soit solvable, c'est-à-dire que les dépenses induites ne mettent pas en péril la pérennité du financement de la demande de soins et, quand le payeur est une entreprise privée, que celle-ci demeure rentable. Si le citoyen, malade effectif ou potentiel, est aussi le payeur, c'est que la santé est financée par une ponction sur le revenu de ce citoyen et, chez les salariés, sur les moyens financiers de l'entreprise qui les paie.

Depuis 1776 et Adam Smith, les économistes analysant les fondements de l'économie de marché indiquent qu'un autre objectif essentiel de l'entreprise est de faire du profit et que ce mot, honni par beaucoup, n'est pas un "gros mot" mais l'essence même de notre économie de marché.

Actualisées, ces notions peuvent être formulées de la manière suivante : la fonction économique d'une entreprise est de produire, c'est-à-dire de combiner les différents facteurs de production (capital, travail, terre...) et de satisfaire le besoin d'un consommateur. Mais ce qui motive l'entreprise, ce n'est pas d'utiliser des techniques ultra-modernes ni d'induire un minimum de nuisances, ni d'apporter du bonheur, ni de donner du travail à ses salariés, ni même de répondre aux besoins des consommateurs. Sa motivation première, c'est de réaliser le plus de profit possible, compte tenu d'un état des besoins et de la technique donnés. Cette capacité de l'entreprise à faire du profit dépend de sa performance intrinsèque mais aussi du marché dans lequel elle intervient. Le profit a plusieurs objectifs, notamment celui de rémunérer le capital investi afin de pouvoir de nouveau investir pour intégrer le progrès technique et continuer à faire du profit...

2. Le développement des médicaments innovants en cardiologie est en diminution

Le développement et surtout l'approbation par les agences d'enregistrement (FDA aux États-Unis et EMA en Europe) de médicaments innovants dans le domaine cardiovasculaire est en diminution et est devenu très faible. Notamment par rapport à ce qu'il a été et surtout par rapport à la prévalence des maladies cardiovasculaires (CV).

Dans l'article du *JACC* de 2015, il a été estimé que le nombre de médicaments de cardiologie approuvés par la FDA aux États-Unis au cours de la décennie 2000-2009 était inférieur de 33 % à ce qu'il avait été lors de la décennie précédente. Dans un article paru dans le *New England Journal of Medicine* le 6 avril 2017, on peut constater qu'entre 2011 et 2015, la FDA a approuvé la commercialisation de 170 médicaments et l'EMA celle de 144 médicaments. Parmi ceux-ci, aux États-Unis, 25 (soit 14,7 %) et en Europe, 22 (soit 15,3 %) concernaient le groupe "cardiovasculaire, lipides et diabète". Ce chiffre comprend donc les médicaments de trois domaines associés dans un même groupe, dont l'un, le diabète, est porteur mais ne concerne pas directement la pratique des cardiologues. Par comparaison, 31,2 % aux États-Unis et 34,7 % en Europe des approbations nouvelles concernaient le cancer et 14,7 % aux États-Unis et 13,9 % en Europe les maladies infectieuses. Autres chiffres significatifs : 43,5 % et 25,0 % (respectivement aux États-Unis et en Europe) des nouvelles approbations, tous domaines thérapeutiques confondus, concernaient des maladies orphelines.

Dans leur analyse, les membres du BSC indiquent qu'actuellement seuls 6 % des nouveaux médicaments concernent directement les maladies CV alors que ce taux était de 13 % il y a 20 ans. Ils précisent en parallèle, concernant les États-Unis, que si 15 % des nouveaux enregistrements de médicaments

concernent le domaine CV (au sens large, c'est-à-dire associant les lipides et le diabète), les maladies CV sont responsables de 38 % des décès.

Partant de ces deux constats – c'est-à-dire l'objectif de l'entreprise de faire du profit et la diminution du développement des médicaments CV – on peut en déduire que c'est l'analyse que font les entrepreneurs et/ou financiers de l'industrie pharmaceutique de la rentabilité du domaine CV qui contribue à diminuer le développement de molécules dans ce domaine. C'est leur vision du monde actuel et à venir qui contribue donc à les faire penser que le domaine CV n'est plus une source de profit important.

Ainsi, il convient d'envisager les éléments qui peuvent influencer cette vision pour essayer de comprendre pourquoi le développement de nouveaux traitements en cardiologie diminue. C'est l'essence des deux articles pris en compte dans ce billet, même s'ils ne partent pas du même constat ou, tout au moins, n'en parlent pas.

La médecine CV n'est plus un marché dominant

Il y a 30 ans, environ 25 % du chiffre d'affaires de l'industrie pharmaceutique était généré par le domaine CV. Lors des 5 dernières années, d'après les membres du BSC, l'aire thérapeutique CV ne génère plus que 6 % du chiffre d'affaires de l'industrie pharmaceutique, comparativement aux 33 % représentés par la cancérologie et l'immunologie et aux 23 % représentés par les maladies infectieuses, notamment virales. Et tout indique que la tendance à la baisse concernant le domaine CV va se poursuivre. C'est ce qui résulte d'une analyse des produits en développement où ceux dévolus à la médecine CV ne représentent plus que 7 % des produits arrivés en phase III, les taux étant encore plus faibles pour les produits en phase I et II. Et cette tendance est encore plus accen-

tuée par le fait que la part dévolue au domaine CV dans la recherche publique aux États-Unis est aussi en diminution. Ainsi, l'article du *JACC* nous apprend qu'en 2013, sur un budget de 29,3 milliards de dollars octroyés à la recherche par l'équivalent américain du ministère de la Santé (le NIH), 4,8 milliards de dollars étaient alloués au cancer et 2,9 milliards "seulement" aux maladies CV, respiratoires et hématologiques.

Le secteur CV est donc probablement envisagé comme étant moins porteur, même si l'on est face à un effet du type "c'est le serpent qui se mord la queue", car en développant moins de produits dans un domaine, sa part relative diminue *ipso facto* et, si elle diminue, cela n'incite pas à développer de nouveaux médicaments...

Il est aussi notable que, dans les pays développés, la mortalité par maladie CV est en diminution constante depuis la fin des années 1960, alors qu'en contraste il est annoncé une épidémie de diabète. Ce constat peut donc conduire une entreprise à privilégier le développement de molécules pour des "marchés" en croissance annoncée plutôt que pour des marchés en décroissance apparente.

Les difficultés supposées des découvertes et avancées dans le domaine CV

Les maladies CV ayant représenté la principale cause de mortalité dans les pays développés dès la première moitié du xx^e siècle, elles ont fait l'objet précocement de nombreuses recherches conduisant à en comprendre pour partie la physiopathologie, à en identifier des cibles thérapeutiques et donc à développer assez précocement des traitements qui se sont avérés efficaces pour en diminuer le risque ou les complications. Le fait que les chercheurs veuillent comprendre et résoudre un problème et qu'une entreprise veuille exploiter un marché prometteur a contri-

bué à faire que ces deux acteurs agissent de concert. Pourquoi n'est-ce plus le cas aujourd'hui ?

Pour les auteurs du BSC, il est possible qu'en cardiologie, les principales cibles thérapeutiques des maladies CV aient déjà été identifiées, conduisant à un faible espoir de progrès incrémental par la poursuite de recherches dans ce domaine. À ce titre, les auteurs citent une source (*Pharmacogenomics Knowledge Base*) indiquant qu'en cardiologie/hématologie il semble y avoir 17 principales grandes voies sur lesquelles il est possible d'agir alors qu'en oncologie ce chiffre est deux fois plus grand. Comme exemple d'un tel raisonnement, il est possible de considérer que, si nous disposons de nombreux antihypertenseurs, plusieurs n'ont été développés que dans l'exploitation d'une seule voie thérapeutique : le système rénine-angiotensine-aldostérone. C'est ainsi le cas des IEC, des ARA2, des antirénines, des antialdostérones, voire pour partie de la néprilysine. Ces molécules n'étaient pas des innovations dites de rupture, la vraie innovation étant d'avoir compris que la modulation du système rénine-angiotensine était une voie thérapeutique potentielle.

Ainsi, de façon complémentaire pour illustrer le contraste entre deux domaines thérapeutiques, les auteurs du BSC indiquent que les 10 plus grands développements conduits par l'industrie pharmaceutique depuis les années 1990 en cardiologie sont dévolus à 4 voies cibles (HMG CoA, système rénine-angiotensine, canaux calciques et PCSK9) alors qu'en cancérologie, les 10 plus grands développements sont dévolus à 9 voies cibles (GPR68/Ikaros, mort cellulaire programmée, TKI [Btk], CD20, facteur de croissance endothélial vasculaire, HER2, CD38, récepteur androgénique et CDK-4/6).

Les auteurs du *JACC* indiquent pour leur part, sans toutefois citer d'exemple précis, que les recherches en génétique

I Billet du mois

ont identifié de nouvelles voies cibles en cardiologie, mais que ces avancées n'ont pas stimulé le développement de molécules agissant sur ces voies. Ils précisent aussi la difficulté d'une intervention de nature génétique en cardiologie car les maladies de ce domaine sont polygéniques et l'interaction avec le milieu est très forte, rendant difficile l'exploitation thérapeutique d'une cible génétique. Ce constat peut donc faire envisager qu'il existe une vision conduisant à penser qu'il est devenu difficile d'aboutir à des innovations créatrices de valeur en thérapeutique cardiologique.

Les difficultés supposées du développement clinique dans le domaine CV

Les maladies CV sont à la fois fréquentes et chroniques. De ce fait, il est apparu nécessaire que le développement clinique des médicaments dans ce domaine fournisse des garanties d'efficacité et de sécurité à long terme. Cela a conduit à passer les molécules en développement au crible des essais thérapeutiques contrôlés (qui doivent être de forte puissance et prolongés) puis, depuis plusieurs années, au crible des études prolongées post-commercialisation.

L'analyse des essais cliniques selon les aires thérapeutiques a montré que c'est en cardiologie que le nombre moyen de patients par étude est le plus élevé (en moyenne 530 sujets par essai, comparativement à 421 dans les maladies respiratoires, 410 dans les maladies infectieuses, 204 dans les maladies métaboliques... et 84 en cancérologie) et que la durée moyenne d'une étude est la plus longue (soit en valeur médiane 24 semaines, comparativement à 18,5 semaines en cancérologie, 16 semaines en neurologie et 5 semaines pour les maladies infectieuses).

Une autre analyse rend compte de la complexité d'un essai clinique en cardiologie : ainsi, en 2012, un essai cli-

nique conduit en cardiologie évaluait en moyenne 13 critères, avait un cahier de suivi de 169 pages par patient et justifiait qu'un patient enrôlé se soumette à 11 contrôles dans un délai de 175 jours.

Le coût de développement a donc augmenté au prorata des exigences des essais cliniques et quelques échecs retentissants ont potentiellement contribué à éloigner l'industrie pharmaceutique de cette aire thérapeutique. Ainsi, les anti-GPIIB/IIIa actifs par voie orale avaient fait l'objet d'un très vaste programme de développement de phase III, qui avait coûté plusieurs centaines de millions de dollars, et toutes les études de ce programme ont été des échecs. De même, le développement du torcetrapib, conduisant à démontrer sa nocivité, aurait coûté plus de 800 millions de dollars à l'entreprise l'ayant financé...

Cependant, si ces exemples sont illustratifs et peuvent marquer les esprits, l'analyse des coûts de développement des médicaments selon les aires thérapeutiques montre qu'en cardiologie, ce coût est loin d'être le plus élevé : s'il est effectivement plus élevé en cardiologie que dans les domaines du sida et de quelques maladies infectieuses, il est plus faible que pour les maladies respiratoires, le cancer, les maladies neurologiques, musculo-squelettiques et hématologiques. Cette analyse ne prend toutefois pas en compte un autre facteur du coût du médicament : les maladies CV et leur prévention étant du domaine des soins primaires, la promotion des médicaments CV justifie de disposer d'importantes forces de vente qui augmentent le coût de mise à disposition des molécules.

Elle ne prend pas en compte non plus une notion importante concernant l'objectif de profit poursuivi par une entreprise : le retour sur investissement. Or, comme le montrent les investissements réalisés par les fonds de placement, les analystes financiers estiment que le retour sur investissement est plus important dans certains domaines (cancer, mala-

dies orphelines) que dans le domaine des maladies CV. Ainsi, développer un médicament pour une maladie orpheline qui ne concerne qu'un faible nombre de patients expose à moins d'échecs (les critères d'entrée sur le marché étant moins exigeants) que de développer un médicament pour une maladie de forte prévalence.

Ce constat fait envisager que, dans une analyse du marché, l'entreprise ou le financier évalue les retours sur investissement des différentes aires thérapeutiques, et oriente ses choix vers les domaines où ils sont plus prometteurs et/ou mieux garantis. Reste à analyser les éléments qui créent des différences de retour sur investissement entre les diverses aires thérapeutiques pour diminuer les écarts au profit de l'aire cardiovasculaire. C'est ce que propose implicitement l'article du *JACC* de 2015.

Le biais d'oubli de la fréquence de base

Les membres du BSC constatent que les maladies CV ne semblent plus des sujets prioritaires, tant pour les patients que pour certaines autorités, et émettent l'hypothèse que cela est une conséquence d'une moindre mise en avant de ces maladies dans la sphère médiatique. Nous serions donc en présence d'un biais cognitif appelé biais d'exposition : plus on parle d'un phénomène, plus on y pense, même si en réalité il est rare. Ce biais est corrélé à un autre biais cognitif, le biais d'oubli de la fréquence de base. Ainsi, par exemple, si certaines maladies émergentes ont pu occuper la sphère médiatique en quasi-continu pendant des semaines (grippe aviaire, maladie de la vache folle...), elles n'ont, en France, provoqué aucun décès, juste une peur et une croyance en leur dangerosité. En contraste, les accidents de la route sont encore la cause de 3 800 décès par an (soit plus de 10 décès par jour), et ce problème n'est évoqué le plus souvent qu'à travers les contraintes des limita-

tions de vitesse... sans parler du tabac, responsable de plus de 70 000 décès par an, soit presque 200 décès par jour, qui affleure souvent l'actualité lorsque des buralistes manifestent leur mécontentement face à des mesures qui vont diminuer leur profit.

Plusieurs études, qui diffèrent par leur approche, ont montré à quel point l'importance des maladies CV est mal perçue. Par exemple, dans une étude conduite chez les sujets de plus de 50 ans auxquels il était demandé "Quelles sont les maladies que vous craignez le plus, parmi 8 maladies définies?", la réponse a été la maladie d'Alzheimer dans 39 % des cas, le cancer dans 30 % des cas et les maladies cardiovasculaires dans... seulement 2 % des cas. Dans une étude conduite aux États-Unis, dans laquelle il était demandé à des adultes "Quelles sont les principales causes de décès aux États-Unis?", les parts de la mortalité par cancer et par sida étaient nettement surestimées et celles de la mortalité par maladie CV, maladie respiratoire chronique, grippe, pneumopathies et maladies rénales nettement sous-estimées. Plusieurs enquêtes ont montré que les femmes craignent plus de décéder d'un cancer du sein que d'une maladie CV, or, en 2008, en France, 19 211 femmes sont décédées d'un AVC, 16 464 d'un infarctus du myocarde et 11 781 d'un cancer du sein : une femme a donc trois fois plus de probabilités de décéder d'une maladie cardiovasculaire que d'un cancer du sein.

Cette mauvaise estimation des parts relatives de mortalité et/ou de morbidité est aussi reflétée par l'analyse des dons privés ou d'entreprises aux programmes de recherche et aux associations de charité concernant des maladies définies. Ainsi, en 2011, en faisant le rapport de ce qui a été donné pour une maladie spécifique par rapport au nombre de décès dont elle est la cause aux États-Unis, il a été possible d'établir qu'il a été donné 49 dollars par décès par bronchite chronique, 91 dollars par décès CV, 1 822 dollars par décès par le sida, 3 344 dollars par décès

pour une maladie neurologique motrice, 6 232 dollars par décès par cancer du sein et 6 942 dollars par décès par cancer de la prostate. Soit une différence allant de 1 à plus de 100 avec un écart qui n'est pas corrélé au poids réel des maladies.

Il est probable que l'appréciation non adaptée à la réalité des parts relatives de décès dans une population soit en rapport avec des critères plus émotionnels que rationnels : une maladie pour laquelle il existe des mesures préventives est moins perçue comme dangereuse ou fréquente (or, les maladies CV sont mieux perçues comme étant potentiellement évitables que le cancer), une maladie survenant lentement et progressivement et à un âge plus tardif est moins perceptible qu'une maladie abrupte chez un sujet jeune, une maladie dont le pronostic est jugé très rapidement néfaste et dégradante sans traitement (sida, cancer) est jugée plus dangereuse... De ce fait, il est possible qu'un des problèmes concernant la banalisation mentale du poids des maladies CV soit relatif aux modalités de perception du risque, perception qui échappe à une analyse rationnelle.

Quoi qu'il en soit, la perception inadaptée du poids des maladies CV conduisant à médiatiser d'autres maladies peut rendre compte que les agences de régulation portent un regard différent sur les traitements visant les aires thérapeutiques médiatisées par rapport aux aires thérapeutiques banalisées. Les exemples du remboursement prématuré de certains traitements du sida et du remboursement de "traitements" pourtant jugés inefficaces de la maladie d'Alzheimer peuvent rendre compte de ces travers. Pour appuyer la valeur de leur hypothèse, les auteurs du BSC citent par ailleurs une analyse publiée en 2015 comparant les durées entre le dépôt d'un dossier d'enregistrement à la FDA entre 1987 et 2014 et l'approbation de la molécule soumise dans 13 aires thérapeutiques différentes. Dans ce travail, les traitements de cardiologie sont en 11^e position en termes de délai,

c'est-à-dire que leur délai entre le dépôt de dossier et l'approbation est parmi les plus longs qui soient.

De façon complémentaire, l'analyse de 28 traitements concernant ce que la FDA a nommé des avancées majeures a montré que 54 % de celles-ci concernaient la cancérologie, 21 % les maladies infectieuses... et 0 % la cardiologie.

Ce constat fait envisager que des éléments non rationnels altèrent la vision de ce que devraient être les enjeux sociétaux. La prise en compte d'éléments non rationnels est à l'origine d'un mode d'analyse dénommé "finance comportementale" où un des critères importants à prendre en compte est le comportement des acteurs, notamment dans sa composante irrationnelle.

■ Synthèse

Les événements cliniques et la mortalité imputables aux maladies cardiovasculaires sont en décroissance depuis la fin des années 1960 dans les pays développés, pays solvables en termes de marché de la santé. Elles restent néanmoins fortement prévalentes et représentent encore, selon les pays, la 1^{re} ou la 2^e cause de mortalité. Toutefois, il semble que le domaine cardiovasculaire soit vu comme celui des succès du passé et son influence sur les coûts de la santé et sur la qualité de vie sont maintenant minimisés, laissant la place dans les esprits à des maladies moins fréquentes mais plus médiatisées et/ou médiatiques créant ainsi un défaut de perception des enjeux sociétaux que représentent encore les maladies cardiovasculaires.

Cette vision alimenterait des choix de développement et d'accès au marché permettant de plus grands retours sur investissement dans certaines aires thérapeutiques. C'est d'ailleurs une des assertions de l'article du JACC : la viabilité commerciale d'un médicament est

I Billet du mois

l'élément le plus important pour qu'une entreprise envisage son développement.

Face à ce constat et à ces analyses, quelles sont les solutions envisagées par les auteurs des deux articles pris en compte ? Afin que puissent continuer à être développés des médicaments en cardiologie, ces auteurs font plusieurs propositions qui, implicitement, tendent à améliorer les possibilités de retour sur investissement des développeurs de médicaments. Ces propositions rapportées dans leur esprit ci-après n'engagent que leurs auteurs.

Ainsi, il est proposé une réforme des essais thérapeutiques contrôlés afin de les simplifier pour en réduire le coût. Cela peut être envisagé en évaluant prioritairement les éléments nécessaires à l'enregistrement, dans un partenariat conduit en amont de la recherche clinique avec les agences d'enregistrement. Cela peut être fait en effectuant rapidement un essai clinique pivot, pragmatique et de phase III, plutôt qu'en évaluant divers critères intermédiaires de peu d'utilité pratique. En d'autres termes, il faudrait accepter de perdre de l'information scientifique afin de ne pas risquer de perdre le développement de futurs médicaments.

Il est aussi proposé que les investissements des agences de santé soient pour partie réorientés depuis la recherche fondamentale vers la recherche cli-

nique. Mais en parallèle, il est proposé de développer une recherche biopharmaceutique innovante permettant d'individualiser de nouvelles cibles génétiques et/ou de nouveaux biomarqueurs. En la matière, les auteurs citent le cas du développement de la resynchronisation cardiaque : en ayant inclus d'emblée des patients ayant des QRS larges (l'électrocardiogramme étant ici le biomarqueur prédéfini), il a été possible de valider le bienfondé de la technique, alors qu'un développement de cette technique dans l'insuffisance cardiaque tout-venant aurait probablement conduit à un échec. La recherche de biomarqueurs pertinents devrait donc permettre d'identifier les cibles thérapeutiques les mieux adaptées pour garantir le succès d'une évaluation thérapeutique.

De plus, les partenariats entre les différents acteurs du domaine (chercheurs académiques, industrie, agences de régulation, agences pourvoyeuses de fonds de recherche, praticiens de terrain et patients) devraient être développés et renforcés.

Les auteurs du BSC souhaitent qu'il puisse y avoir une éducation constante et pertinente du public pour lui rappeler les parts relatives des causes de décès en population et ils rappellent que la prévalence des maladies CV reste élevée. Développer des traitements dans ce domaine serait donc une source de création de valeur pour toute société.

La diminution du développement de médicaments en cardiologie est un problème que l'on peut regretter et dénoncer, en utilisant notamment des arguments pseudo-moraux, voire populistes. Un changement du système économique n'étant pas à l'ordre du jour, un organisme régulateur n'ayant qu'un pouvoir modéré sur les orientations d'une entreprise, de telles attitudes sont stériles et contre-productives. Nul doute qu'une analyse qui peut être jugée froide mais lucide des problèmes en cause pourrait permettre d'envisager des solutions où les intérêts sociétaux et financiers réciproques seraient satisfaits. Les deux articles ayant servi de support à cet article – qui a été étendu au-delà des seules considérations académiques – ont le mérite de tenter d'analyser les causes de la diminution du développement des médicaments en cardiologie. En émettant des hypothèses et en cherchant les éléments qui peuvent les valider, ils proposent des solutions potentielles. Reste à développer les moyens et motivations de passer à l'acte pour les principaux acteurs concernés.

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

COMITÉ D'HONNEUR

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

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J. Amar, Pr P. Amarenco, Pr M.C. Aumont, Pr J.P. Bassand, Pr J.P. Becquemin, Pr A. Benetos, Pr A. Berdeaux, Pr J. Blacher, Pr J.J. Blanc, Pr O. Blétry, Pr M.G. Bousser, Pr E. Bruckert, Pr B. Chamontin, Pr B. Charbonnel, Pr A. Cohen, Pr S. Consoli, Pr Y. Cottin, Pr J.C. Daubert, Pr J. de Leiris, Pr 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. Gilibert, Pr X. Girerd, Pr P. Guéret, Pr P.J. Guillausseau, Pr A. Hagège, Pr T. Hannedouche, Pr O. Hanon, Pr L. Hittinger, Pr B. Iung, Pr Y. Juillière, Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche, Pr A. Leenhardt, Pr J.Y. Le Heuzey, Pr D. Loisançe, Pr J. Machecourt, Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer, Dr J.P. Monassier, Pr J.J. Mourad, Pr G. Montalescot, Pr A. Pavie, Pr R. Roudaut, Pr D. Sidi, Pr M. Slama, Pr G. Slama, Pr J.L. Schlienger, Pr G. Steg, Pr D. Thomas, Pr C. Tribouilloy, Pr P. Valensi, Pr E. Van Belle

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr B. Brembilla-Perrot, Dr J. Chapman, Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dacher, Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Dr F. Diévert, Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana, Dr L. Fermont, Dr J.M. Foult, Dr D. Himbert, Pr Ph. Hoang The Dan, Pr P. Jourdain, Dr J.M. Juliard, Dr D. Karila-Cohen, Pr J.P. Laissy, Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart, Dr D. Marcadet, Dr P.L. Massoure, Pr J.L. Monin, Dr M.C. Morice, Pr A. Pathak, Dr J.F. Paul, Dr D. Payen, Dr O. Paziàud, 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^e trimestre 2017

BILLET DU MOIS

- 3 Pourquoi y a-t-il moins de médicaments nouveaux en cardiologie ?**
F. Diévert

LE DOSSIER

Prise en charge des valvulopathies asymptomatiques

- 10 En pratique, on retiendra**

- 11 Éditorial : Valvulopathies asymptomatiques : importance de la Heart Valve Team**
J.-L. Monin

- 13 Prise en charge d'un rétrécissement aortique asymptomatique**
D. Messika-Zeitoun, D. Arangalage, T. Mathieu, C. Kerneis, I. Codogno, C. Goublaire, C. Cimadevilla, V. Nguyen

- 19 Insuffisance aortique asymptomatique et anévrisme de l'aorte ascendante**
J. Ternacle

- 25 Quand opérer une insuffisance mitrale organique asymptomatique ?**
C. Tribouilloy



REVUES GÉNÉRALES

- 33 Quelles endocardites infectieuses opérer en urgence ?**
F. Delahaye
- 37 Comment identifier et évaluer le patient avec syndrome coronaire aigu à haut risque ?**
G. Lemesle, F. Vincent, G. Schurtz

Un bulletin d'abonnement
est en page 32.

Image de couverture :
©WeStudio@Shutterstock.com

Le dossier – Prise en charge des valvulopathies asymptomatiques

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Prise en charge d'un rétrécissement aortique asymptomatique

- Chez les patients présentant une sténose aortique serrée asymptomatique, l'indication chirurgicale est débattue et le risque spontané de la maladie (mort subite ou dysfonction ventriculaire gauche irréversible) doit être mis en balance avec le risque de la chirurgie et des complications prothétiques.
- Une chirurgie "prophylactique" peut être envisagée chez les patients relativement jeunes et en l'absence de comorbidités dans certains sous-groupes à haut risque d'évolution défavorable.
- Une évaluation à l'effort est indispensable au préalable pour s'assurer du caractère réellement asymptomatique de la sténose aortique.
- Le paramètre le plus robuste est le degré de sévérité de la sténose aortique et une chirurgie prophylactique peut être discutée chez les patients présentant une sténose hyperserrée définie par un pic de vitesse supérieur à 5,5 m/s.

Insuffisance aortique asymptomatique et anévrisme de l'aorte ascendante

- L'insuffisance aortique sévère asymptomatique est de bon pronostic.
- Un suivi régulier est indispensable afin de ne pas retarder la chirurgie.
- L'ETT permet une étude complète de l'aorte ascendante mais le recours à l'imagerie en coupes est indispensable en cas de mauvaise visualisation ou d'anomalie.
- Le dépistage de l'anévrisme de l'aorte ascendante chez les apparentés du premier degré est recommandé dans les formes génétiques.
- L'indication de remplacement de l'aorte ascendante dépend de son diamètre et de la pathologie sous-jacente.

Quand opérer une insuffisance mitrale organique asymptomatique ?

- Chez les patients asymptomatiques atteints d'une insuffisance mitrale primaire sévère, des facteurs pronostiques cliniques, échocardiographiques et biologiques ont été mis en évidence ces dernières années, permettant une meilleure stratification du risque.
- La chirurgie chez ces patients initialement asymptomatiques doit être rapidement envisagée, dès l'apparition d'une dyspnée d'effort, d'une fibrillation atriale, d'une diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche (< 60 %), d'une augmentation du diamètre télésystolique (> 40 mm), d'une élévation des pressions pulmonaires (PAPs de repos > 50 mmHg).
- Une dilatation de l'oreillette gauche (> 60 mL/m²) ou une HTAP d'effort (PAPs > 60 mmHg), un *strain* global longitudinal qui devient < -18 %, sont des éléments additionnels qui peuvent "pousser" à la chirurgie.
- De plus en plus d'équipes défendent une stratégie chirurgicale précoce pour l'insuffisance mitrale primaire sévère par prolapsus valvulaire, avant l'apparition des facteurs classiques de mauvais pronostic, à condition qu'une chirurgie réparatrice soit quasi certaine et que le risque opératoire soit très faible.

Le dossier – Prise en charge des valvulopathies asymptomatiques

Éditorial

Valvulopathies asymptomatiques : importance de la Heart Valve Team



J.-L. MONIN

Institut des Maladies valvulaires,
Institut Mutualiste Montsouris, PARIS.

La prise en charge des patients asymptomatiques ayant une valvulopathie sévère reste problématique, compte tenu de l'absence d'étude randomisée dans ce domaine et de recommandations internationales basées majoritairement sur des études observationnelles et des consensus d'experts [1, 2]. Néanmoins, une tendance générale se dessine en faveur d'interventions plus précoces, sans attendre l'apparition de symptômes avérés ou d'une dysfonction ventriculaire gauche, qui demeurent les seules indications opératoires formelles (classe I) actuellement [1, 2].

Les trois principales valvulopathies du cœur gauche rencontrées en Europe occidentale seront traitées dans ce dossier. Le rétrécissement aortique calcifié (RAC) est aujourd'hui la valvulopathie native numéro 1, touchant 3 à 4 % de la population générale après 75 ans, dont la moitié des cas sont asymptomatiques. **David Messika-Zeitoun** insiste à juste titre sur l'intérêt de l'ECG d'effort en cas de RAC sévère chez un patient qui se déclare asymptomatique, afin de dépister les faux asymptomatiques et de quantifier l'augmentation de pression artérielle à l'effort, paramètre fiable de tolérance hémodynamique. Il est actuellement admis qu'en cas de RAC critique, défini par un pic de vitesse transvalvulaire > 5,5 m/s pour les Européens, voire > 5 m/s pour les Américains, le risque d'événements cardiaques indésirables à moyen terme est élevé. Les recommandations sont donc en faveur d'un remplacement valvulaire aortique (chirurgical) précoce en cas de RAC critique, pourvu que le risque opératoire soit très faible [1, 2]. Quelques études randomisées sur ce sujet sont actuellement en cours, dont l'essai multicentrique français ESTIMATE (<https://clinicaltrials.gov/>) dont le but est de démontrer le bénéfice de la chirurgie précoce en cas de RAC asymptomatique sévère à haut risque d'événements cardiaques indésirables et faible risque opératoire.

Concernant l'insuffisance aortique (IAo), **Julien Ternacle** nous rappelle que l'échographie transthoracique reste la technique de première intention pour la quantification de l'IAo, l'évaluation du retentissement ventriculaire gauche (VG) et le dépistage des anévrismes de l'aorte initiale fréquemment associés. En cas d'échogénicité insuffisante, l'IRM cardiaque est la méthode de référence pour le calcul des volumes et de la fraction d'éjection VG, permettant également un calcul fiable

Le dossier – Prise en charge des valvulopathies asymptomatiques

de la fraction de régurgitation aortique et des mesures précises des diamètres sur les différents segments de l'aorte thoracique. Il est également rappelé que les recommandations actuelles sont basées sur des mesures échographiques en mode TM publiées il y a plus de 20 ans ; les études sur la valeur pronostique des volumes VG en échographie 2D/3D ou en IRM cardiaque restent à faire.

Pour finir, **Christophe Tribouilloy** dresse un panorama complet de l'insuffisance mitrale (IM) primaire asymptomatique. Les enjeux sont peut-être encore plus importants dans l'IM, compte tenu du caractère insidieux et irréversible de la dysfonction systolique VG en cas d'IM asymptomatique sévère, à cause d'une postcharge VG allégée, à la différence des valvulopathies aortiques. Une fois de plus, l'ECG d'effort doit être largement prescrit afin de vérifier l'absence de symptôme et la bonne tolérance hémodynamique à l'effort. Comme pour les valvulopathies aortiques, la valeur ajoutée de l'échographie d'effort

en cas d'IM primaire asymptomatique reste à démontrer de manière large, en raison de l'effectif limité et des résultats discutables des études actuellement disponibles. Malgré l'absence d'étude randomisée, les données actuelles sont largement en faveur d'une chirurgie précoce en cas d'IM sévère asymptomatique par prolapsus, bien entendu à condition qu'une plastie mitrale soit réalisable avec un fort taux de succès anticipé (> 90 %) et que le risque opératoire soit très faible (< 1 %) [1].

Globalement, la prise en charge des patients valvulaires asymptomatiques reste complexe et justifie pleinement le développement de groupes hospitaliers médico-chirurgicaux experts en maladies valvulaires (*Heart Valve Team*) [1,2]. La *Heart Valve Team* comporte des cardiologues cliniciens, des cathétériseurs, des échographistes, des radiologues, des chirurgiens, des anesthésistes et des gériatres, ainsi que toute autre spécialité requise pour un patient donné. Seuls de tels groupes d'experts structurés peuvent

mener à bien les missions d'auto-évaluation du centre, la participation aux registres nationaux et internationaux et la publication des résultats d'études dans des revues scientifiques internationales. La prise en charge optimale des patients valvulaires et l'évolution de nos pratiques basée sur des données scientifiques solides sont à ce prix.

BIBLIOGRAPHIE

1. NISHIMURA RA, OTTO CM, BONOW RO *et al.* 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2014;63:e57-185.
2. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), VAHANIAN A, ALFIERI O, ANDREOTTI F *et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*, 2012;33:2451-2496.

Le dossier – Prise en charge des valvulopathies asymptomatiques

Prise en charge d'un rétrécissement aortique asymptomatique

RÉSUMÉ : Si la prise en charge des patients symptomatiques fait l'objet de peu de discussion (indication chirurgicale de classe I), celle des patients asymptomatiques est controversée et met en balance le risque de mort subite et de détérioration irréversible de la fonction myocardique avec celui de la chirurgie et des complications prothétiques. L'identification de sous-groupes à haut risque d'événement pouvant bénéficier d'une chirurgie prophylactique est donc essentielle. Celle-ci ne semble logique que chez les patients relativement jeunes, sans comorbidités et donc à faible risque chirurgical. En premier lieu, il convient de s'assurer du caractère réellement asymptomatique des patients par un test d'effort. Le paramètre pronostique principal semble le degré de sévérité de la sténose aortique (SA). Les paramètres de seconde intention nécessitant plus ample validation sont le *strain* ECG, le remodelage ventriculaire gauche, l'évolutivité de la SA, la fibrose myocardique en IRM, la troponine-us (ultrasensible) et le degré de calcification valvulaire mesuré en scanner. Le *strain* longitudinal en échographie transthoracique et le BNP nous paraissent plus discutables.



D. MESSIKA-ZEITOUN, D. ARANGALAGE, T. MATHIEU, C. KERNEIS, I. CODOGNO, C. GOUBLAIRE, C. CIMADEVILLA, V. NGUYEN

Service de Cardiologie et INSERM U1148, Hôpital Bichat, PARIS.

La sténose aortique (SA) est la valvulopathie la plus fréquemment rencontrée dans nos pays développés et constitue un enjeu de santé publique. Sa physiopathologie reste largement incomprise et il n'existe à ce jour aucun traitement médical permettant de ralentir la progression de la maladie ou de la faire régresser. Le seul traitement curatif est le remplacement valvulaire aortique (chirurgical ou par cathétérisme) lorsque la sténose aortique devient critique.

La prise en charge des patients symptomatiques fait l'objet de peu de discussions et la chirurgie doit être considérée chez tous les patients présentant une SA serrée symptomatique ou responsable d'une altération de la fonction systolique du ventricule gauche (recommandation de classe I). La prise en charge des patients présentant une SA serrée asymptomatique est controversée et il convient de mettre en balance le risque spontané de la maladie (principalement

mort subite et dysfonction ventriculaire gauche irréversible) avec le risque de la chirurgie (2 à 3 % en cas de remplacement valvulaire isolé en l'absence de comorbidités) et des complications prothétiques. Il est donc crucial d'identifier des sous-groupes de patients à risque d'évolution péjorative chez lesquels une chirurgie prophylactique pourra être envisagée. Il est important de préciser que le terrain joue un rôle crucial et qu'une chirurgie prophylactique sera d'autant moins justifiée que les patients sont âgés et présentent des comorbidités associées. Nous présentons dans cet article les principaux éléments pouvant faire pencher la balance dans un sens ou dans l'autre.

Évaluation échocardiographique

L'évaluation échocardiographique de la sévérité de la SA repose sur la mesure du gradient moyen (GM), du pic de

Le dossier – Prise en charge des valvulopathies asymptomatiques

vitesse (PV) et du calcul de la surface valvulaire aortique (SVA). La SA est dite sévère lorsque le GM est > 40 mmHg, le PV > 4 m/s et la SVA < 1 cm². Ces paramètres doivent idéalement être concordants mais il est maintenant établi qu'ils peuvent être discordants chez 20 à 30 % des patients. Il importe en premier lieu d'éliminer une erreur de mesure (mesure du diamètre de la chambre de chasse en mode zoom au niveau de l'insertion des feuillets, ITV [intégrale temps-vitesse] sous-aortique en prenant soin d'obtenir une enveloppe bien délimitée avec présence d'un clic de fermeture sans clic d'ouverture à distance de l'accélération et mesure du GM/PV dans toutes les incidences, en particulier dans l'incidence parasternale droite).

La valeur pronostique de ces seuils a été validée même si celle du PV semble la mieux établie et s'il existe un débat sur l'importance pronostique respective du PV/GM (ces deux paramètres sont hautement corrélés et probablement interchangeables) et de la SVA. Il s'agit toutefois d'un *continuum* et le pronostic est d'autant plus défavorable que la SA est sévère (fig. 1). Les patients présentant une SA très sévère dite "hyper sévère" (définie par un PV $> 5,5$ m/s selon

l'équipe de Vienne) sont ainsi les plus à risque [1]. Une étude coréenne a aussi montré qu'une chirurgie prophylactique en cas de SA très sévère (définie dans cette étude par une surface $\leq 0,75$ cm² et un pic de vitesse $\geq 4,5$ m/s ou un gradient moyen ≥ 50 mmHg) était associée à un meilleur devenir des patients qu'une attitude conservatrice [2].

Il convient de rappeler que les événements concernent essentiellement l'apparition de symptômes et que, chez les patients réellement asymptomatiques, le risque de mort subite est très faible (< 1 % par an) mais semble augmenter avec le degré de sévérité de la SA. En l'absence d'étude randomisée, la chirurgie peut être considérée chez les patients asymptomatiques présentant une SA très sévère si le risque opératoire est faible (patients "jeunes", même s'il est difficile de proposer un seuil, et sans comorbidités).

Une progression rapide semble également un élément pronostique défavorable. Bien qu'intuitivement séduisante, la valeur pronostique de l'évolutivité de la SA repose sur un niveau d'évidence faible. Une progression de plus de 0,3 m/s a été suggérée mais sur un faible effectif et en association avec des cal-

cifications importantes (appréciées en échographie) [3]. Il apparaît important de conduire des évaluations complémentaires pour valider l'évolutivité de la SA comme critère pronostique (et un éventuel seuil) de manière plus robuste.

Une fraction d'éjection abaissée est également un élément pronostique défavorable et la chirurgie doit être proposée lorsque la fraction d'éjection est < 60 %. Elle est toutefois très rarement abaissée en l'absence de symptômes. Ainsi, l'immense majorité des patients présentant une fraction d'éjection < 60 % sont déjà symptomatiques. D'où l'idée de rechercher des marqueurs précoces de diminution de la contractilité myocardique. Le *strain* myocardique a été proposé comme un marqueur plus précis et plus précoce de cette altération de la fonction contractile.

Plusieurs études suggèrent que, chez les patients asymptomatiques, une altération du *strain* longitudinal est associée à un pronostic défavorable (même si, là encore, les événements sont principalement la survenue de symptômes ou la nécessité de remplacement valvulaire). L'altération du *strain* longitudinal des segments basaux aurait une valeur pronostique supérieure à celle du *strain* longitudinal global. Les données issues de notre groupe sont plus nuancées [4]. Même si le *strain* basal longitudinal prédit statistiquement la survenue d'événements, il existe un important chevauchement des valeurs de *strain* entre les patients qui vont développer des symptômes et ceux qui vont rester asymptomatiques. Isolément, un *strain* abaissé ne saurait donc conduire à proposer une chirurgie prophylactique.

La surcharge de pression induite par la SA est responsable d'un remodelage du ventricule gauche (augmentation de l'épaisseur myocardique pour diminuer le stress pariétal avec ou sans augmentation de la masse totale ou hypertrophie). Ce mécanisme adaptatif peut devenir à terme délétère.

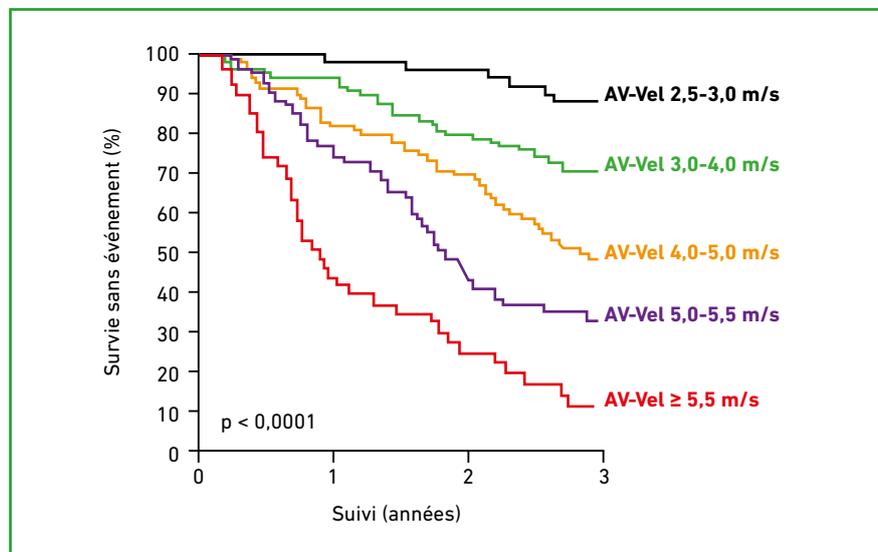


Fig. 1 : Courbe montrant l'impact graduel de la sévérité hémodynamique sur le pronostic. Courtoisie du Pr Rosenhek.

Plusieurs études récentes, dont celle de l'équipe d'Amiens, suggèrent que le remodelage ventriculaire gauche pourrait avoir un impact pronostique défavorable. Il n'apparaît pas encore justifié de proposer un remplacement valvulaire aortique prophylactique en cas d'hypertrophie ventriculaire gauche mais il s'agit certainement d'un élément à prendre en compte lorsque celle-ci est importante et qu'il n'existe pas d'autre explication.

■ Test d'effort

Le test d'effort est une indication de classe I dans la SA asymptomatique. Rappelons à nouveau qu'il doit être formellement proscrit chez les patients symptomatiques. Il permet d'évaluer de manière objective la capacité fonctionnelle et ainsi démasquer les patients faussement asymptomatiques. Il est en effet classique que les patients minimisent leurs symptômes ou se soient progressivement adaptés à leurs limitations. Une diminution de la capacité fonctionnelle (dyspnée) ou la survenue d'un angor (ou d'une lipothymie ou d'une syncope) sont des indications chirurgicales formelles.

La mesure des échanges gazeux à l'effort (VO_2) apparaît intéressante car elle permet d'obtenir une valeur de la capacité fonctionnelle en pourcentage de celle attendue pour un individu du même âge, sexe et poids. L'autre paramètre crucial à prendre en compte est le profil tensionnel durant l'effort. Un profil plat ou l'absence d'augmentation de la tension artérielle d'au moins 20 mmHg ou *a fortiori* une chute tensionnelle doivent faire considérer la chirurgie sans attendre. L'existence d'un sous-décalage profond (au moins 2 mm) horizontal ou descendant ou d'arythmie ventriculaire significative à l'effort peut également faire considérer la chirurgie même si ces paramètres ont été moins bien validés. Comme dans les autres valvulopathies, le test d'effort est d'autant

plus utile que les patients sont jeunes et actifs physiquement. La réalisation d'un test d'effort et son éventuelle utilité après 80 ans sont discutables.

Plusieurs études suggèrent que l'échographie d'effort pourrait fournir des renseignements pronostiques supplémentaires à l'épreuve d'effort simple. La littérature est toutefois relativement pauvre et repose principalement sur les études de Lancellotti *et al.* et de Maréchaux *et al.* [5, 6]. Dans ces deux études, l'augmentation du GM de plus de 18 ou 20 mmHg entre le repos et le pic de l'effort était associée à un moins bon pronostic, de même que la survenue d'une hypertension artérielle pulmonaire à l'effort (> 60 mmHg au pic).

Dans un travail récent (sous presse) nous n'avons pas retrouvé la valeur pronostique de ces deux paramètres (Goublaire *et al.*) (**fig. 2**). En effet, l'augmentation du GM à l'effort peut, certes, être due à une moindre réserve valvulaire mais elle est également dépendante de la contractilité myocardique, du débit cardiaque et de la fréquence cardiaque. La valeur addition-

nelle de l'échographie d'effort apparaît donc incertaine.

Nouveaux marqueurs d'imagerie

1. Calcifications valvulaires aortiques

Les calcifications valvulaires aortiques sont le mécanisme structural à l'origine de l'obstacle hémodynamique. Leur évaluation est imprécise en échocardiographie : elle est uniquement semi-quantitative (grades), subjective et dépend du réglage des gains machine et de l'échogénéicité. Le scanner est à l'inverse une méthode quantitative, reproductible et précise pour apprécier les calcifications tissulaires. En cardiologie, cette application a été initialement développée pour la mesure des calcifications artérielles coronaires et l'appréciation du risque cardiovasculaire.

En utilisant la même méthodologie, il est possible de mesurer l'importance des calcifications valvulaires aortiques. La méthode a été validée *ex vivo* sur

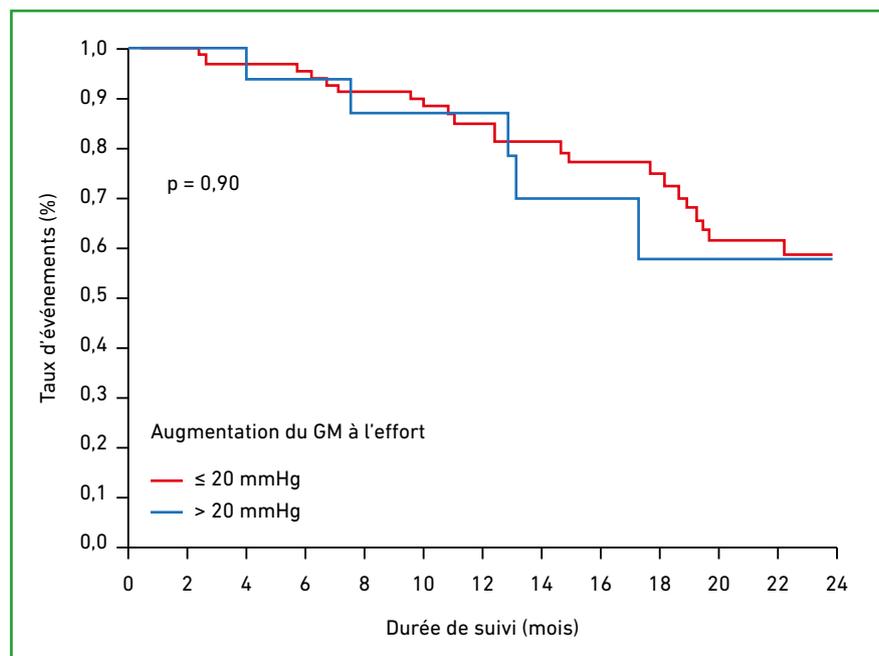


Fig. 2 : Absence d'impact pronostique de l'augmentation du gradient moyen (GM) à l'effort.

Le dossier – Prise en charge des valvulopathies asymptomatiques

des échantillons valvulaires [7]. La technologie est simple : acquisition scanner rétrospective couplée à l'ECG en diastole et sans injection d'iode. La quantification est semi-automatique : le logiciel indique les zones de calcification définies par une densité supérieure à 130 unités Hounsfield et l'opérateur sélectionne les zones appartenant à la valve aortique. Il y a quelques pièges ou sources d'erreur (calcifications de la paroi de l'aorte, des *ostia* coronaires ou de l'anneau mitral) mais, une fois passée la courte courbe d'apprentissage (une vingtaine d'exams), la méthode est extrêmement reproductible.

Il existe une corrélation étroite entre le degré de sténose hémodynamique et le score calcique mesuré en scanner. Notre groupe, en collaboration avec l'équipe de la *Mayo Clinic* et de Québec, a validé les seuils définissant une SA sévère. Suggérant une physiopathologie différente, les femmes présentent un degré de calcification moindre que les hommes pour le même degré de sténose hémodynamique. Ainsi, le seuil de score calcique définissant une SA sévère est d'environ 1 275 chez les femmes et 2 000 chez les hommes [8].

L'utilisation du score calcique pour apprécier la sévérité de la sténose aortique peut être particulièrement utile lorsque l'échographie transthoracique est difficile, en cas d'altération de la fonction systolique ou de discordance gradient/surface en l'absence d'altération de la fonction systolique. En cas de fraction d'éjection altérée, le débit peut être diminué et le GM faussement abaissé malgré une SVA < 1 cm². Le score calcique permet de différencier les "vraies" SA des SA pseudo-sévères (sténoses aortiques modérées associées à une dysfonction ventriculaire gauche non liée à la pathologie valvulaire) [9]. Il peut être utilisé en association avec le test à la dobutamine, qui apporte également des renseignements pronostiques mais est parfois d'interprétation difficile notamment en l'absence de réserve contractile.

À l'inverse, il existe une zone d'ombre autour des seuils de score calcique proposés. Comme indiqué précédemment, GM/PV et SVA peuvent aussi être discordants chez près de 30 % des patients en l'absence d'altération de la fraction d'éjection. Après avoir éliminé une erreur de mesure, le score calcique permet de reclasser les SA en SA sévères ou non sévères. Nous avons ainsi montré que, parmi les patients discordants (principalement GM < 40 mmHg et SVA < 1 cm²), la moitié présentait une authentique SA sévère et l'autre moitié présentait une SA non sévère ou pseudo-sévère pour faire un parallèle avec la classification en cas de dysfonction systolique [8].

Plusieurs études ont également montré que le score calcique apportait des renseignements pronostiques additionnels à la sévérité hémodynamique. Rosenhek *et al.*, dans leur travail princeps, suggéraient une valeur pronostique des calcifications aortiques mesurées en échographie. Celle-ci a été confirmée dans plusieurs études utilisant le score calcique [10]. Une des explications

est que la relation entre score calcique et sévérité hémodynamique n'est pas linéaire mais curviligne et qu'en deçà du seuil de 1 cm², le score calcique permet de différencier, au sein des SA sévères, les plus avancées dans le processus pathologique (*fig. 3*). Dans le cadre de la SA asymptomatique, il reste à valider un seuil pronostique (c'est-à-dire associé à un taux élevé d'événements dans les 24 mois) à partir duquel il pourrait être licite de proposer une intervention prophylactique.

2. IRM

L'IRM permet d'apprécier de manière fiable et reproductible la taille et la fonction systolique du ventricule gauche mais, de manière encore plus intéressante, c'est probablement le meilleur examen à ce jour pour évaluer le myocarde. L'hypertrophie ventriculaire gauche, initialement adaptative, devient délétère avec notamment l'apparition de plages de fibrose myocardique. Cette fibrose peut être appréciée en IRM et fournirait des renseignements pronostiques importants [11].

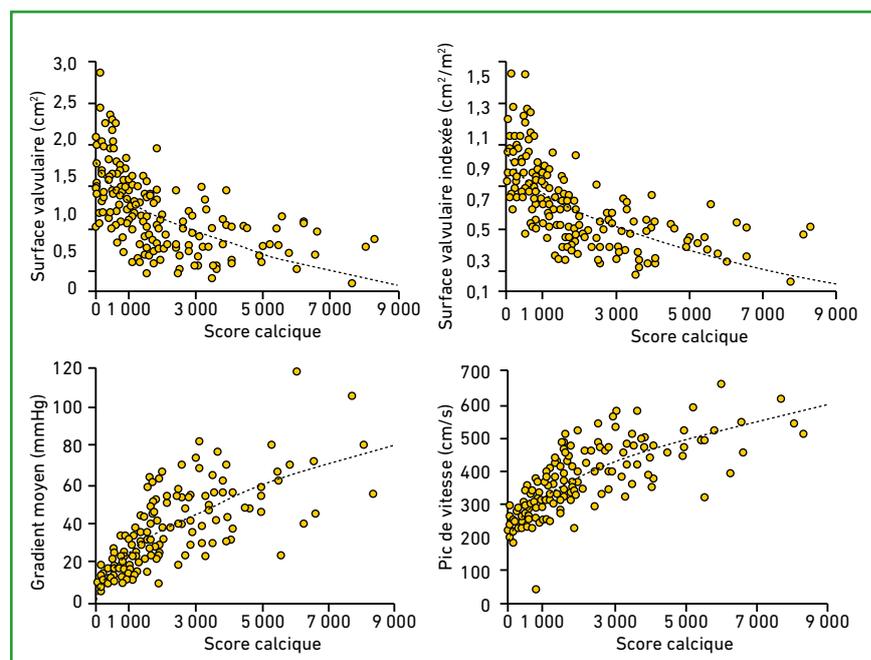


Fig. 3 : Relation entre score calcique et sévérité hémodynamique.

Avant de proposer une chirurgie prophylactique en cas de SA asymptomatique chez un patient présentant de la fibrose en IRM, il convient de poursuivre la validation de ces travaux. En effet, la recherche de fibrose myocardique dans la SA, à l'inverse de celle post-infarctus, est diffuse et les protocoles permettant de la détecter sont encore au stade de validation (T1*). L'IRM dans cette indication reste donc du domaine de la recherche.

3. Strain ECG

L'apport de l'ECG a été récemment remis au goût du jour. Le *strain* ECG est simplement l'existence d'une hypertrophie ventriculaire gauche électrique avec des troubles secondaires de la repolarisation. L'équipe d'Edimbourg a montré que le *strain* ECG était corrélé à la fibrose myocardique en IRM et à différents biomarqueurs et qu'il fournissait d'importantes informations pronostiques [12]. S'il apparaît encore prématuré de proposer une intervention prophylactique sur ce seul critère, il doit être intégré avec la clinique et l'ensemble des éléments paracliniques et, de manière certaine, alerter le clinicien qu'il s'agit d'un patient potentiellement à risque nécessitant un suivi particulièrement rigoureux et rapproché.

■ Biomarqueurs

1. Peptide natriurétique de type B

Largement utilisé et validé dans l'insuffisance cardiaque, le peptide natriurétique de type B (BNP) est un peptide sécrété par les cellules myocardiques en réponse à une surcharge de pression. Plusieurs études ont décrit une élévation du taux de BNP et du NT-proBNP dans la SA. Le taux de BNP a été corrélé à la sévérité hémodynamique de la SA, au statut fonctionnel des patients et à la survenue d'événements cliniques liés à la SA. Toutefois, les seuils proposés pour différencier les patients à risque d'événements sont très bas, voire inférieurs à la normale. Cette extrême sensibilité cou-

plée à une faible spécificité limite son utilisation en pratique clinique.

Monin *et al.* ont validé, dans deux cohortes indépendantes, un score basé sur le BNP mais également la sévérité hémodynamique et pondéré par le sexe [13]. Les auteurs établissent clairement qu'il s'agit d'une variable continue et qu'il n'était pas possible de définir un seuil. Le groupe de la Mayo Clinic a retrouvé une valeur pronostique du ratio du BNP dosé chez le patient sur celui d'un sujet normal du même âge [14].

Dans une étude menée au sein de notre cohorte COFRASA/GENERAC, nous avons montré que les déterminants de NT-proBNP étaient multiples (sévérité hémodynamique, statut fonctionnel mais aussi âge, antécédents de coronaropathie, rythme et fonction diastolique). Dans le sous-groupe des patients présentant une SA asymptomatique, le Nt-proBNP n'était pas un facteur pronostique indépendant. Ainsi, un taux élevé de Nt-proBNP n'était pas associé à un risque accru d'événements et, à l'inverse, un taux bas pouvait être faussement rassurant [15].

Certaines études suggèrent que le BNP serait moins sensible à l'influence de facteurs comme l'âge ou le rythme que le Nt-proBNP, mais cela reste à confirmer dans la SA. Dans l'état actuel, nous ne recommandons pas l'utilisation du BNP, comme facteur pris isolément, pour guider les indications chirurgicales dans la SA asymptomatique. Notons qu'il s'agit d'une recommandation de classe IIb dans les *guidelines* européennes mais que le BNP n'est pas mentionné dans les dernières recommandations américaines.

2. Troponine

La troponine est une protéine structurale des cellules myocardiques, relarguée dans le plasma en cas d'altération ou de destruction cellulaire. Le dosage de ce biomarqueur est tra-

ditionnellement utilisé comme marqueur de nécrose myocardique dans la cardiopathie ischémique et l'amélioration récente des techniques de dosage sérique en a simplifié l'utilisation quotidienne. Il a été récemment retrouvé que les taux sériques de troponine étaient corrélés à la fibrose myocardique à l'IRM et offraient des informations pronostiques indépendantes. Nous avons confirmé la valeur pronostique de la troponine dans un travail collaboratif chez les patients présentant une SA asymptomatique [16].

■ Conclusion

Si la prise en charge des patients présentant une sténose aortique symptomatique est claire, celle des patients asymptomatiques est débattue et met en balance le risque de mort subite et de détérioration irréversible de la fonction myocardique avec celui de la chirurgie et des complications prothétiques. En l'absence d'étude randomisée, certains éléments peuvent pousser pour une chirurgie prophylactique, surtout s'ils sont combinés. Le paramètre le plus robuste nous semble la sévérité hémodynamique de la SA.

Le *strain* ECG, l'importance de l'hypertrophie et du remodelage ventriculaire gauche, l'évolutivité, la fibrose myocardique en IRM, la troponine ultrasensible et le degré de calcification valvulaire mesuré en scanner sont des paramètres prometteurs mais nécessitant encore une validation. Le *strain* longitudinal mesuré en échographie transthoracique et le BNP nous paraissent plus discutables. Il est important de rappeler qu'une chirurgie prophylactique ne se discute que chez les patients relativement jeunes à faible risque chirurgical et que l'on se sera au préalable assuré du caractère asymptomatique des patients par un test d'effort simple, l'échographie d'effort n'ayant pas fait la preuve d'une valeur pronostique additionnelle certaine. En cas de décision de poursuivre le suivi médical,

Le dossier – Prise en charge des valvulopathies asymptomatiques

celui-ci devra être régulier (semestriel), clinique et échographique, et les patients devront être informés des symptômes devant faire consulter rapidement.

Une grande partie des travaux sur la sténose aortique sont issus de la cohorte COFRASA/GENERAC (www.steno-seaortique.com) financée par trois programmes hospitaliers de recherche clinique (PHRC). Elle va se pérenniser et s'étendre à trois autres centres (Amiens, Caen et Rouen) dans le cadre du RHU STOP-AS que nous venons d'obtenir et qui est coordonné par le Pr Hélène Eltchaninoff (**fig. 4**, <http://rhu.stop-as.fr>). Nous avons plus que jamais besoin de votre aide. Si vous êtes intéressés, n'hésitez pas à nous contacter : 01 40 25 78 50 ou cofrasacofrasa@gmail.com / (david.messika-zeitoun@aphp.fr).



Fig. 4 : Le RHU STOP-AS regroupant les centres d'Amiens, Bichat, Caen et Rouen.

BIBLIOGRAPHIE

- ROSENHEK R, ZILBERSZAC R, SCHEMPER M *et al.* Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation*, 2010;121:151-156.
- KANG DH, PARK SJ, RIM JH *et al.* Early surgery versus conventional treatment in asymptomatic very severe aortic stenosis. *Circulation*, 2010;121:1502-1509.
- ROSENHEK R, BINDER T, PORENTA G *et al.* Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med*, 2000;343:611-617.
- ATTIAS D, MACRON L, DREYFUS J *et al.* Relationship between longitudinal strain and symptomatic status in aortic stenosis. *J Am Soc Echocardiogr*, 2013;26:868-874.
- LANCELLOTTI P, LEBOS F, SIMON M *et al.* Prognostic importance of quantitative exercise Doppler echocardiography in asymptomatic valvular aortic stenosis. *Circulation*, 2005;112:1377-82.
- MARECHAUX S, HACHICHA Z, BELLOUIN A *et al.* Usefulness of exercise-stress echocardiography for risk stratification of true asymptomatic patients with aortic valve stenosis. *Eur Heart J*, 2010;31:1390-1397.
- MESSIKA-ZEITOUN D, AUBRY MC, DETAINT D *et al.* Evaluation and clinical implications of Aortic Valve Calcification by Electron Beam Computed Tomography. *Circulation*, 2004;110:356-362.
- CLAVEL MA, MESSIKA-ZEITOUN D, PIBAROT P *et al.* The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: new insights from combined Doppler echocardiographic and computed tomographic study. *J Am Coll Cardiol*, 2013;62:2329-2338.
- CUEFF C, SERFATY JM, CIMADEVILLA C *et al.* Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: correlation with haemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction. *Heart*, 2011;97:721-726.
- CLAVEL MA, PIBAROT P, MESSIKA-ZEITOUN D *et al.* Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with aortic stenosis: results of an international registry study. *J Am Coll Cardiol*, 2014;64:1202-1213.
- DWECK MR, JOSHI S, MURIGU T *et al.* Midwall fibrosis is an independent predictor of mortality in patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 2011;58:1271-1279.
- SHAH AS, CHIN CW, VASSILIOU V *et al.* Left ventricular hypertrophy with strain and aortic stenosis. *Circulation*, 2014;130:1607-1616.
- MONIN JL, LANCELLOTTI P, MONCHI M *et al.* Risk score for predicting outcome in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Circulation*, 2009;120:69-75.
- CLAVEL MA, MALOUF J, MICHELENA HI *et al.* B-type natriuretic peptide clinical activation in aortic stenosis: impact on long-term survival. *J Am Coll Cardiol*, 2014;63:2016-2025.
- CIMADEVILLA C, CUEFF C, HEKIMIAN G *et al.* Prognostic value of B-type natriuretic peptide in elderly patients with aortic valve stenosis: the COFRASA-GENERAC study. *Heart*, 2013;99:461-467.
- CHIN CW, MESSIKA-ZEITOUN D, SHAH AS *et al.* A clinical risk score of myocardial fibrosis predicts adverse outcomes in aortic stenosis. *Eur Heart J*, 2016;37:713-723.

D. Messika-Zeitoun a déclaré être consultant pour Edwards, Valtech, Cardiawave et Mardil, et avoir reçu une bourse de recherche Edwards et Abbott.
Les autres auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

■ Le dossier – Prise en charge des valvulopathies asymptomatiques

Insuffisance aortique asymptomatique et anévrisme de l'aorte ascendante

RÉSUMÉ : L'insuffisance aortique sévère peut être liée à une lésion valvulaire ou à une dilatation de l'aorte ascendante. Elle est peu fréquente et de bon pronostic tant qu'elle est asymptomatique. Un suivi régulier est nécessaire pour évaluer son retentissement et ne pas retarder sa prise en charge chirurgicale. Il n'y a actuellement pas de bénéfice évident de la chirurgie précoce.

L'analyse de l'aorte ascendante est indispensable en cas de valvulopathie aortique mais également dans les formes syndromiques et génétiques à risque de dissection aortique. Le recours à l'IRM ou à l'angioscanner est indispensable en cas d'analyse incomplète comme en cas d'anomalie détectée en ETT. Enfin, l'indication chirurgicale dépend de la taille de l'aorte et de la pathologie sous-jacente.



J. TERNACLE

Unité des Valvulopathies et SOS Endocardites,
CHU Henri Mondor, CRÉTEIL.

■ Généralités

L'insuffisance aortique (IAo) correspond à une perte de la continence de la valve aortique, responsable d'un reflux sanguin diastolique de l'aorte vers le ventricule gauche (VG). Sa prévalence varie selon la cause et le degré de sévérité (environ 0,5 % pour l'IAo sévère), mais elle reste nettement inférieure à celle du rétrécissement aortique [1]. L'IAo peut être "primaire", c'est-à-dire causée par une anomalie valvulaire, ou être "secondaire" à une dilatation de l'aorte ascendante qui empêche la coaptation des feuillets.

Il est indispensable d'évaluer l'aorte ascendante devant toute pathologie valvulaire aortique, qu'elle ait ou non une incidence hémodynamique, en raison de sa fréquente association avec les anévrismes de l'aorte ascendante. Nous verrons tout d'abord les modalités diagnostiques et thérapeutiques de l'IAo, notamment asymptomatique, puis les particularités des anévrismes de l'aorte ascendante.

■ L'insuffisance aortique

1. Étiologies

L'IAo primaire, c'est-à-dire liée à une anomalie valvulaire, reste majoritaire en Europe avec comme principales causes l'endocardite infectieuse (perforation), la forme dégénérative (calcifications) et la bicuspidie (prolapsus). Plus rarement, on retrouve les atteintes rhumatismales, iatrogènes (médicamenteuses, post-cathétérisme) et les aortites. L'IAo secondaire est liée à un remodelage avec dilatation de la racine aortique et/ou de l'aorte ascendante responsable d'une restriction des feuillets avec défaut de coaptation durant la diastole. Ce type d'IAo est souvent pur, c'est-à-dire sans aucune autre anomalie valvulaire aortique associée. Mis à part la bicuspidie, les principales étiologies d'anévrismes aortiques peuvent être syndromiques (syndromes de Marfan, Ehlers-Danlos de type IV, Loeys-Dietz) ou non syndromiques (formes familiales en dehors des syndromes multi-organes).

Le dossier – Prise en charge des valvulopathies asymptomatiques

2. Physiopathologie et pronostic

L'IAo est responsable d'un reflux de sang de l'aorte vers le VG durant la diastole. Si ce volume de sang est important, il entraîne une variation significative du régime de pressions VG avec une augmentation du volume télédiastolique (élévation de la précharge VG), le remplissage du VG se faisant par l'oreillette gauche et par l'aorte. L'élévation chronique de la précharge entraîne alors un remodelage progressif et lent du VG avec dilatation et hypertrophie excentrique. Cette phase est longtemps asymptomatique, raison pour laquelle l'IAo chronique est bien tolérée et souvent diagnostiquée tardivement. Une fois les mécanismes de compensation dépassés, les symptômes apparaissent (dyspnée essentiellement) par augmentation de la pression capillaire pulmonaire (hypertension artérielle pulmonaire [HTAP] post-capillaire) et/ou diminution du débit sanguin systémique. Le pronostic de l'IAo asymptomatique non chirurgicale même sévère est excellent, alors que la mortalité annuelle est d'environ 10-20 % lorsque les symptômes sont présents.

3. Diagnostic positif et évaluation de la sévérité

L'IAo peut être découverte de façon fortuite à l'auscultation par son souffle

caractéristique holo-diastolique, doux, humé et aspiratif. L'irradiation peut être plus audible le long du bord gauche du sternum. Des signes périphériques peuvent être associés tels que des pouls amples et un élargissement de la différentielle de la pression artérielle.

Les principaux symptômes en rapport avec une IAo sévère sont la dyspnée et l'angor, initialement à l'effort mais parfois d'emblée au repos.

L'échocardiographie transthoracique (ETT) est l'examen de choix pour confirmer le diagnostic et évaluer la sévérité selon des paramètres qualitatifs et quantitatifs (basés sur la PISA, **fig. 1**). Il est impératif d'avoir une démarche intégrative de ces différents paramètres [2] car l'évaluation de l'IAo est souvent complexe (paramètres quantitatifs difficiles à obtenir) et la présence d'un seul paramètre ne peut confirmer avec certitude le diagnostic. L'évaluation du retentissement de l'IAo est indispensable car une dilatation du VG ou une altération de la fraction d'éjection VG (FEVG) sans autre cause (ischémique, toxique...) sont en faveur d'une IAo significative et peuvent constituer une indication chirurgicale en l'absence de symptôme. Le **tableau 1** définit les degrés

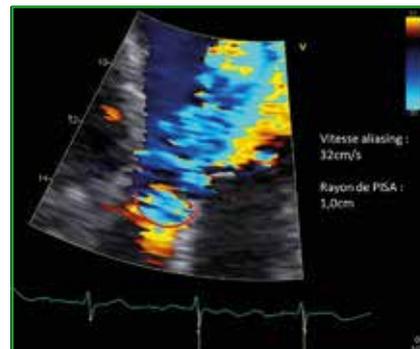


Fig. 1 : Évaluation de la sévérité de l'insuffisance aortique par la méthode de la PISA.

de sévérité d'une IAo selon les dernières recommandations européennes d'échocardiographie [2].

En cas de doute sur la sévérité de l'IAo en ETT, il est nécessaire d'utiliser d'autres méthodes d'évaluation telles que l'échocardiographie transœsophagienne (analyse du mécanisme de la fuite et recherche d'endocardite), l'IRM cardiaque avec séquences de flux (mesure de la fraction d'éjection [FE] et des volumes VG, et de la fraction de régurgitation de l'IAo), voire l'aortographie avec la classification de Sellers. L'IRM cardiaque est un bon outil de quantification, une insuffisance aortique sévère étant définie par une fraction de régurgitation > 40 % (**fig. 2**).

Paramètres	IAO minime	IAO modérée/moyenne	IAO sévère
Qualitatifs			
Morphologie de la valve aortique	Normale/anormale	Normale/anormale	Prolapsus, large défaut de coaptation
Largeur du jet en Doppler couleur	Étroit et central	Intermédiaire	Large et central ou excentré
Signal du flux en Doppler continu	Incomplet	Dense	Dense
Reflux diastolique dans l'isthme aortique	Protodiastolique	Intermédiaire	Holodiastolique > 20 cm/s
Reflux diastolique dans l'aorte abdominale	Absent	Absent	Présent
Semi-quantitatifs			
Vena contracta (mm)	< 3	3 à 6	≥ 6
Temps de demi-pression (ms)	> 500	500-200	< 200
Quantitatifs			
SOR (mm ²)	< 10	10-19 et 20-29	≥ 30
VR (mL)	< 30	30-44 et 45-59	≥ 60

Tableau 1 : Classification de la sévérité de l'insuffisance aortique selon les recommandations européennes. SOR: surface de l'orifice régurgitant; VR: volume régurgitant.



Fig. 2: Mesure de l'aorte ascendante selon les recommandations, ici en ETO.

Il est important de noter que les seuils de dimensions du VG permettant de porter une indication chirurgicale ont été déterminés à partir d'anciennes études échocardiographiques et qu'aucune étude utilisant les dernières modalités d'imagerie (volumes en ETT 2D ou 3D, volumes en IRM ou *strain*) n'a déterminé de nouveaux seuils.

En cas d'insuffisance aortique aiguë (endocardite, dissection aortique), les paramètres de quantification restent valables alors que la dilatation VG est absente. D'autres paramètres en rapport avec l'élévation brutale de la précharge VG doivent être recherchés tels que la fermeture prématurée de la valve mitrale pendant la diastole et la présence d'une insuffisance mitrale diastolique.

4. Ne jamais oublier l'aorte ascendante

L'analyse de l'aorte ascendante est indispensable chez les patients ayant une valvulopathie aortique en raison du risque de dilatation associée. L'objectif est d'identifier les patients à risque de dissection aortique et nécessitant un remplacement de l'aorte ascendante. L'évaluation se fait en ETT selon l'incidence parasternale grand axe, parfois en remontant d'un espace intercostal. Il est recommandé d'avoir une bonne visualisation de l'aorte ascendante sur au moins 4 cm au-dessus du plan de la valve aortique. En cas de dilatation ou de mauvaise visualisation, une imagerie en coupes type angioscanner ou IRM

aortiques doit être réalisée. Par ailleurs, la dilatation de l'aorte ascendante peut survenir en l'absence de valvulopathie aortique, et un remplacement de l'aorte ascendante est indiqué chez les patients ayant une chirurgie cardiaque programmée et une aorte ascendante ≥ 45 mm [1], son évaluation doit donc être systématique pour toute ETT.

5. Traitement médical de l'insuffisance aortique

Le message essentiel à retenir est qu'il n'y a pas de traitement médical spécifique de l'IAo. En l'absence d'indication chirurgicale, il est impératif de surveiller régulièrement les patients afin de déterminer le moment optimal pour une intervention : tous les 6-12 mois en cas d'IAo moyenne à sévère et 2 ans si elle est minimale à modérée. Par ailleurs, les anciens dogmes tels que la contre-indication des β -bloquants et des vasodilatateurs dans l'IAo sévère n'ont aucun fondement scientifique. Ainsi, un patient antérieurement traité ou nécessitant un traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et/ou β -bloquants pour une hypertension artérielle (HTA) ou une insuffisance cardiaque doit recevoir son traitement.

Concernant les patients asymptomatiques, une étude randomisée de 2016 n'a pas démontré d'effets bénéfiques du métoprolol *versus* placebo [3]. Dans une étude rétrospective de 2011, les patients traités par IEC/ARAII (antagonistes du

récepteur de l'angiotensine II) présentaient moins d'événements cliniques majeurs [4]. Des études complémentaires sont donc nécessaires pour déterminer si certaines molécules peuvent ralentir l'évolution et les conséquences d'une IAo sévère.

6. Indications de la chirurgie valvulaire aortique

Le **tableau II** résume les indications de chirurgie valvulaire en cas d'IAo sévère selon les recommandations européennes de 2012 [1]. On retrouve bien évidemment en classe I les patients symptomatiques. Concernant les patients asymptomatiques, la présence d'une dysfonction systolique VG (FEVG < 50 %) ou celle d'une autre indication de chirurgie cardiaque sont également des indications de classe I. En cas d'IAo sévère asymptomatique avec FEVG > 50 %, l'indication est fonction du retentissement VG. Les seuils échocardiographiques proposés reposent sur la mesure des diamètres VG (en systole et diastole) sur une incidence parasternale grand axe et correspondent à une dilatation sévère du VG (70 mm en télédiastole et 50 mm ou 25 mm/m² en télésystole). Il n'y a actuellement pas d'autres seuils reconnus, notamment à partir des mesures de volumes en échocardiographie (2D ou 3D) ou en IRM.

Au même titre que l'insuffisance mitrale, la question de la chirurgie précoce se pose pour l'insuffisance aortique.

Recommandations	Classe	Niveau
La chirurgie est recommandée pour les patients symptomatiques	I	B
La chirurgie est recommandée en cas de FEVG < 50 %	I	B
La chirurgie est recommandée si une chirurgie cardiaque est indiquée pour une autre pathologie (pontage, autre chirurgie valvulaire, chirurgie de l'aorte ascendante)	I	C
La chirurgie doit être envisagée chez les patients asymptomatiques avec FEVG > 50 % en cas de dilatation VG sévère : DTD > 70 mm ou DTS > 50 mm ou > 25 mm/m ²	Ila	C

Tableau II : Recommandations européennes de 2012 sur les indications chirurgicales dans l'insuffisance aortique sévère. FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; DTD : diamètre télédiastolique ; DTS : diamètre télésystolique.

I Le dossier – Prise en charge des valvulopathies asymptomatiques

Plusieurs études ont évalué l'intérêt des paramètres biologiques et d'imagerie dans la prise en charge précoce des patients avec une IAO significative asymptomatique. Les peptides natriurétiques comme le BNP [5], les indices de déformation comme le *strain* et l'échocardiographie d'effort [6] fournissent une évaluation plus fine de la fonction VG que la FEVG classique en cas d'IAO asymptomatique. Ainsi, l'utilisation de ces marqueurs semble apporter une meilleure évaluation du risque d'événement cardiovasculaire chez ces patients, permettant peut-être un jour d'envisager une chirurgie précoce.

Une étude de 2015 a inclus des patients asymptomatiques n'ayant pas d'indication chirurgicale selon les recommandations européennes de 2012, répartis dans deux groupes : un groupe chirurgie précoce et un groupe surveillance classique [7]. Après 10 ans de suivi, il semblerait qu'il n'y ait aucun bénéfice à opérer précocement ces patients. Par ailleurs, une étude récente montre que les patients asymptomatiques avec FEVG préservée ont plus d'événements postopé-

ratoires lorsque le VG est très dilaté (≥ 81 mm de diamètre télédiastolique) ou que la FEVG est proche de 50 % [8].

Le message à retenir est donc de ne pas retarder la chirurgie lorsqu'il existe une indication selon les recommandations de l'ESC, sans toutefois intervenir trop précocement.

L'IAO liée à une endocardite infectieuse est un cas particulier car parfois asymptomatique d'un point de vue hémodynamique. Les indications chirurgicales [9] sont urgentes et reposent sur les recommandations européennes de 2015 (**tableau III**). L'indication urgente la plus documentée dans la littérature et la plus bénéfique pour le patient est "l'insuffisance cardiaque", qu'elle soit clinique ou définie par une fuite aortique aiguë sévère en échocardiographie. Viennent ensuite les complications locales (abcès, fistule) et la prévention des complications emboliques en cas de volumineuse végétation. Chez les patients ayant une endocardite aortique sans indication chirurgicale, la prise en charge de la fuite aortique repose sur les recommandations du **tableau II**.

7. Quel type de prise en charge chirurgicale ?

Il y a deux modalités chirurgicales : le remplacement ou la réparation valvulaire.

Le remplacement est la principale technique utilisée. Le substitut valvulaire dépend de l'étiologie, de l'étendue des lésions, de l'âge du patient et de ses comorbidités. Ainsi, l'homogreffe aortique est privilégiée au cours des endocardites aortiques avec destruction extensive, la bioprothèse chez les patients de plus de 60 ans et, enfin, la prothèse mécanique chez les patients jeunes à faible risque hémorragique.

Si elle est réalisable, la plastie aortique donne de bons résultats [10] aussi bien en utilisant la technique chirurgicale de Yacoub que de Tirone David. Elle peut être envisagée sur les valves à trois feuillets comme dans les bicuspidies et plus particulièrement lorsque l'aorte ascendante est dilatée. Elle nécessite une évaluation préopératoire minutieuse de la valve aortique (ETT et ETO), doit être réalisée dans un centre expérimenté et le résultat postopératoire immédiat doit

Indications chirurgicales	Délai	Classe	Niveau
Insuffisance cardiaque			
Endocardite aortique ou mitrale avec fuite aiguë sévère, obstruction ou fistule responsable d'insuffisance cardiaque réfractaire ou de choc cardiogénique	< 24 h	I	B
Endocardite aortique ou mitrale avec fuite sévère ou obstruction responsable de symptômes d'insuffisance cardiaque ou de signe de mauvaise tolérance échocardiographique	48-72 h	I	B
Infection non contrôlée			
Infection locale non contrôlée (abcès, faux anévrisme, fistule)	48-72 h	I	B
Infection fongique ou à germe multirésistant	48-72 h	I	C
Persistance d'hémocultures positives malgré une antibiothérapie adaptée et un contrôle des foyers infectieux secondaires	48-72 h	IIa	B
Endocardite sur prothèse causée par staphylocoque ou bacille Gram négatif non-HACEK	48-72 h	IIa	C
Prévention des complications emboliques			
Endocardite aortique ou mitrale avec végétation > 10 mm et ≥ 1 embole malgré une antibiothérapie adaptée	48-72 h	I	B
Endocardite aortique ou mitrale avec végétation > 10 mm, avec une fuite ou sténose valvulaire sévère et un faible risque opératoire	48-72 h	IIa	B
Endocardite aortique ou mitrale avec végétation isolée mais très volumineuse (> 30 mm)	48-72 h	IIa	B
Endocardite aortique ou mitrale avec végétation isolée mais volumineuse (> 15 mm)	48-72 h	IIb	C

Tableau III : Recommandations européennes de 2015 sur les indications chirurgicales dans l'endocardite infectieuse.

être parfait sous peine de récurrence précoce (seule une fuite minimale centrale sans ballonnisation doit être tolérée).

Pour le moment, le TAVI n'a pas sa place comme traitement de référence des IAo, cependant, il peut être envisagé dans des cas particuliers de patients à très haut risque opératoire.

L'anévrisme de l'aorte ascendante asymptomatique

1. Étiologies

Il faut distinguer les formes syndromiques (atteintes cardiaques et extracardiaques) et génétiques, dont le risque de dissection aortique est élevé, des anévrismes athéromateux au risque moindre. Cependant, le risque de dissection n'est pas uniforme au sein des anévrismes génétiques, la bicuspidie étant moins à risque que le syndrome de Marfan et les formes familiales [11]. Les formes suivantes font partie des anévrismes génétiques : le syndrome de Marfan et ses formes apparentées comme le Loeys-Dietz, le syndrome de Turner, le syndrome d'Ehlers-Danlos, les anévrismes familiaux non syndromiques, la coarctation de l'aorte et la bicuspidie.

2. Méthodes diagnostiques et dépistage

Comme mentionné au précédent chapitre, l'examen de première intention est l'ETT. En cas de mauvaise visualisation de l'aorte ou de dilatation avérée, une imagerie en coupes (IRM ou angioscanner aortique) est indispensable pour une mesure fiable des diamètres. Les dernières recommandations européennes de 2014 sur les pathologies aortiques préconisent la réalisation d'une imagerie de l'ensemble de l'aorte et des ses troncs proximaux lorsqu'un anévrisme est identifié, quelle que soit sa localisation, afin de dépister d'autres sites atteints [12]. En cas d'évaluations successives, il est indis-

pensable que les mesures soient comparées aux précédents examens en utilisant la même technique d'imagerie (IRM de préférence) et par le même opérateur.

Lors de la mesure des diamètres, les différents segments doivent être distingués (fig. 3) : anneau aortique, sinus de Valsalva, jonction sino-tubulaire, tube et crosse aortiques. Cela a une importance pour le diagnostic étiologique et pour le chirurgien en cas d'intervention chirurgicale. En effet, la dilatation aortique dans le syndrome de Marfan concerne principalement les sinus de Valsalva, donnant un aspect en "bulbe d'oignon", alors que la dilatation se situe au niveau de la jonction sino-tubulaire et du tube (effacement de la jonction) dans les bicuspidies. La technique chirurgicale dépend donc de la zone aortique atteinte.

Pour les formes génétiques (bicuspidie incluse), il est conseillé de dépister les apparentés du premier degré. Le rythme de surveillance des cas index est le plus souvent annuel, sauf en cas d'évolution rapide (augmentation > 3 mm/an) ou de dilatation significative (> 45 mm) où il sera réduit entre 6 et 12 mois. Enfin, il faut rechercher une valvulopathie aortique en cas de dilatation ou de coarctation aortique en raison de leur fréquente association, notamment avec la bicuspidie.

3. Traitement médical

Les β -bloquants sont l'unique classe thérapeutique ayant prouvé son effica-

cité sur le développement et l'évolution des anévrismes aortiques dans le cadre du syndrome de Marfan, notamment lorsqu'ils sont administrés dès le plus jeune âge. Les études sur les ARAII sont contradictoires et ils ne sont donc pas recommandés actuellement. Par extension, les β -bloquants sont recommandés en cas de bicuspidie avec diamètre aortique > 40 mm. Il n'y a, par ailleurs, pas de traitement spécifique des anévrismes de l'aorte ascendante. Il est en revanche impératif de contrôler l'HTA chez les patients ayant une dilatation de l'aorte ascendante.

4. Indications chirurgicales

Les recommandations européennes de 2012 et 2014 précisent les indications chirurgicales [12] pour les formes non syndromiques, le syndrome de Marfan et la bicuspidie (tableau IV).

Les seuils pour les autres formes syndromiques ou génétiques ne sont pas précisés hormis pour le syndrome de Loeys-Dietz au cours duquel il semble licite de proposer une intervention chirurgicale en cas de diamètre aortique ≥ 42 mm, en raison du très haut risque de dissection.

Pour les patients de très petite taille, le diamètre aortique peut être indexé à la surface corporelle sans qu'il y ait de seuil dans les recommandations. D'après les études, il semble licite de proposer une chirurgie en cas de diamètre > 28 mm/m²

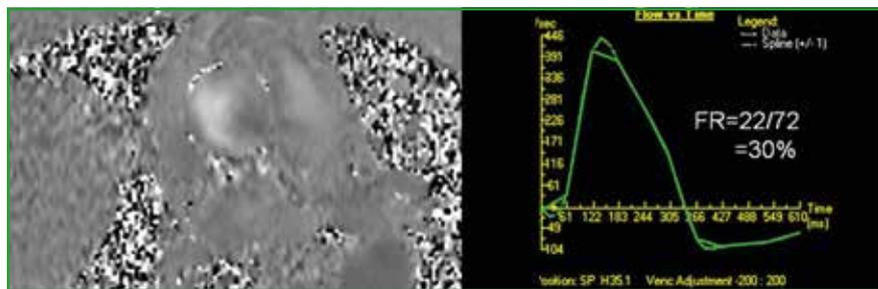


Fig. 3 : Quantification d'une insuffisance aortique en IRM en utilisant une séquence de flux. La courbe verte représente le flux aortique antérograde et rétrograde (insuffisance aortique), ce qui permet de calculer la fraction de régurgitation (FR).

Le dossier – Prise en charge des valvulopathies asymptomatiques

Recommandations	Classe	Niveau
Pour les patients tout-venant, la chirurgie est recommandée en cas de diamètre aortique > 55 mm	Ia	C
Pour les patients avec bicuspidie, la chirurgie est recommandée en cas de diamètre aortique > 55 mm ou > 50 mm si présence d'au moins un facteur de risque associé (HTA, coarctation aortique, antécédent familial de dissection aortique ou augmentation du diamètre > 3 mm par an)	Ia	C
Pour les patients avec syndrome de Marfan, la chirurgie est recommandée en cas de diamètre aortique > 50 mm ou 45 mm si présence d'au moins un facteur de risque associé (antécédent familial de dissection aortique, augmentation du diamètre > 3 mm par an ou désir de grossesse)	I et Ia	C

Tableau IV: Recommandations européennes de 2014 sur les indications chirurgicales dans les anévrismes de l'aorte ascendante.

pour le patient tout-venant ou 25 mm/m² en cas de syndrome de Turner [13].

Il est important de noter la différence entre les recommandations européennes et américaines sur la notion d'évolutivité des diamètres aortiques. L'ESC donne 3 mm par an comme seuil, ce qui paraît bas car proche de la variabilité de la mesure, alors que l'AHA/ACC place ce seuil à 5 mm par an, ce qui semble plus adapté.

Conclusion

L'association valvulopathie aortique/dilatation de l'aorte ascendante est fréquente mais pas systématique. L'IAo asymptomatique est de bon pronostic à condition de ne pas retarder l'intervention chirurgicale lorsqu'elle est indiquée (retentissement VG important). L'étude de l'aorte ascendante se fait en ETT, il est cependant impératif de recourir à l'imagerie en coupes en cas de mauvaise visualisation ou d'anomalie. Le risque de dissection aortique dépend du diamètre aortique et de la pathologie sous-jacente, raison pour laquelle il existe différents seuils pour recourir à la chirurgie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); VAHANIAN A, ALFIERI O, ANDREOTTI F *et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*, 2012;33:2451-2496.
2. LANCELLOTTI P, TRIBOUILLOY C, HAGENDORFF A *et al.* Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2013; 14:611-644.
3. BROCH K, URHEIM S, LONNEBAKKEN MT *et al.* Controlled release metoprolol for aortic regurgitation: a randomised clinical trial. *Heart*, 2016;102:191-197.
4. ELDER DH, WEI L, SZWEJKOWSKI BR *et al.* The impact of renin-angiotensin-aldosterone system blockade on heart failure outcomes and mortality in patients identified to have aortic regurgitation: a large population cohort study. *J Am Coll Cardiol*, 2011;58:2084-2091.
5. PIZARRO R, BAZZINO OO, OBERTI PF *et al.* Prospective validation of the prognostic usefulness of B-type natriuretic peptide in asymptomatic patients with chronic severe aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, 2011;58:1705-1714.
6. KUSUNOSE K, AGARWALS, MARWICK TH *et al.* Decision making in asymptomatic aortic regurgitation in the era of guidelines: incremental values of resting and exercise cardiac dysfunction. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2014;7:352-362.
7. DE MEESTER C, GERBER BL, VANCRAEYNST D *et al.* Early surgical intervention versus watchful waiting and outcomes for asymptomatic severe aortic regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015;150:1100-1108.
8. WANG Y, SHI J, LI F *et al.* Aortic valve replacement for severe aortic regurgitation in asymptomatic patients with normal ejection fraction and severe left ventricular dilatation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2016;22:425-430.
9. HABIB G, LANCELLOTTI P, ANTUNES MJ *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*, 2015; 36:3075-3128.
10. LANSAC E, DI CENTA I, SLEILATY G *et al.* Long-term results of external aortic ring annuloplasty for aortic valve repair. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2016;50:350-360.
11. SHERRAH AG, ANDVIK S, VAN DER LINDE D *et al.* Nonsyndromic Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection: Outcomes With Marfan Syndrome Versus Bicuspid Aortic Valve Aneurysm. *J Am Coll Cardiol*, 2016;67:618-626.
12. ERBEL R, ABOYANS V, BOILEAU C *et al.* 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2014;35:2873-2926.
13. MATURA LA, HO VB, ROSING DR *et al.* Aortic dilatation and dissection in Turner syndrome. *Circulation*, 2007; 116:1663-1670.

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

Le dossier – Prise en charge des valvulopathies asymptomatiques

Quand opérer une insuffisance mitrale organique asymptomatique ?

RÉSUMÉ : Les indications opératoires en présence d'une insuffisance mitrale (IM) primaire sévère chez un patient asymptomatique font encore l'objet de discussion. La chirurgie est admise en présence d'une dysfonction systolique ventriculaire gauche (fraction d'éjection < 60 % ou diamètre télésystolique \geq 40 mm), de troubles du rythme supraventriculaires paroxystiques ou d'une pression artérielle pulmonaire (PAP) systolique de repos > 50 mmHg.

De nombreuses équipes proposent des stratégies chirurgicales de plus en plus précoces après s'être assurées que la fuite mitrale est réellement sévère, qu'une plastie est réalisable avec une quasi-certitude et que le risque opératoire est très faible. Si l'on s'oriente vers une surveillance médicale de ces patients asymptomatiques, en rythme sinusal sans signe de dysfonction VG, cette dernière doit être rigoureuse, par exemple semestrielle, afin de dépister précocement l'éventuelle apparition d'une symptomatologie fonctionnelle, de troubles du rythme supraventriculaires ou de critères échocardiographiques classiques opératoires, situations qui devront conduire rapidement à la chirurgie.



C. TRIBUILLOY
CHU d'AMIENS.

Ces 30 dernières années ont été marquées par une évolution des profils étiologiques des insuffisances mitrales (IM) organiques que l'on appelle maintenant IM primaires. Ainsi, le prolapsus valvulaire mitral (PVM), associé ou non à une rupture de cordage, est devenue la première cause d'IM sévère (*fig. 1*) dans les pays occidentaux. Parallèlement, l'avènement des nouvelles méthodes échocardiographiques de quantification, la connaissance de l'histoire naturelle et surtout les progrès de la chirurgie reconstructrice ont progressivement modifié la prise en charge qui a évolué petit à petit d'une attitude conservatrice vers des indications chirurgicales de plus en plus précoces chez des patients parfois asymptomatiques [1].

Il est parfaitement admis que l'apparition d'une symptomatologie fonctionnelle à type de dyspnée d'effort est un tournant évolutif majeur, source d'insuffisance cardiaque et de surmortalité. En l'ab-



Fig. 1 : Exemple de francs prolapsus de la valve mitrale postérieure par rupture de cordage à l'origine d'une insuffisance mitrale sévère avec éversion du bord libre du feuillet valvulaire dans l'oreillette gauche (échographie transœsophagienne). OG : oreillette gauche. VG : ventricule gauche.

sence de contre-indication, l'existence ou l'apparition d'une symptomatologie fonctionnelle liée à une IM primaire sévère doit conduire à retenir une indication chirurgicale rapide. En revanche, les

Le dossier – Prise en charge des valvulopathies asymptomatiques

indications chez les patients asymptomatiques sont plus discutées et reposent classiquement sur un ensemble de facteurs rythmiques, échocardiographiques et biologiques. Certains auteurs recommandent la chirurgie en présence d'une IM sévère chez des patients strictement asymptomatiques, en rythme sinusal, avec fraction d'éjection (FE) préservée, ventricule gauche peu dilaté, quand le risque opératoire est faible et la plasticité quasi certaine. L'objet de cet article est de discuter les indications opératoires dans l'IM primaire asymptomatique. En pratique, le clinicien doit répondre à sept questions essentielles quand il discute de cette conduite à tenir.

Les questions essentielles

1. L'insuffisance mitrale est-elle sévère ?

La chirurgie mitrale chez un patient asymptomatique ne se discute habituellement que si l'IM primaire est impor-

tante. La quantification de l'IM est donc une étape fondamentale. Elle est effectuée par écho-Doppler, par une approche multiparamétrique (**tableau 1**). L'IRM peut être utile dans les cas difficiles. Le rôle pronostique majeur du degré de la fuite a été montré dans une étude menée

chez 456 patients initialement a- ou pauci-symptomatiques au moment du diagnostic, porteurs de fuites mitrales organiques essentiellement par prolapsus [2]. La surface de l'orifice régurgitant (SOR) et le volume régurgité (VR) étaient des déterminants puissants et

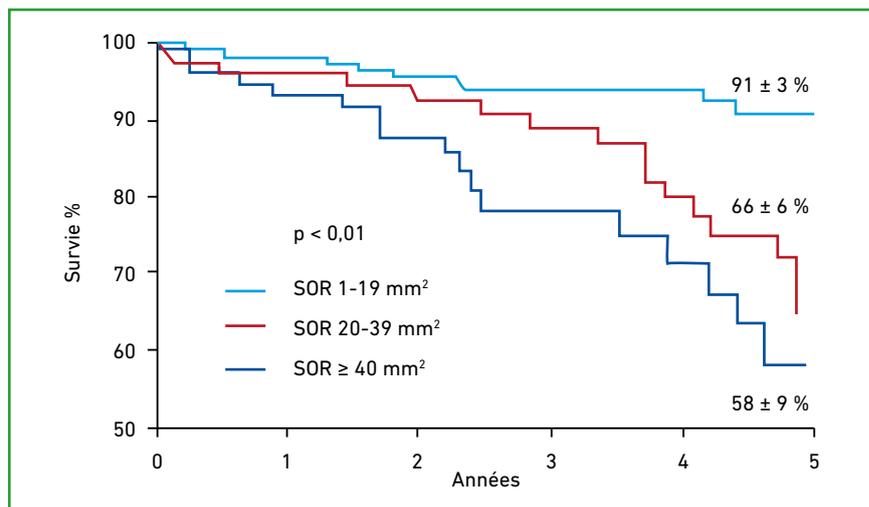


Fig. 2 : Pronostic de l'insuffisance mitrale organique dégénérative en fonction de la surface de l'orifice régurgitant (SOR) [2].

Paramètres	IM minime (grade 1)	IM moyenne (grades 2 et 3)		IM sévère (grade 4)
		Modérée à moyenne (grade 2)	Moyenne à importante (grade 3)	
Qualitatifs				
Morphologie de la valve	-	-	-	Prolapsus avec défaut de coaptation visible en 2D
Signal Doppler continu	Incomplet/tronqué	Dense	Dense, triangulaire	Dense, triangulaire
Semi-quantitatifs				
Vena contracta	< 3 mm	Intermédiaire		≥ 7 mm
Flux mitral	Onde A prédominante	Variable		Onde E prédominante (> 1,5 m/s)*
Inversion holo- ou mésotéléstolique du FVP	Absente	Absente		Présente
Rapport ITV mitrale/ITV aortique	< 1	Intermédiaire		> 1,4
Quantitatifs				
SOR (mm²)	< 20	20-29	30-39	≥ 40
Volume régurgité (ml)	< 30	30-44	45-49	≥ 60

*En l'absence d'autre cause d'élévation de la pression OG ou de sténose mitrale.

Tableau 1 : Critères échocardiographiques et Doppler permettant de quantifier une IM par prolapsus.

indépendants du pronostic en l'absence de chirurgie. Cinq ans après le diagnostic, 43 % des patients dont la SOR était $\geq 40 \text{ mm}^2$ (IM de grade 4) étaient décédés, ce qui représentait une surmortalité importante en l'absence de chirurgie par rapport au taux attendu dans la population générale (fig. 2).

Par ailleurs, une augmentation de la SOR et du VR à l'effort a été observée par l'équipe de Liège chez 1/3 des patients asymptomatiques avec IM par PVM. Cette aggravation des paramètres quantitatifs était en moyenne de plus de 10 mm^2 pour la SOR et de 15 mL pour le VR. L'augmentation de la sévérité de la fuite à l'effort était corrélée à celle des pressions artérielles pulmonaires (PAP) et à la dégradation fonctionnelle dans le suivi [3].

2. Le patient est-il réellement asymptomatique ?

Il est important de détecter "les faux asymptomatiques" qui sont fréquents, rapportés dans 30 % des cas dans certains travaux. Il ne faut donc pas hésiter à pratiquer une épreuve d'effort classique, une échocardiographie d'effort ou une épreuve d'effort cardiorespiratoire pour vérifier l'absence de symptôme. En effet, si le test démasque une symptomatologie fonctionnelle liée à l'IM, l'indication opératoire sera, de toute façon, à retenir en l'absence de contre-indication. Le dosage du BNP ou du pro-BNP peut aussi faciliter la détection des faux asymptomatiques. En effet, une augmentation chez un patient dont l'interrogatoire ne révèle aucune symptomatologie fonctionnelle doit conduire à réaliser systématiquement, si cela est possible, une évaluation à l'effort.

3. La valve mitrale est-elle réparable ?

La faisabilité de la plastie est un élément qui sera apprécié par l'échocardiographe. Elle dépend du type de lésion observée, mais aussi de l'expérience du chirurgien. Les limites valvulaires

sont les calcifications annulaires extensives, infiltrant les feuillets de myocarde adjacents, les rétractions valvulaires et tendineuses importantes, la rigidité valvulaire et le "manque d'étoffe" valvulaire. La plastie mitrale est actuellement réalisable dans plus de 90 % des IM par prolapsus [1]. Les résultats de la plastie sont plus aléatoires dans l'IM rhumatismale ou médicamenteuse. Dans l'endocardite infectieuse, ces possibilités dépendent de la sévérité et de l'extension des lésions valvulaires et annulaires.

Le compte rendu d'échocardiographie, quand on discute une indication chirurgicale, doit donc préciser la probabilité de pouvoir réaliser un geste conservateur qui dépend, bien entendu, des lésions mais aussi de l'expertise du chirurgien. On sera d'autant plus "interventionniste" qu'une plastie apparaît réalisable avec une très haute probabilité. En effet, la plastie est supérieure au remplacement valvulaire en termes de fonction systolique VG postopératoire (vraisemblablement en raison de la préservation

des cordages et du muscle papillaire), et de mortalité opératoire et postopératoire tardive, sans exposer à un nombre plus important de réinterventions. Le risque thromboembolique est également plus faible après plastie qu'après remplacement valvulaire et la survenue d'événements hémorragiques plus rare, l'anticoagulation n'étant recommandée qu'en cas de fibrillation atriale (FA). Ainsi, l'espérance de vie à 10 ans après plastie s'est révélée proche de celle de la population générale dans plusieurs séries rétrospectives, alors qu'une surmortalité est rapportée pour le remplacement valvulaire.

4. Existe-t-il des troubles du rythme supraventriculaires ?

D'une manière générale, la survenue d'une FA permanente ou paroxystique est un puissant facteur de risque d'insuffisance cardiaque et de mortalité qui doit conduire à discuter une correction chirurgicale de l'IM même si le patient demeure asymptomatique [1]. Chez les

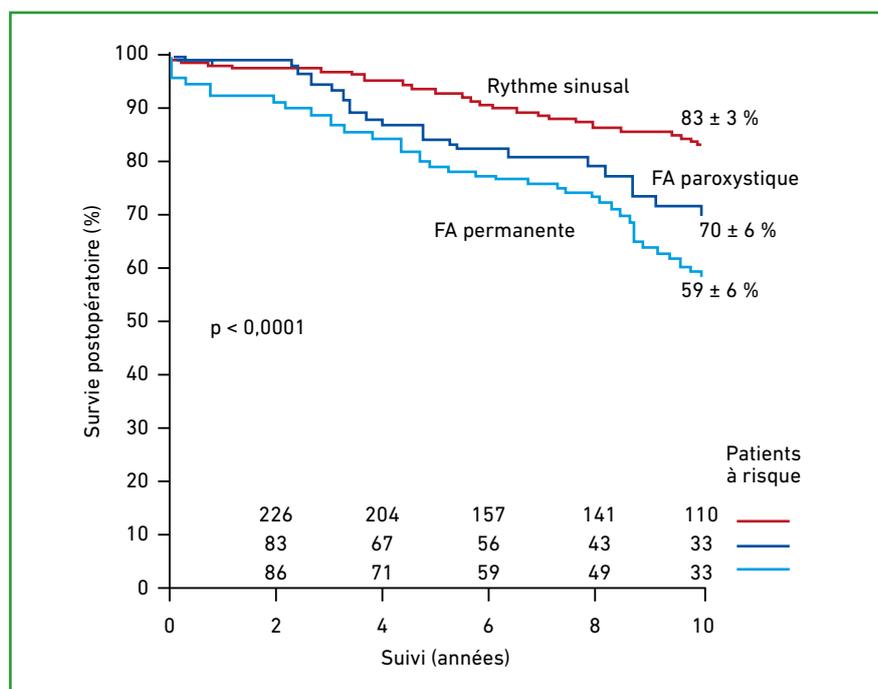


Fig. 3 : Survie après réparation valvulaire dans l'IM par prolapsus chez les patients en rythme sinusal, en fibrillation permanente ou présentant de la FA paroxystique [4].

Le dossier – Prise en charge des valvulopathies asymptomatiques

patients en rythme sinusal lors du diagnostic d'IM sévère, 10 ans après le diagnostic, environ 50 % d'entre eux auront développé un premier accès de FA. Nous avons récemment montré que les patients opérés (symptomatiques ou asymptomatiques), quand ils étaient atteints d'une FA permanente ou paroxystique en préopératoire, avaient une surmortalité postopératoire à long terme par rapport aux patients en rythme sinusal (survie à 10 ans $64 \pm 4\%$ vs $83 \pm 3\%$; $p = 0,01$). Les patients avec FA paroxystique préopératoire avaient une survie postopératoire supérieure à celle des patients en FA permanente, mais inférieure à celle des patients en rythme sinusal (fig. 3) [4].

5. Existe-t-il des signes de dysfonction ventriculaire gauche ?

L'étude du retentissement sur le ventricule gauche (VG) guide souvent la décision : surveillance médicale ou chirurgicale. Il faut en effet opérer suffisamment tôt avant l'installation d'une dysfonction VG qui pourra persister en postopératoire et qui peut être masquée derrière une FE encore normale. Une

diminution de la FEVG et/ou une augmentation du diamètre téléstolique ventriculaire gauche [DTSVG] sont des signes de dysfonction VG [5, 6]. La mortalité annuelle des patients avec IM sévère se majore dès que la FE devient $< 60\%$ (fig. 4) et/ou que le diamètre téléstolique (DTS) dépasse 40 mm ou 22 mm/m^2 .

Nous avons pu récemment montrer qu'un index simple d'éjection VG, le rapport diamètre téléstolique VG indexé/VTI aortique à l'anneau enregistrée en Doppler pulsé permettait d'identifier en préopératoire un groupe de patients à haut risque en termes de mortalité ou d'événements cardiovasculaires après chirurgie mitrale réparatrice pour prolapsus. Ainsi, un indice d'éjection ventriculaire gauche $> 1,13$ est apparu étroitement associé à une réduction de la survie après réparation mitrale et à une majoration de la mortalité cardiaque, indépendamment des symptômes, des comorbidités et des paramètres classiques de fonction ventriculaire gauche [7].

L'évaluation de la déformation myocardique par le *strain* longitudinal glo-

bal (GLS) ventriculaire gauche, par *speckle tracking*, apparaît intéressante pour dépister plus précocement la dysfonction VG quand la FEVG demeure encore dans la norme ou que le diamètre téléstolique VG est $< 40 \text{ mm}$. Ainsi, la FEVG évaluée 6 mois après la chirurgie est significativement corrélée au GLS VG préopératoire, qu'il soit évalué au repos ou à l'effort [8]. Des travaux récents ont par ailleurs montré qu'un GLS VG préopératoire $< -18-19\%$ était un facteur prédictif indépendant de dysfonction VG postopératoire [9].

L'échographie d'effort permet par ailleurs d'évaluer la réserve contractile VG, qui peut être estimée par la mesure de la différence de FEVG ou de GLS entre le pic d'effort et le repos. L'équipe de Liège a montré que l'absence de réserve contractile définie par une augmentation de moins de 4 % de la FEVG ou de moins de 2 % du GLS conduit à individualiser un groupe de patients à plus haut risque de dysfonction VG postopératoire [10]. Les patients sans réserve contractile évaluée par le GLS avaient par ailleurs une survie sans événement cardiaque à 3 ans plus basse.

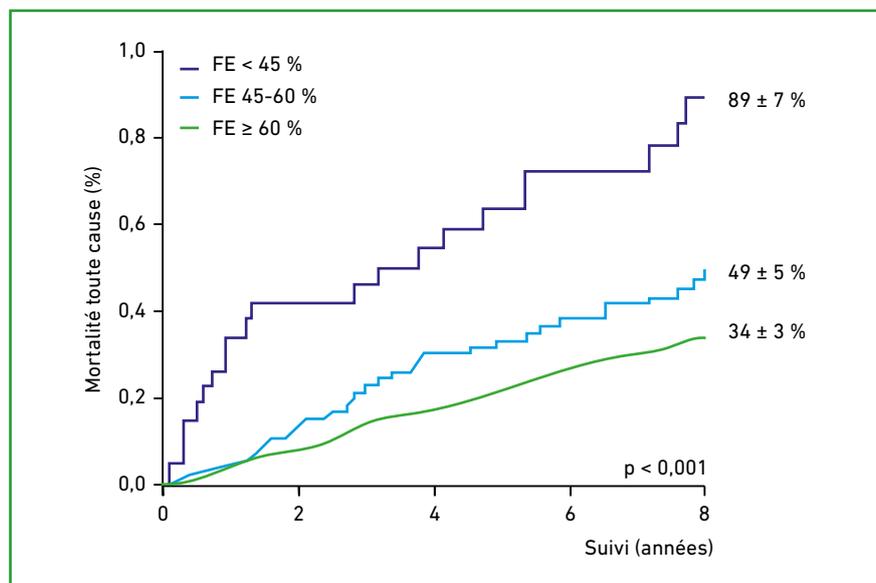


Fig. 4 : Impact de la fraction d'éjection (FE) sur la mortalité au cours du suivi d'une série d'insuffisance mitrale importante par prolapsus [5]. La meilleure survie, en l'absence de chirurgie, est observée chez les patients qui ont une FEVG $\geq 60\%$.

6. Quel est le degré de dilatation de l'oreillette gauche ?

Le simple diamètre atrial gauche ($> 50 \text{ mm}$) au moment du diagnostic est aussi un paramètre indépendamment et étroitement associé à la survenue du trouble du rythme et expose à un risque de FA et de surmortalité en l'absence de chirurgie [11]. Une dilatation atriale gauche au-delà de la valeur seuil de 55 mm [11] ou surtout de 60 mL/m^2 [12] est associée à une augmentation significative de l'incidence des événements cardiovasculaires au cours du suivi des IM sévères par prolapsus non opérées (fig. 5).

7. Quel est le retentissement de l'IM sur les pressions pulmonaires ?

L'impact de l'hypertension pulmonaire sur le pronostic a été confirmé par le

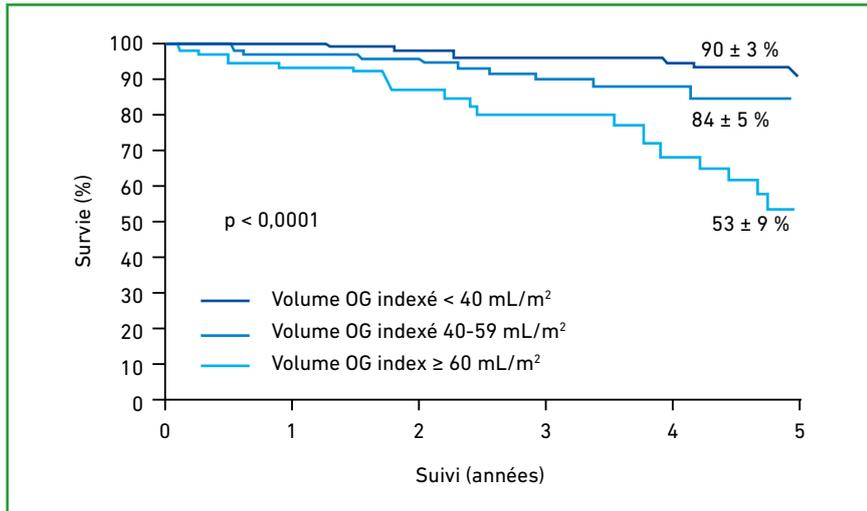


Fig. 5 : Impact du volume de l'oreillette gauche (indexé à la surface corporelle) en l'absence de chirurgie dans une série de patients atteints d'une insuffisance mitrale par prolapsus sur rupture de cordage [12].

registre MIDA, rapportant une surmortalité sous traitement conservateur [13] chez les patients dont la pression pulmonaire systolique (PAPS) évaluée par échocardiographie Doppler à partir du flux d'insuffisance tricuspide était > 50 mmHg au repos (**fig. 6**). Une hypertension artérielle pulmonaire est plus fréquemment trouvée à l'effort qu'au repos dans ce contexte d'IM. L'hypertension artérielle pulmonaire

d'effort est un facteur prédictif indépendant de survenue de symptômes avec une valeur seuil de 60 mmHg pour la PAPS d'effort. Chez les patients atteints d'une insuffisance mitrale sévère qui demeurent asymptomatiques, la fonction ventriculaire droite est habituellement préservée alors qu'il n'est pas rare d'observer une altération de cette dernière chez les patients porteurs d'une IM organique sévère symptomatique.

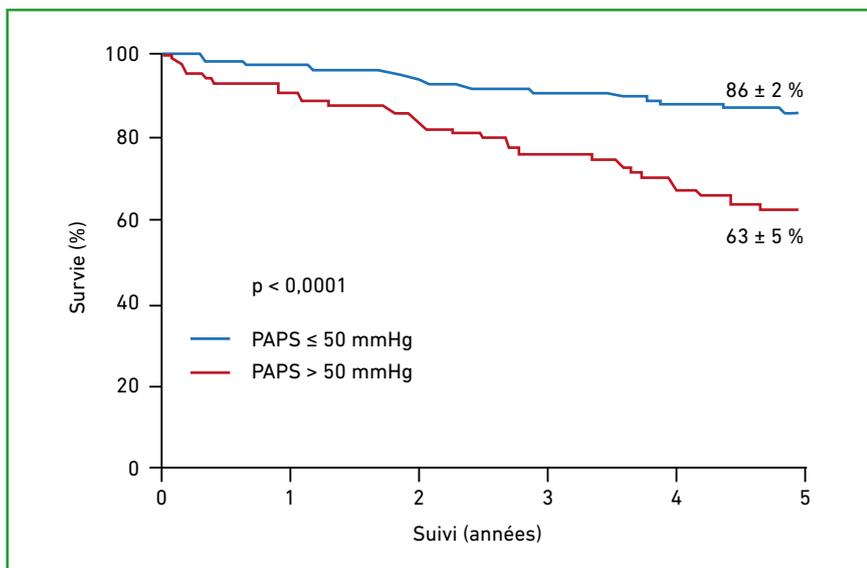


Fig. 6 : Impact de la pression artérielle pulmonaire systolique dans l'insuffisance mitrale par prolapsus sur rupture de cordage en l'absence de chirurgie [13].

Quel est l'apport du BNP ?

L'intérêt du BNP et du pro-BNP est souligné par plusieurs études. Ils sont corrélés aux indices de fonction VG, au volume auriculaire gauche, aux pressions pulmonaires. Une valeur de BNP > 105 pg/mL conduirait à identifier un groupe de patients asymptomatiques à plus haut risque d'événement cardiovasculaire ou de dysfonction VG [14]. En pratique, le BNP peut faciliter la détection "des faux asymptomatiques" et surtout être utile durant le suivi des patients asymptomatiques porteurs d'une IM sévère quand on a opté pour une stratégie de surveillance attentive clinique et échocardiographique.

Les indications chirurgicales classiques

La chirurgie valvulaire est actuellement le traitement de référence de l'IM primaire, les procédures percutanées comme le MitraClip n'étant envisagées que chez un petit nombre de patients symptomatiques. Rappelons aussi qu'il n'existe pas actuellement de données montrant le bénéfice d'un traitement vasodilatateur dans l'IM primaire asymptomatique à FE conservée et que ce type de traitement n'est pas recommandé quand on opte pour une surveillance médicale. En l'absence d'essai randomisé ayant comparé le suivi médical aux différentes stratégies chirurgicales, les indications classiques de la chirurgie chez les patients asymptomatiques sont basées sur l'histoire naturelle et l'étude des déterminants pronostiques préopératoires et postopératoires.

La chirurgie s'adresse aux IM atteignant les critères échographiques de sévérité et doit être réalisée dans un centre chirurgical de référence pour la plastie mitrale. En effet, la très grande majorité (> 90 %) des IM, dans notre pays, peut être traitée aujourd'hui par une chirurgie conservatrice. Le **tableau II** résume les indications chirurgicales classiques

Le dossier – Prise en charge des valvulopathies asymptomatiques

retenues chez les patients asymptomatiques par les recommandations européennes de 2012 qui préconisent la chirurgie en présence :

- d’une dysfonction systolique VG (définie par une FE ≤ 60 % et/ou un DTS ≥ 45 mm), y compris s’il existe une forte probabilité de remplacement valvulaire mitral (classe IC);
- d’une FA permanente ou paroxystique ou d’une PAPs de repos > 50 mmHg chez les patients dont la fonction VG est jugée préservée (DTSVG < 45 mm, FEVG > 60 %) (classe IIa, C);
- d’une IM par prolapsus valvulaire à FEVG préservée avec éversion d’un ou des deux feuillets dans l’oreillette gauche quand le DTSVG est ≥ 40 mm (ou 22 mm/m²), à condition qu’il existe une haute probabilité de réparation durable et un risque opératoire faible (classe IIa, C).

Enfin, la chirurgie peut être discutée (classe IIb, C) chez les patients *asymptomatiques* en rythme sinusal avec FEVG préservée quand le volume de l’oreillette gauche est > 60 mm/m² ou quand la PAPs d’effort est > 60 mmHg, à condition qu’il existe une haute probabilité de réparation durable et un risque chirurgical faible.

La controverse

La place de la chirurgie prophylactique dans l’IM organique sévère chez les patients asymptomatiques en rythme sinusal avec fonction VG préservée (FEVG > 60 %, DTS < 40 mm), PAP systolique < 50 mmHg et volume OG < 60 mL/m² est controversée. Une chirurgie préventive ne peut se concevoir que si le risque opératoire est très faible et si l’intervention n’entraîne pas un surcroît de risque ultérieur, notamment lié à la mise en place d’une prothèse valvulaire (nouvelle intervention à distance). Cette option chirurgicale précoce ne sera donc envisagée que si la réalisation d’une plastie mitrale est quasi certaine, c’est-à-dire en présence d’un prolapsus valvulaire mitral à l’origine de l’IM sévère.

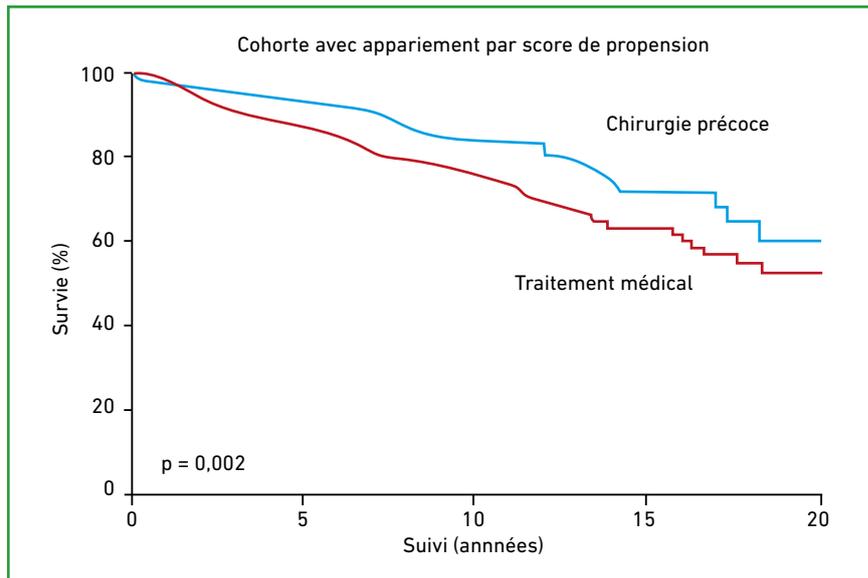


Fig. 7 : Dans ce travail rétrospectif du registre MIDA incluant des insuffisances mitrales sévères par prolapsus, la chirurgie précoce (dans les 3 mois qui suivent le diagnostic) chez des patients asymptomatiques ou peu-symptomatiques apporte une meilleure survie que le suivi médical [16].

Des séries prospectives et rétrospectives observationnelles (**fig. 7**) sont en faveur de cette chirurgie précoce qui semble améliorer la survie à long terme et mieux prévenir la dysfonction VG [15, 16], mais on ne dispose pas aujourd’hui de résultats d’un essai randomisé démontrant de manière indiscutable la supériorité de cette attitude. Certaines équipes, au contraire, sont en faveur d’une surveillance médicale clinique et échocardiographique rigoureuse, semestrielle, de ces patients asymptomatiques en rythme sinusal, sans signe de dysfonction VG (**fig. 8**), pour ne considérer la chirurgie qu’en cas d’apparition d’une symptomatologie fonctionnelle, de troubles du rythme supraventriculaire, d’une PAPs > 50 mmHg, de signes de dysfonction ventriculaire gauche (FEVG < 60 %, diamètre télésystolique ventriculaire gauche > 40 mm) [17].

Les recommandations américaines AHA/ACC (2014), dans ce contexte de bonne fonction VG et de rythme sinusal, retiennent une indication de classe IIa à condition que le risque opératoire soit faible et la plastie quasi certaine avec un bon résultat à distance (IM

par prolapsus). En revanche, les recommandations européennes (**tableau II**) n’envisagent pas cette indication. En effet, comme nous l’avons vu ci-dessus, elles ne discutent la chirurgie conservatrice qu’en cas d’association avec une dilatation atriale > 60 mL/m² ou avec

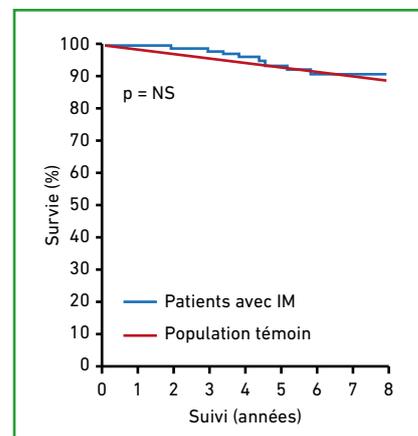


Fig. 8 : Dans le travail prospectif de l’équipe de Vienne incluant des patients atteints d’une insuffisance mitrale primaire significative, sans signe de dysfonction VG, sans HTAP de repos, en rythme sinusal, la surveillance clinique et échocardiographique rigoureuse pour n’envisager la chirurgie que lors de l’apparition des critères classiques d’indication opératoire a permis d’obtenir une survie identique à celle d’une population témoin [17].

Classe I	<ul style="list-style-type: none"> Chirurgie recommandée en cas d'IM sévère asymptomatique et de signes de dysfonction VG (FE \leq 60 % et/ou DTS \geq 45 mm)
Classe IIa	<ul style="list-style-type: none"> Chirurgie à considérer en cas d'IM sévère asymptomatique avec fonction systolique VG préservée et premier accès de FA ou hypertension pulmonaire (PAPs > 50 mmHg au repos) Chirurgie à considérer en cas d'IM sévère asymptomatique avec fonction systolique VG préservée, haute probabilité de succès d'une plastie, risque chirurgical bas, rupture de cordage et DTS \geq 40 mm
Classe IIb	<ul style="list-style-type: none"> Chirurgie envisageable en cas d'IM sévère asymptomatique avec fonction systolique VG préservée, haute probabilité de succès d'une plastie et faible comorbidité, associée à : <ul style="list-style-type: none"> – une dilatation atriale (volume atrial gauche \geq 60 mL/m²); – ou à une hypertension pulmonaire d'effort (PAPs \geq 60 mmHg à l'effort).
FE: fraction d'éjection; VG: ventricule gauche; DTS: diamètre télésystolique; FA: fibrillation atriale; PAPs: pression artérielle pulmonaire systolique.	

Tableau II : Indications chirurgicales de l'insuffisance mitrale (IM) organique asymptomatique sévère selon les recommandations européennes de 2012.

une hypertension pulmonaire d'effort (indication de classe IIb).

Ces deux options "stratégiques", surveillance attentive ou chirurgie précoce, nous semblent en fait à discuter "au cas par cas", en tenant compte de l'avis du patient, de l'expérience de l'équipe chirurgicale, et du risque opératoire qui est fondamental et qui dépend essentiellement des comorbidités et de l'âge. En attendant le résultat de futures études randomisées, il nous paraît raisonnable de s'orienter vers la chirurgie

précoce chez un patient asymptomatique après avoir vérifié que l'IM est sévère, quand la FEVG se rapproche de 60 % et/ou le diamètre télésystolique de 40 mm, à condition, bien entendu, qu'une plastie mitrale soit réalisable de manière quasi certaine avec un faible risque opératoire (fig. 9).

Si l'on s'oriente vers la surveillance clinique et échocardiographique, cette dernière doit être systématique, rigoureuse, semestrielle, afin de dépister l'éventuelle apparition d'une symptomatolo-

gie fonctionnelle, de troubles du rythme supraventriculaires ou de critères échocardiographiques classiques opératoires. La tendance actuelle est de s'orienter de plus en plus vers une stratégie chirurgicale précoce (*early surgery attitude*) en raison des résultats des études observationnelles rapportant un bénéfice de cette attitude en termes de survie tardive et de risque d'insuffisance cardiaque par comparaison à l'attente "armée" préconisée par l'équipe de Vienne (*watchful waiting attitude*).

BIBLIOGRAPHIE

- GRIGIONI F, TRIBUILLO C, AVIERINOS JF *et al*; Investigators M. Outcomes in mitral regurgitation due to flail leaflets a multicenter european study. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2008;1:133-141.
- ENRIQUEZ-SARANO M, AVIERINOS JF, MESSIKA-ZEITOUN D *et al*. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med*, 2005;352:875-883.
- MAGNE J, LANCELOTTI P, PIERARD LA *et al*. Exercise-induced changes in degenerative mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, 2010;56:300-309.
- SZYMANSKI C, MAGNE J, FOURNIER A *et al*. Usefulness of preoperative atrial fibrillation to predict outcome and left ventricular dysfunction after valve repair for mitral valve prolapse. *Am J Cardiol*, 2015;115:1448-1453.
- TRIBUILLO C, RUSINARU D, GRIGIONI F *et al*. Mitral Regurgitation International Database I. Long-term mortality associated with left ventricular dysfunction in mitral regurgitation due to flail leaflets: A multicenter analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2014;7:363-370.
- TRIBUILLO C, GRIGIONI F, AVIERINOS JF *et al*. Survival implication of left ventricular end-systolic diameter in mitral regurgitation due to flail leaflets: a long-term follow-up multicenter study. *J Am Coll Cardiol*, 2009;54:1961-1968.
- MAGNE J, SZYMANSKI C, FOURNIER A *et al*. Clinical and Prognostic Impact of a New Left Ventricular Ejection Index in Primary Mitral Regurgitation Because of Mitral Valve Prolapse. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2015;8:e003036.

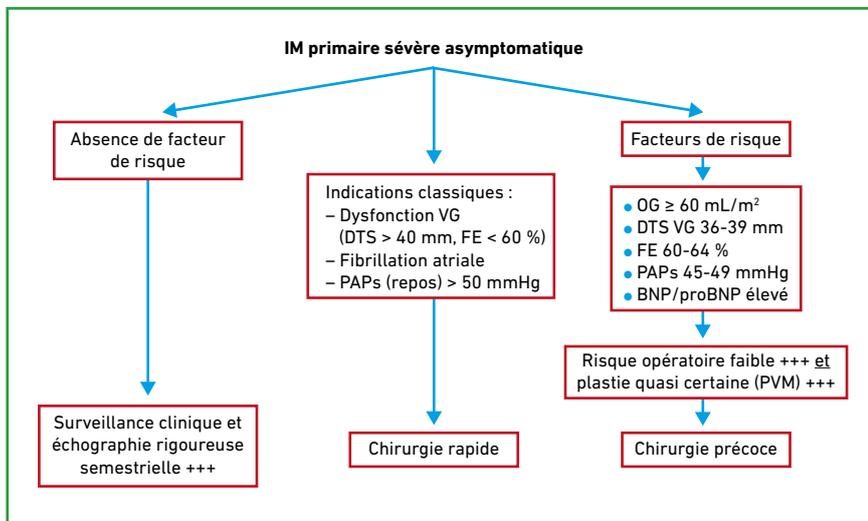


Fig. 9 : Proposition d'un organigramme pour discuter de la chirurgie en présence d'un patient asymptomatique atteint d'une insuffisance mitrale primaire sévère.

I Revues générales

Quelles endocardites infectieuses opérer en urgence ?

RÉSUMÉ : La moitié des patients qui ont une endocardite infectieuse (EI) doivent être opérés durant la phase initiale de l’EI, pendant l’antibiothérapie. Les raisons pour lesquelles il faut envisager une intervention chirurgicale précoce sont d’éviter une insuffisance cardiaque progressive, des dommages structuraux irréversibles causés par une infection sévère, une embolie systémique. La chirurgie est associée à un risque significatif.

On propose donc une intervention chirurgicale aux patients qui ont des éléments de risque élevé rendant la guérison avec le seul traitement antibiotique improbable, et qui n’ont pas de comorbidités ou de complications trop importantes qui rendraient la chirurgie trop risquée.



F. DELAHAYE
Service de Cardiologie,
Hôpital Louis Pradel, BRON.

Les recommandations européennes [1] et américaines [2] ont été publiées indépendamment, mais en même temps, en septembre 2015. Elles sont assez similaires quant aux indications chirurgicales. Au contraire des recommandations américaines, les recommandations européennes précisent le moment de l’intervention chirurgicale. L’indication en extrême urgence correspond à l’intervention chirurgicale dans les 24 heures, l’intervention urgente est réalisée dans les premiers jours et l’intervention programmée est faite après au moins 1 à 2 semaines d’antibiothérapie.

Ces recommandations ont été simplifiées par rapport à celles de la version précédente de 2009. À l’époque, il y avait deux tableaux, l’un pour les EI sur valve native, l’autre pour les EI sur prothèse valvulaire. Désormais, il n’y a plus qu’un seul tableau (**tableau I**).

L’âge, en soi, n’est pas une contre-indication à l’intervention chirurgicale. L’identification des patients nécessitant une intervention chirurgicale précoce

est souvent difficile. Elle requiert une concertation pluridisciplinaire de “l’équipe EI” : cardiologues, chirurgiens cardiaques, infectiologues, neurologues...

Les trois principales indications d’une intervention chirurgicale précoce dans l’EI du cœur gauche sont ses trois principales complications : l’insuffisance cardiaque, l’infection non contrôlée et la prévention du risque embolique.

Première indication : l’insuffisance cardiaque

C’est la complication la plus fréquente dans l’EI (40 à 60 % des EI sur valve native); elle est plus fréquente dans les EI aortiques que dans les EI mitrales. C’est aussi l’indication chirurgicale la plus fréquente.

Une EI aortique ou mitrale, sur valve native ou prothétique, doit être opérée en extrême urgence lorsqu’il y a une régurgitation aiguë sévère, une obstruction ou une fistule causant un

I Revues générales

Indications	Moment ^a	Recommandation
Insuffisance cardiaque		
El aortique ou mitrale avec régurgitation aiguë sévère ou obstruction valvulaire ou fistule entraînant un œdème pulmonaire réfractaire ou un choc cardiogénique	Extrême urgence	I, B
El aortique ou mitrale avec régurgitation sévère ou obstruction valvulaire, et insuffisance cardiaque ou signes échocardiographiques de mauvaise tolérance hémodynamique	Urgence	I, B
Infection non contrôlée		
Infection locale non contrôlée (abcès, faux anévrisme, fistule, végétation augmentant de taille)	Urgence	I, B
Infection causée par un champignon ou par un micro-organisme multirésistant	Urgence/non urgence	I, C
Hémocultures restant positives malgré une antibiothérapie appropriée et un contrôle adéquat des foyers infectieux métastatiques	Urgence	IIa, B
El sur prothèse valvulaire due à un staphylocoque ou à une bactérie Gram-négative non HACEK	Urgence/non urgence	IIa, C
Prévention des embolies		
El aortique ou mitrale avec un ou plusieurs épisodes emboliques et végétation > 10 mm malgré une antibiothérapie appropriée	Urgence	I, B
El aortique ou mitrale avec végétation > 10 mm et sténose ou insuffisance sévère et risque opératoire bas	Urgence	IIa, B
El aortique ou mitrale avec végétation > 30 mm	Urgence	IIa, B
El aortique ou mitrale avec végétation > 15 mm et absence d'autre indication chirurgicale ^b	Urgence	IIb, C
^a Moment : extrême urgence : dans les 24 heures ; urgence : dans les premiers jours ; non urgence : après au moins 1 à 2 semaines d'antibiothérapie. ^b La chirurgie peut être préférée si un geste préservant la valve native est faisable.		
Classes de recommandation I : preuves et/ou agrément général qu'un traitement est bénéfique, utile, effectif. II : preuves conflictuelles et/ou divergence d'opinion sur l'utilité/l'efficacité d'un traitement. IIa : en faveur de l'utilité/l'efficacité d'un traitement. IIb : l'utilité/l'efficacité d'un traitement est moins bien établie.		
Niveau de preuve B : données provenant d'un seul essai randomisé ou de grandes études non randomisées. C : consensus d'experts et/ou études petites, rétrospectives, registres.		

Tableau I : Indications et moment de l'intervention chirurgicale dans l'El du cœur gauche, sur valve native ou sur prothèse [1].

œdème pulmonaire réfractaire ou un choc cardiogénique.

En cas d'El aortique et mitrale, sur valve native ou prothétique, avec régurgitation sévère ou obstruction causant des symptômes d'insuffisance cardiaque ou des signes échocardiographiques de mauvaise tolérance hémodynamique (pression télédiastolique ventriculaire gauche élevée [par exemple, fermeture prématurée de la valve mitrale], pression atriale gauche augmentée ou hypertension pulmonaire modérée ou sévère), le patient doit être opéré en urgence.

Deuxième indication : l'infection non contrôlée

C'est une complication redoutée dans l'El. C'est aussi la deuxième cause d'intervention chirurgicale.

L'extension périvalvulaire (abcès, pseudoanévrisme, fistule) d'une El est la cause la plus fréquente d'infection non contrôlée. Elle aggrave le pronostic. L'intervention chirurgicale est très souvent nécessaire en urgence.

La définition d'une infection persistante est arbitraire : fièvre ou hémocultures

restant positives après 7 à 10 jours d'une antibiothérapie appropriée. Une fièvre persistante, qui est fréquente, peut être liée à de nombreux facteurs : bien sûr, une antibiothérapie inadéquate, mais aussi des micro-organismes résistants, des voies veineuses infectées, une infection locale non contrôlée, des complications emboliques, des sites infectieux extracardiaques, une réaction aux antibiotiques.

Une fièvre persistante nécessite :

- le remplacement des voies veineuses ;
- la répétition des examens biologiques, des hémocultures, de l'échocardiographie ;

– la recherche d'un foyer infectieux, intracardiaque ou extracardiaque.

Il y a indication chirurgicale en urgence lorsque les hémocultures restent positives malgré une antibiothérapie appropriée et après vérification qu'il n'y a pas de foyer infectieux extracardiaque.

L'intervention chirurgicale doit être réalisée en urgence ou un peu différée en cas d'infection due à des champignons ou à des micro-organismes multirésistants (par exemple, *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline ou entérocoque résistant à la vancomycine), et en cas d'EI sur prothèse valvulaire due à des staphylocoques ou à des bactéries Gram-négatives non du groupe HACEK.

Troisième indication : la prévention des embolies

Les embolies sont fréquentes dans l'EI (> 20-50 %), et peuvent être mortelles. Les plus fréquentes sont spléniques et cérébrales. Elles peuvent être cliniquement totalement silencieuses, d'où la nécessité d'une imagerie systématique. Le risque embolique décroît de façon très importante après 1 à 2 semaines de traitement antibiotique approprié. La prédiction du risque embolique est très difficile. L'échocardiographie est fondamentale. Les principaux prédicteurs sont la taille et la mobilité des végétations.

En cas d'EI aortique ou mitrale, sur valve native ou sur prothèse valvulaire, s'il persiste des végétations de taille supérieure à 10 mm après au moins un épisode embolique, malgré un traitement antibiotique approprié, l'intervention chirurgicale est urgente.

Il en est de même :

- en cas de végétations de taille > 10 mm avec une sténose ou une régurgitation valvulaire sévère et un risque opératoire bas ;
- en cas de végétations de taille > 15 mm, sans autre indication chirurgicale ;

POINTS FORTS

- La moitié des patients ayant une endocardite infectieuse doivent être opérés durant la phase initiale de l'EI.
- Les trois principales indications d'une intervention chirurgicale précoce dans l'EI du cœur gauche sont ses trois principales complications : l'insuffisance cardiaque, l'infection non contrôlée et la prévention du risque embolique.
- L'indication est souvent difficile à poser, elle doit l'être par une équipe pluridisciplinaire comportant des cardiologues, des chirurgiens cardiaques et des infectiologues.

– en cas de végétations très volumineuses (> 30 mm).

En cas de complication neurologique

Des complications neurologiques symptomatiques surviennent chez 15 à 30 % des patients ayant une EI et les événements neurologiques cliniquement silencieux sont fréquents. Les accidents vasculaires cérébraux (ischémiques et hémorragiques) sont associés à un surcroît de mortalité. Un diagnostic rapide

et l'initiation rapide d'une antibiothérapie appropriée sont d'importance majeure pour prévenir une complication neurologique première ou récidivante.

Après un premier événement neurologique, si une hémorragie cérébrale a été exclue par un scanner et si l'état neurologique n'est pas sévère (coma), s'il y a une indication chirurgicale cardiaque, l'intervention est associée à un risque neurologique bas (3-6 %) et à une probabilité forte de récupération neurologique complète ; elle ne doit pas être retardée. En cas d'hémorragie intracérébrale, le

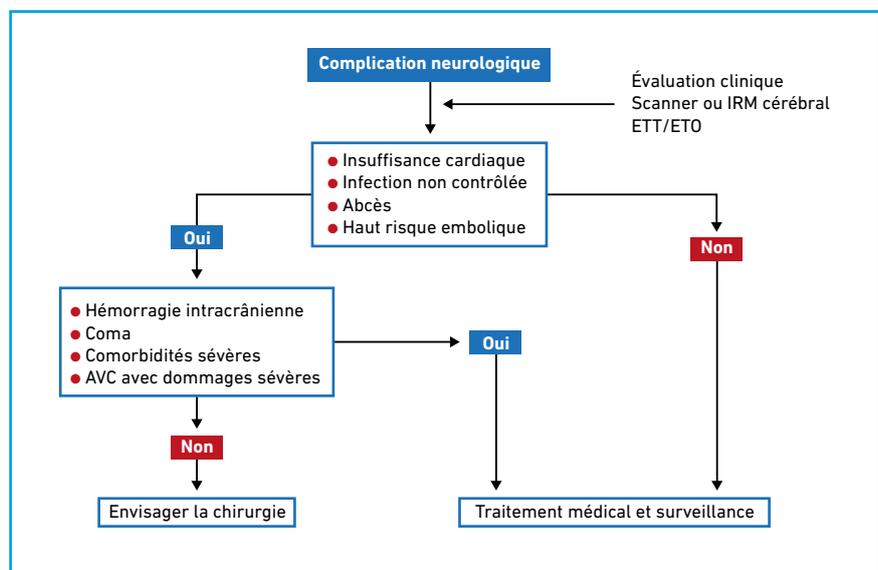


Fig. 1 : Stratégie thérapeutique en cas de complication neurologique [1].

I Revues générales

pronostic neurologique est plus mauvais, et l'intervention chirurgicale doit en général être repoussée d'un mois. La stratégie thérapeutique en cas de complication neurologique est présentée dans la **figure 1**.

Endocardites infectieuses du cœur droit

Dans les EI sur dispositif électronique intracardiaque, l'extraction du matériel est requise. Celle-ci peut le plus souvent être réalisée par voie percutanée. L'extraction est chirurgicale si

l'extraction percutanée est incomplète ou impossible ou lorsqu'il y a une EI tricuspide destructrice sévère.

Dans les EI du cœur droit, il y a indication chirurgicale en cas de micro-organismes difficiles à éradiquer (par exemple, champignons, *S. aureus*, *P. aeruginosa*) ou de bactériémie persistant plus de 7 jours malgré une antibiothérapie adaptée, de végétations tricuspides > 20 mm après embolies pulmonaires récidivantes, ou d'insuffisance cardiaque droite secondaire à une insuffisance tricuspide sévère répondant mal au traitement diurétique.

BIBLIOGRAPHIE

1. HABIB G, LANCELLOTTI P, ANTUNES MJ *et al.* 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J*, 2015;36:3075-3128.
2. BADDOUR LM, WILSON WR, BAYER AS *et al.* Infective endocarditis in adults: Diagnosis, antimicrobial therapy and management of complications: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2015; 132:1435-1486.

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

Insuffisance cardiaque et carence martiale

L'insuffisance cardiaque, maladie grave et fréquente, est la troisième cause de mortalité cardiovasculaire, derrière les accidents vasculaires cérébraux et les infarctus du myocarde. En France, plus de 200 000 personnes sont hospitalisées par an à cause d'une insuffisance cardiaque.

Des preuves cliniques révèlent que la moitié environ des patients insuffisants cardiaques, même ceux qui ne sont pas anémiés, présente une carence martiale (ou carence en fer). Elle est reconnue comme une comorbidité fréquente de l'insuffisance cardiaque par la Société Européenne de Cardiologie (ESC) et doit être prise en compte car, indépendamment de toute anémie, elle est source de dégradation de la qualité de vie, de réduction de la capacité d'effort des patients, et semble même représenter un facteur pronostique indépendant de mortalité.

Son dépistage systématique par dosage de la ferritine et du coefficient de saturation de la transferrine est recommandé depuis 2012 par l'ESC chez tous les patients insuffisants cardiaques. Depuis 2016, l'ESC préconise aussi le traitement par fer injectable, sous forme de carboxymaltose ferrique, de tous les malades avec insuffisance cardiaque systolique symptomatique et fraction d'éjection ventriculaire abaissée porteurs d'une carence martiale.

J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires Vifor Pharma

Revue générale

Comment identifier et évaluer le patient avec syndrome coronaire aigu à haut risque ?

RÉSUMÉ : L'estimation du risque résiduel (autrement dit, celui de refaire un événement ischémique) et les traitements de prévention secondaire sont deux éléments clés dans la prise en charge du patient coronarien après un syndrome coronaire aigu (SCA).

Il existe globalement deux phases au cours du suivi d'un patient coronarien : les 6-12 premiers mois, durant lesquels le risque résiduel est très élevé (patient à très haut risque, courbe d'événements non linéaire qui décroît au fil du temps), et la période au-delà de 6-12 mois après l'événement initial (patient stabilisé, risque qui devient linéaire au cours du temps mais qui est loin d'être nul).

Il est donc primordial pour le praticien de pouvoir identifier ces patients à risque de récurrence afin de leur proposer un suivi plus rapproché et/ou une stratégie de traitement plus agressive.



G. LEMESLE^{1, 2, 3}, **F. VINCENT**^{1, 2, 3},
G. SCHURTZ¹

¹ USC et Centre hémodynamique, Institut Cœur Poumon, CHRU de LILLE.

² Faculté de Médecine de l'Université de LILLE.

³ INSERM, UMR1011, Institut Pasteur de LILLE.

Après un syndrome coronaire aigu (SCA), une proportion non négligeable de patients reste à risque de récurrence d'événements ischémiques – décès cardiovasculaire, récurrence de SCA et complications liées à l'athé-

rosclérose sur un autre réseau artériel (accident vasculaire cérébral, ischémie aiguë de membre inférieur...) – malgré un traitement adapté [1, 2]. Ce risque est très important sur les 6-12 premiers mois (d'ailleurs essentiellement corrélé à la

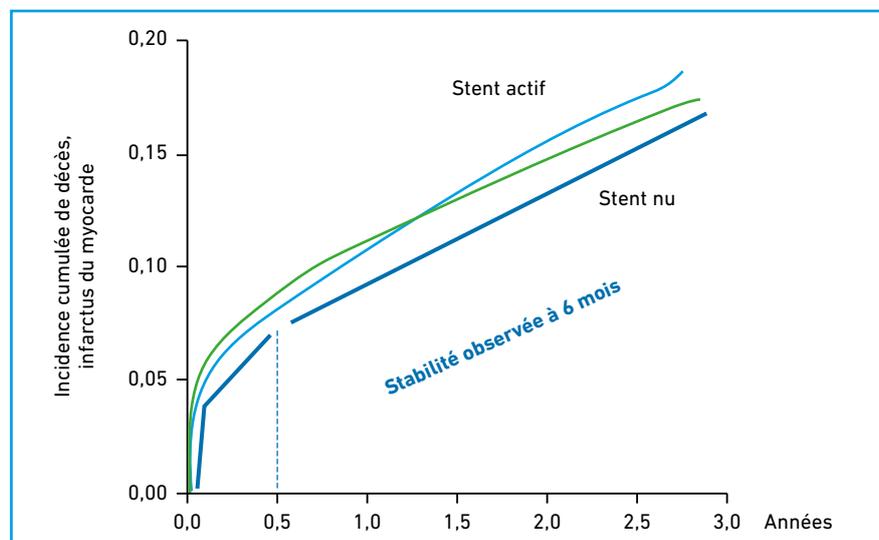


Fig. 1 : Les deux phases de risque chez le patient coronarien en post-SCA ou post-angioplastie coronaire. La période de stabilité est observée aux alentours du 6^e mois après l'événement initial. Adapté de [2].

Revue générale

gravité de l'épisode initial), puis se stabilise. Toutefois, le risque résiduel du coronarien dit stable (c'est-à-dire au-delà de 6-12 mois et à distance de tout événement aigu) n'est pas nul. Contrairement à certaines idées reçues, un coronarien stable ne se définit pas par un risque nul (ou faible) de récurrence d'événements mais par un risque de récurrence qui devient constant et linéaire au fil du temps (*fig. 1*) [2].

Il est important de noter que ce risque résiduel, et notamment celui de la récurrence d'infarctus du myocarde (IDM), est dans les faits essentiellement en rapport avec deux types d'événements : une complication liée à la revascularisation initiale (notamment la thrombose de stent) ou une complication liée à la progression de la maladie athéroscléreuse sur le reste du réseau coronaire. Selon la littérature, le risque de décès toutes causes confondues est d'environ 3 % par an et le risque d'infarctus incident de 1-2 % par an chez le patient coronarien stable [1, 3, 4].

Identifier ces patients à risque reste l'un des objectifs prioritaires du cardiologue afin de pouvoir leur proposer des thérapeutiques plus agressives en prévention secondaire et/ou un suivi plus rapproché. Dans cet article, nous allons revenir sur les moyens qui sont à notre disposition pour identifier ces patients, en nous focalisant sur le risque d'événements ischémiques dont le risque de récurrence d'IDM.

Place des scores de risque

1. Généralités

De nombreux scores de risque ont été développés et publiés dans la littérature afin d'aider les cliniciens à identifier les patients à haut risque en post-SCA. Il est néanmoins très important de savoir à partir de quelle population ont été développés ces scores de risque et de comprendre l'objectif pour lequel ils ont été développés. Ainsi, idéalement, un score de risque doit être développé dans une

cohorte de patients non sélectionnés afin d'être utilisable pour le plus grand nombre de patients en pratique clinique. Les scores développés à partir d'études randomisées sont, eux, limités par les biais de sélection des patients dans ces études, biais liés aux critères d'inclusion et d'exclusion notamment.

En pratique, l'utilisation des scores de prédiction des récurrences d'événements ischémiques en post-SCA est difficile et nécessite souvent l'utilisation d'un logiciel pour les calculer de manière précise. De plus, si ces scores sont très intéressants sur le plan de l'évaluation du risque d'une population, leur intérêt est un peu plus controversé concernant la gestion du risque individuel d'un patient donné car de nombreux paramètres sont en réalité communs aux scores de risque d'événements ischémiques et aux scores de risque d'événements hémorragiques, rendant ainsi difficile l'adaptation thérapeutique sur ces seuls scores dans la vraie vie (*fig. 2*) [5, 6].

Il est aujourd'hui reconnu que peu de praticiens calculent ces différents scores au quotidien mais beaucoup les emploient de manière "intuitive" en utilisant les

paramètres qui ont servi à les développer afin d'estimer le risque de leurs patients. Comme mentionné ci-dessus, il existe deux périodes principales chez le patient en post-SCA : les 6-12 premiers mois durant lesquels le patient est instable et au-delà des 6-12 premiers mois lorsque le patient est stabilisé.

2. Évaluation du risque à court terme : les 6-12 premiers mois post-SCA

Lors de cette période initiale, l'objectif principal de tout clinicien est de prédire le risque de décès (cardiovasculaire et/ou toutes causes) qui est au premier plan. Le risque de récurrence de SCA est, quant à lui, au second plan durant cette période et essentiellement en lien avec la problématique de la thrombose de stent. Le risque de décès est bien évidemment très lié à la gravité de l'épisode initial et cela se retranscrit de manière très nette dans les scores de risque qui ont été développés pour cette période [5-7]. Le score le plus souvent utilisé dans ce contexte est le **score GRACE** [5].

En dehors de l'âge, toutes les autres variables de ce score sont un reflet de la gravité de l'épisode initial de SCA :

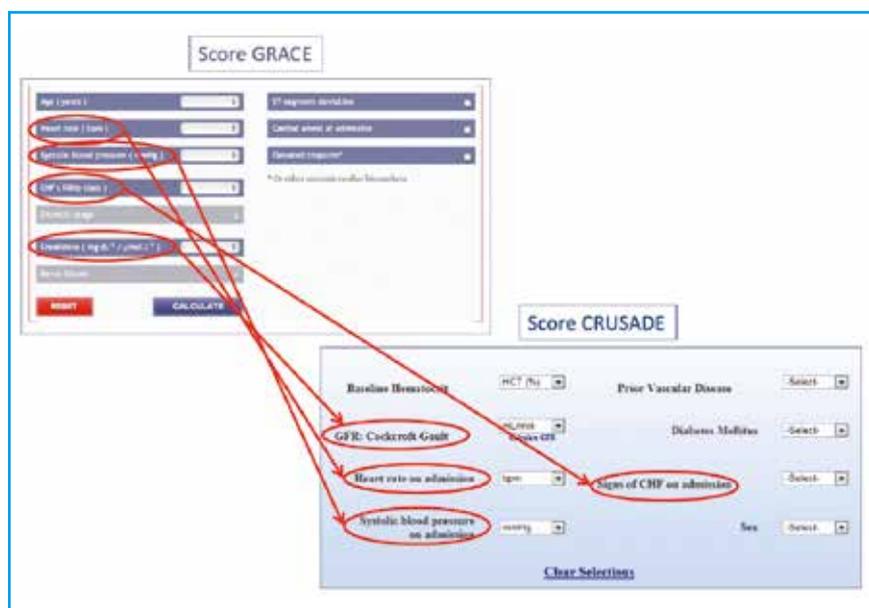


Fig. 2 : Variables des scores GRACE et CRUSADE.

la pression artérielle, la fréquence cardiaque, la présence d'une insuffisance cardiaque lors de la prise en charge initiale et l'utilisation de diurétiques, la créatinine, le sus-décalage du segment ST, l'arrêt cardio-circulatoire et, enfin, la présence de troponines élevées (**fig. 2**). Ainsi, l'objectif principal du score GRACE n'est pas de prédire le risque de récurrence de SCA au cours de cette période instable (même s'il est capable de le faire dans une certaine mesure) mais le risque de décès.

Par ailleurs, il est important de noter que de nombreuses variables utilisées pour le score GRACE sont également présentes dans les scores de risque hémorragique de type **score CRUSADE** par exemple (**fig. 2**) [7]. Ainsi, si le score GRACE est utile pour prédire le risque d'un patient et pour décider de sa prise en charge toute initiale (2-3 premiers jours) et notamment du *timing* de la coronarographie, il est en revanche moins adapté pour décider de la gestion des thérapeutiques de prévention secondaire. Il n'existe à ce jour aucun score intégrant le risque ischémique et le risque hémorragique pour cette période des 6-12 premiers mois en post-SCA.

3. Évaluation du risque du coronarien stable

Au-delà de 6-12 mois après le SCA, le risque de décès lié à l'épisode initial devient, à l'inverse, une problématique de second plan, le patient est dit stable ou stabilisé. Pour cette période souvent très longue (plusieurs dizaines d'années le plus souvent), l'objectif principal des praticiens devient la prédiction du risque de récurrence d'événements ischémiques, notamment du risque de récurrence d'IDM, et de leur mortalité associée. Ici, peu de scores ont été développés et les principales données proviennent des registres REACH et CORONOR essentiellement [1, 3, 4, 8].

En dehors de l'âge encore une fois, les facteurs qui semblent le mieux prédire

le risque d'événements ischémiques sont des facteurs permettant d'analyser le niveau de prévention secondaire (prescription des traitements adaptés et à la bonne dose, persistance de facteurs de risque cardiovasculaire mal contrôlés: tabac, LDL-c, HbA1c et diabète...) et le degré de diffusion et/ou agressivité de la maladie athéroscléreuse sous-jacente pour lesquels l'imagerie occupe une place intéressante.

Bien sûr, le but d'identifier les patients à haut risque est de pouvoir leur proposer, comme cela a été mentionné en introduction, des thérapeutiques plus agressives en prévention secondaire. Récemment, plusieurs stratégies thérapeutiques ont montré un potentiel bénéfique dans ce contexte: association de molécules permettant de baisser le LDL-c (statines, ézétimibe et les prometteurs anti-PCSK9), apparition de nouvelles molécules prometteuses dans la prise en charge du diabète (empagliflozine) et prolongation de la double antiagrégation plaquettaire au long cours [9-11]. En effet, les études DAPT et PEGASUS ont démontré que prolonger la durée de double antiagrégation plaquettaire permettait de diminuer le risque de récurrence d'IDM mais au prix d'une augmentation du risque hémorragique avec un bénéfice net sur la mortalité qui reste aujourd'hui difficile à évaluer [10, 11]. Dans ce cadre, il est donc primordial de pouvoir identifier les patients qui pourront bénéficier au mieux de cette stratégie thérapeutique sans augmentation trop importante du risque hémorragique.

Le **score DAPT**, intégrant ces deux risques, a récemment été publié et apporte des éléments de réflexion intéressants (**tableau I**) [12]. Toutefois, il a aussi certaines limites: sa performance statistique reste moyenne avec un C-statistic à 0,64 seulement, et surtout il a été développé à partir d'une étude randomisée de patients très sélectionnés (sans événement hémorragique ni ischémique pendant les 12 mois suivant l'angioplastie, exclusion des patients

Variables	Points
Caractéristiques du patient	
Âge	
≥ 75	-2
≥ 65- < 75	-1
< 65	0
Diabète	1
Tabac actif	1
Antécédent d'IDM ou angioplastie coronaire	1
Insuffisance cardiaque et/ou FEVG < 30 %	2
Caractéristiques de la procédure initiale	
Présentation pour IDM	1
Angioplastie d'un pontage veineux	2
Diamètre du stent < 3 mm	1

Tableau I: Variables du score DAPT. Un score DAPT ≥ 2 est en faveur d'une prolongation de la double antiagrégation plaquettaire. À l'inverse, un score < 2 est en faveur de l'absence de prolongation. FEVG: fraction d'éjection ventriculaire gauche.

sous anticoagulants...) conduisant à une certaine prudence quant à la possibilité d'extrapoler ce score à la pratique quotidienne. Ainsi, plus de 20 000 patients avaient été évalués pour être inclus dans l'étude DAPT et, au final, un peu moins de 10 000 patients ont été effectivement randomisés dans cette étude.

■ L'apport de l'imagerie

1. La notion de maladie athéroscléreuse diffuse

Les données de la littérature montrent très clairement que la présence d'une maladie athéroscléreuse diffuse – que ce soit purement au niveau coronaire ou au niveau de l'ensemble du réseau artériel – est un facteur associé de façon majeure au risque de récurrence d'événements ischémiques et notamment d'IDM incidents chez le patient coronarien.

Dans le registre CORONOR, la présence d'une atteinte coronaire pluritronculaire augmentait ainsi de 40 % le risque

I Revues générales

d'événements lors du suivi [3]. Dans l'étude SYNTAX, dont l'objectif était de comparer le type de revascularisation (par chirurgie ou par voie percutanée) chez des patients atteints d'une coronaropathie pluritronculaire, le score SYNTAX – qui évaluait, lors de la coronarographie, la complexité et la diffusion des lésions coronaires présentes initialement – était corrélé de façon très importante au risque de survenue d'événements incidents ischémiques au cours du suivi dans le groupe des patients traités par voie percutanée [13]. Toutefois, comme le score DAPT, l'extrapolation de ce score, développé dans une population bien spécifique, à l'ensemble de la population de patients coronariens doit être réalisée avec précaution. Des données, provenant d'une étude sur la place du coroscanner pour prédire le risque des patients coronariens en prévention secondaire, montrent des résultats très concordants. Ainsi, le score calcique coronaire était un élément associé au pronostic des patients dans cette étude (risque multiplié par 3 en cas de score calcique > 400) [14].

De la même façon, la présence d'une atteinte du réseau artériel périphérique (aussi témoin d'une atteinte diffuse), notamment la présence d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs, est un facteur associé au risque de récurrence d'événements ischémiques. Dans le registre CORONOR, la présence d'une atteinte artérielle périphérique chez le patient coronarien stable multipliait par 2,5 le risque de survenue d'un événement ischémique incident au cours du suivi (décès cardiovasculaire, IDM et accident vasculaire cérébral) [8]. Une publication récente du registre REACH retrouve des résultats très concordants [1].

On comprend donc bien ici la place de l'imagerie pour détecter l'atteinte coronaire pluritronculaire et la maladie athéroscléreuse dans ces territoires artériels périphériques autres que le réseau coronaire.

2. La notion de plaque vulnérable

Il est aujourd'hui largement reconnu que ce ne sont pas forcément les plaques les plus sténosantes mais les plus instables ou vulnérables qui conduisent au SCA [15]. Ainsi, le concept séduisant de la plaque vulnérable à même de se rompre et de conduire au SCA est né il y a de nombreuses années; les plaques avec un corps nécrotique important, très inflammatoires et avec une chape fibreuse fine semblent en effet être les plus à risque de conduire au SCA (**tableau II**). Dans ce contexte, beaucoup de travaux ont analysé la place de l'imagerie endocoronaire (IVUS, OCT, angioscopie...) pour évaluer le degré de vulnérabilité des plaques.

Les résultats de l'étude PROSPECT ont ainsi montré que les plaques avec chape fibreuse fine avaient un risque de complication 3,5 fois plus important à 3 ans [16]. Toutefois, la compréhension de ce concept reste très imparfaite aujourd'hui, rendant quasi impossible son utilisation en pratique quotidienne pour adapter le suivi et/ou le traitement des patients. En effet, l'équipe lyonnaise avait montré en 2002 que, lors d'un SCA, il existait de nombreuses autres plaques rompues chez un patient donné (en moyenne 2 ou 3) mais que toutes ces plaques ne conduisaient pas à un événement clinique (étant capables de cicatrifier et d'évoluer vers la stabilité) [17].

Critères majeurs

- Chape fibreuse fine (< 100 µm) avec un corps lipidique important (> 50 % du volume total de la plaque)
- Inflammation active
- Dénudation de l'endothélium ou adhésion plaquettaire à la surface
- Plaque importante avec sténose > 90 %

Critères mineurs

- Nodules calcaires superficiels
- Couleur jaune de la plaque
- Hémorragie intraplaque
- Dysfonction endothéliale

Tableau II : Critères histologiques d'une plaque vulnérable.

Par ailleurs, d'autres travaux ont confirmé qu'une plaque jugée vulnérable était capable de cicatrifier et de se stabiliser au cours du temps sans donner lieu à un événement clinique [18]. Par conséquent, si l'absence de plaque vulnérable sur une imagerie coronaire des trois vaisseaux a une bonne valeur prédictive négative pour éliminer le risque de récurrence de SCA, la valeur prédictive positive (permettant de prédire la survenue d'un événement) reste à ce jour très faible en dessous de 25 % [19]. De ce fait, ce concept séduisant est aujourd'hui perfectible et difficile à utiliser en clinique.

3. L'ischémie résiduelle

La présence d'une ischémie résiduelle chez le patient coronarien est également un bon moyen de prédire le risque de récurrence d'événements ischémiques (revascularisations, IDM, décès cardiovasculaires). La place de l'imagerie est, ici, très facile à appréhender. Par exemple, la présence d'une ischémie résiduelle en scintigraphie cardiaque de stress a largement montré sa valeur pronostique en prévention primaire mais aussi en prévention secondaire [20]. Des résultats très concordants ont été observés avec les autres techniques d'évaluation de l'ischémie résiduelle: l'épreuve d'effort, l'échographie de stress, l'IRM de stress... Toutefois, la fréquence optimale de réalisation d'un test d'ischémie chez le patient coronarien asymptomatique est inconnue aujourd'hui.

Selon la littérature [21], il semblerait que la validité d'un test négatif soit de 2 à 3 ans, mais l'apport de la réalisation régulière et systématique d'un test au cours du suivi de ces patients reste très débattue. En effet, si un test négatif est globalement rassurant (avec une très bonne valeur prédictive négative), le potentiel bénéfique de telle ou telle stratégie thérapeutique à adopter en cas de test positif (majoration du traitement médical, revascularisation...) n'a jamais été testé dans une étude randomisée bien conduite.

■ La thrombose de stent

La thrombose de stent est un événement dont la cause est presque toujours multifactorielle. Il n'existe à ce jour aucun score pour prédire cet événement grave, mais les variables les plus souvent associées au risque de thrombose de stent dans la littérature sont les suivantes : l'arrêt prématuré de la double antiagrégation plaquettaire, le contexte de SCA, le diabète, l'insuffisance rénale, la dysfonction ventriculaire gauche et de nombreux paramètres liés à la lésion coronaire traitée et à la procédure d'angioplastie (longueur, diamètre, thrombus, bifurcation, complexité, résultat imparfait avec défaut d'expansion ou d'apposition, thrombus ou dissection résiduelle) (**tableau III**). La place de l'imagerie et la relecture du film de coronarographie sont donc essentielles pour prédire ce risque [22, 23].

Facteurs cliniques

- Arrêt prématuré de la double antiagrégation plaquettaire
- Contexte de SCA
- Diabète
- Insuffisance rénale
- Dysfonction ventriculaire gauche

Critères mineurs

- Lésion complexe (type C), bifurcation
- Longueur et diamètre (lésion/stent)
- Nombre de stents
- Diamètre luminal minimal en fin de procédure
- Dissection en fin de procédure
- Thrombus résiduel en fin de procédure
- Malapposition ou mauvaise expansion du stent

Tableau III : Facteurs associés à la thrombose de stent. Place de l'imagerie dans l'évaluation du risque.

Bien sûr, la physiopathologie est très différente en fonction du *timing* de survenue de la thrombose avec deux situations cliniques très différentes : la thrombose précoce (défaut d'endothélialisation) *versus* la thrombose très tardive (inflammation, néo-athérosclérose, malapposition tardive). Toutefois, les facteurs

POINTS FORTS

- L'évaluation du risque résiduel est un élément critique de la prise en charge du coronarien stable dans le but de lui proposer une stratégie thérapeutique plus agressive et/ou un suivi plus rapproché.
- Il existe deux phases au cours du suivi d'un patient en post-SCA : les 6-12 premiers mois pendant lesquels le patient est instable et au-delà de 6-12 mois lorsque le patient est stabilisé.
- Le risque résiduel d'un patient stabilisé est loin d'être nul, environ 5 % par an (décès, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral).
- Les scores et l'imagerie permettent de mieux appréhender le risque résiduel des patients mais aucun outil n'est parfait.
- Les principaux facteurs associés à un risque résiduel élevé chez le coronarien stable sont les suivants : un mauvais contrôle des facteurs de risque, un niveau de prévention secondaire insuffisant et la diffusion de la maladie athéroscléreuse (au niveau coronaire ou périphérique).

mécaniques, et donc l'imagerie, sont très importants pour prédire ces deux types de thrombose.

■ Conclusion

Évaluer le risque résiduel des patients coronariens en post-SCA reste un point critique de la prise en charge de ces patients afin de pouvoir leur proposer une stratégie thérapeutique plus agressive (traitements hypolipémiants, double antiagrégation plaquettaire...). Nous avons pu voir que les scores de risque et l'imagerie coronaire (mais pas seulement) permettaient de mieux appréhender le risque de ces patients mais qu'aucun outil n'était parfait. Le mauvais contrôle des facteurs de risque, un niveau de prévention secondaire insuffisant et la diffusion de la maladie athéroscléreuse semblent des critères pertinents pour prédire le risque résiduel du patient stable [24], au-delà de 6-12 mois après le SCA initial.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABTAN J, BHATT DL, ELBEZ Y *et al.* Residual Ischemic Risk and Its Determinants in Patients With Previous Myocardial Infarction and Without Prior Stroke or TIA: Insights From the REACH Registry. *Clin Cardiol*, 2016;39:670-677.
2. LAGERQVIST B, JAMES SK, STENESTRAND U *et al.* Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med*, 2007;356:1009-1019.
3. BAUTERS C, DENEVE M, TRICOT O *et al.* Prognosis of patients with stable coronary artery disease (from the CORONOR study). *Am J Cardiol*, 2014;113:1142-1145.
4. BHATT DL, EAGLE KA, OHMAN EM *et al.* Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA*, 2010;304:1350-1357.
5. EAGLE KA, LIM MJ, DABBOUS OH *et al.* A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*, 2004;291:2727-2733.
6. ANTMAN EM, COHEN M, BERNINK PJ *et al.* The TIMI risk score for unstable angina/

I Revues générales

- non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*, 2000;284:835-842.
7. SUBHERWAL S, BACH RG, CHEN AY *et al.* Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation*, 2009;119:1873-1882.
 8. DELSART P, LEMESLE G, LAMBLIN N *et al.* Secondary medical prevention and clinical outcome in coronary artery disease patients with a history of non-coronary vascular intervention: A report from the CORONOR investigators. *Eur J Prev Cardiol*, 2015;22:864-871.
 9. MURPHY SA, CANNON CP, BLAZING MA *et al.* Reduction in Total Cardiovascular Events With Ezetimibe/Simvastatin Post-Acute Coronary Syndrome: The IMPROVE-IT Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2016;67:353-361.
 10. MAURI L, KERELAKES DJ, YEH RW *et al.* Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*, 2014;371:2155-2166.
 11. BONACA MP, BHATT DL, COHEN M *et al.* Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2015;372:1791-1800.
 12. YEH RW, SECESKY EA, KERELAKES DJ *et al.* Development and Validation of a Prediction Rule for Benefit and Harm of Dual Antiplatelet Therapy Beyond 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA*, 2016;315:1735-1749.
 13. MORICE MC, SERRUYS PW, KAPPETEIN AP *et al.* Five-year outcomes in patients with left main disease treated with either percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery trial. *Circulation*, 2014;129:2388-2394.
 14. UEBLEIS C, BECKER A, GRIESSHAMMER I *et al.* Stable coronary artery disease: prognostic value of myocardial perfusion SPECT in relation to coronary calcium scoring--long-term follow-up. *Radiology*, 2009;252:682-690.
 15. AHMADI A, LEPSIC J, BLANKSTEIN R *et al.* Do plaques rapidly progress prior to myocardial infarction? The interplay between plaque vulnerability and progression. *Circ Res*, 2015;117:99-104.
 16. STONE GW, MAEHARA A, LANSKY AJ *et al.* A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*, 2011;364:226-235.
 17. RIOUFOL G, FINET G, GINON I *et al.* Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation*, 2002;106:804-808.
 18. KUBO T, MAEHARA A, MINTZ GS *et al.* The dynamic nature of coronary artery lesion morphology assessed by serial virtual histology intravascular ultrasound tissue characterization. *J Am Coll Cardiol*, 2010;55:1590-1597.
 19. KOSKINAS KC, UGHI GJ, WINDECKER S *et al.* Intracoronary imaging of coronary atherosclerosis: validation for diagnosis, prognosis and treatment. *Eur Heart J*, 2016;37:524-535a-c.
 20. ISKANDER S, ISKANDRIAN AE. Risk assessment using single-photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging. *J Am Coll Cardiol*, 1998;32:57-62.
 21. MONTALESCOT G, SECHTEM U, ACHENBACH S *et al.* 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2013;34:2949-3003.
 22. D'ASCENZO F, BOLLATI M, CLEMENTI F *et al.* Incidence and predictors of coronary stent thrombosis: evidence from an international collaborative meta-analysis including 30 studies, 221,066 patients, and 4276 thromboses. *Int J Cardiol*, 2013;167:575-584.
 23. LEMESLE G, DELHAYE C, BONELLO L *et al.* Stent thrombosis in 2008: definition, predictors, prognosis and treatment. *Arch Cardiovasc Dis*, 2008;101:769-777.
 24. LEMESLE G, TRICOT O, MEURICE T *et al.* Incident Myocardial Infarction and Very Late Stent Thrombosis in Outpatients With Stable Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*, 2017;69:2149-2156.

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

Offre d'emploi

Centre de réadaptation cardiaque Ylang Ylang
situé dans l'ouest de l'île de La Réunion (commune du Port)

RECHERCHE CARDIOLOGUE (H/F) – Temps plein

Poste CDI salarié, avec possibilité de vacances externes.
Activité ambulatoire du lundi au vendredi – de 8 h 00 à 16 h 00.
Pas d'astreinte ni de garde.

Contact: sebastien@maunier1.com
N° du cadre du service: 02 62 54 50 90.

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

Chercher...

réalités

CARDIOLOGIQUES

ABONNEZ-VOUS et recevez la revue chez vous

FEUILLETER LA REVUE >

ACCUEIL DOSSIERS ARTICLES FORMATION CONGRÈS PASSERELLES PATRIMOINE REVUE DE PRESSE

Revue de presse : quelle est la prévalence du tabagisme en France en 2016 ?

Par F. Diévert

REVUE DE PRESSE

DOSSIER : FA SILENCIEUSE

Prévalence de la fibrillation auriculaire dans la population âgée de 65 ans et plus. Caractéristiques après accident vasculaire cérébral inexpliqué.

Endocardite infectieuse : faut-il revenir à une antibiothérapie plus large ?

Quel bilan minimal pour le sportif du dimanche ?

BILLET DU MOIS



16 JUIN 2017

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

"Changer, c'est d'abord changer de point de vue."
- Jean-Bertrand Pontalis. L'étude FOURIER vient de démontrer que l'utilisation d'un anti-PCSK9...

15 MAI 2017
Traitement du diabète de type 2 : la molécule ou la glycémie ?

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

LES COURS de Réalités Cardiologiques

ARCHIVES NUMEROS >

+ riche + interactif + proche de vous

VOTRE PROTECTION LEUR AVENIR

Pradaxa[®]
dabigatran etexilate

1^{er} Anticoagulant Oral Direct (AOD)
mis sur le marché*

Praxbind[®]
idarucizumab

1^{er} 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 ≥ 75 ans ; insuffisance cardiaque (classe NYHA ≥ II) ; diabète ; hypertension artérielle.

La prescription des anticoagulants oraux non AVK est préconisée en 2^{ème} 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^{ère} 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

 **Boehringer
Ingelheim**