

Le dossier :

Complications des prothèses valvulaires



Le billet du mois de F. Diévert

**Insuffisance cardiaque :
du régime hyposodé à la combinaison de diurétiques**

**Diabète et ADA 2017 :
le congrès du changement de paradigme**



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. Gillebert, Pr X. Girerd, Pr P. Guéret, Pr P.J. Guillausseau, Pr A. Hagège, Pr T. Hannedouche, Pr O. Hanon, Pr L. Hittinger, Pr B. 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. Pavié, Pr R. Roudaut, Pr D. Sidi, Pr M. Slama, Pr G. Slama, Pr J.L. Schlienger, Pr G. Steg, Pr D. Thomas, Pr C. Tribouilloy, Pr P. Valensi, Pr E. Van Belle

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr B. Brembilla-Perrot, Dr J. Chapman, Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dacher, Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Dr F. Diévert, Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana, Dr L. Fermont, Dr J.M. Foulit, Dr D. Himbert, Pr Ph. Hoang The Dan, Pr P. Jourdain, Dr J.M. Juliard, Dr D. Karila-Cohen, Pr J.P. Laissy, Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart, Dr D. Marcadet, Dr P.L. 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 : 3^e trimestre 2017

Sommaire

Septembre 2017

n° 330



BILLET DU MOIS

3 ESC 2017 : la déferlante
F. Diévert

LE DOSSIER

Complications des prothèses valvulaires

13 Éditorial
R. Roudaut

14 Obstruction sur prothèse de valve mécanique
D. Mohty

22 Dégénérescence de prothèse biologique
T. Le Tourneau, C. Cuffe, J.-C. Roussel

28 Complications du TAVI
M. Dijos

33 L'endocardite infectieuse sur prothèse valvulaire
C. Selton-Suty, F. Goehring, C. Venner, O. Huttin

37 Prise en charge percutanée des fuites paravalvulaires
X. Iriart

44 En pratique, on retiendra

REVUES GÉNÉRALES

46 Insuffisance cardiaque : du régime hyposodé à la combinaison de diurétiques
S. El Hatimi, E. Berthelot

CONGRÈS

50 Diabète et ADA 2017 : le congrès du changement de paradigme
F. Diévert

Un bulletin d'abonnement est en page 11.

Image de couverture : T. Le Tourneau

■ Billet du mois

ESC 2017 : la déferlante

“Rare et merveilleux n’étonnent pas plus d’une semaine.”

~ Proverbe amharique



F. DIÉVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Cela a été un événement qui était devenu inhabituel pour les cardiologues : un moment majeur, riche et dense que le congrès de la Société européenne de cardiologie (ESC) de 2017 qui s’est tenu à Barcelone du 26 au 30 août.

Pourquoi ? Parce qu’ont été présentés les résultats d’un grand nombre d’études qui vont faire évoluer les pratiques à court et moyen terme mais, plus encore, les réflexions et les voies de recherche en cardiologie. Ainsi, à peine un résultat d’étude était-il présenté, ouvrant des perspectives et des réflexions majeures, qu’un autre arrivait, tout aussi porteur de messages, de réponses mais aussi d’interrogations.

Impossible en quelques jours, voire semaines, pour quelque cardiologue que ce soit de prendre en compte toute la richesse de ces informations, et donc impossible d’en rendre compte de manière exhaustive. Aussi, dans ce billet, comme dans ceux des mois à venir (ce congrès justifiant plusieurs articles), nous ne rapporterons chaque fois que les données d’une (ou de quelques-unes) des études phare présentées, en les situant dans leur contexte et en envisageant les perspectives désormais ouvertes, et ce tant pour la pratique que pour la réflexion. L’approche privilégiée est celle de la réflexion primant sur les données brutes et les chiffres, qui ne seront pas omis pour autant. Enfin, cette réflexion, comme il est de nature dans un billet éditorial, ne reflète que l’opinion de son auteur et ne peut donc rendre compte des multiples aspects des domaines complexes abordés.

Dans ce premier billet, le thème abordé sera celui du LDL-cholestérol au prisme des apports de l’étude REVEAL HPS3 (*Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib through Lipid-modification – Heart Protection Study 3*) dénommée REVEAL par simplicité.

■ Trois nouvelles voies thérapeutiques

Avant d’aborder l’étude REVEAL proprement dite et de la situer dans sa problématique spécifique, il paraît utile, afin d’illustrer un des apports importants du congrès de l’ESC de 2017, de situer cette étude dans une perspective plus globale.

Billet du mois

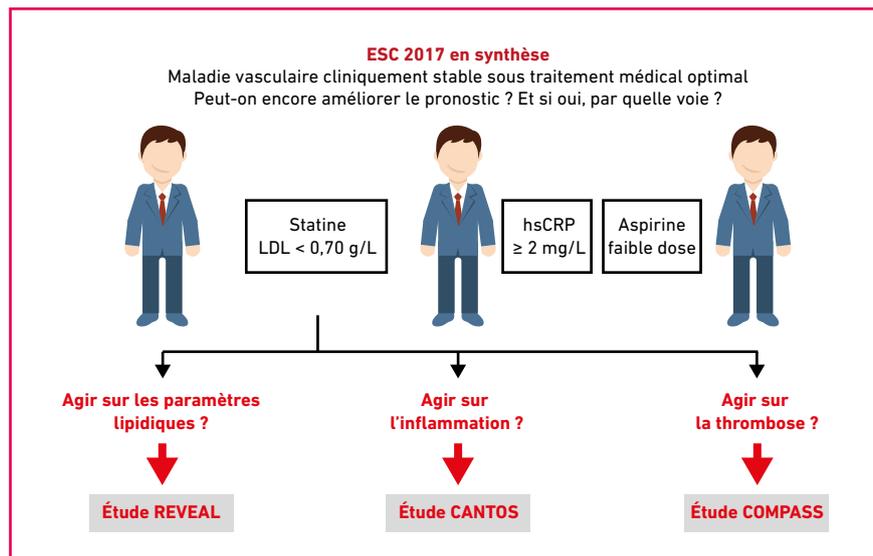


Fig. 1.

En effet, lors de ce congrès, les résultats de trois études majeures, qui ont tenté de répondre à une même question, ont été présentés : chez un patient cliniquement stable, ayant une maladie vasculaire et recevant déjà les traitements jugés optimaux selon les recommandations, est-il encore possible d'améliorer le pronostic ? Et si oui, par quelles voies thérapeutiques ?

Les résultats de ces trois études ont répondu par l'affirmative à la première question et cela en agissant sur trois voies thérapeutiques différentes (fig. 1).

● **La première voie est celle qui consiste à agir sur le LDL, ou plus exactement sur l'apoB**

C'est ce qu'a montré l'étude REVEAL : diminuer encore plus le LDL, s'il s'agit bien du LDL-cholestérol en cause dans la genèse de l'athéromatose et de ses complications, permet de diminuer plus encore le risque coronarien, de façon proportionnelle à la baisse obtenue de ce LDL-cholestérol.

L'étude REVEAL et les études sur le thème du LDL présentées à l'ESC ont ainsi apporté plusieurs messages :

- elles permettent de formuler des hypothèses fortement plausibles expliquant les échecs des études jusqu'ici effectuées avec les autres inhibiteurs de la CETP ;
- elles complètent les résultats d'études comme FOURIER et IMPROVE IT, montrant toutes que plus le LDL-cholestérol est bas, meilleur sera le pronostic, et ce même si le LDL-cholestérol initial est déjà bas et même nettement inférieur aux seuils et cibles proposés dans certaines recommandations ;
- elles incitent à une réflexion sur la valeur pronostique et mécanistique du LDL dosé dans le plasma.

De façon plus tranchée, il est possible de dire que REVEAL et les données complémentaires présentées à l'ESC permettent de lever les doutes suscités par les résultats de l'étude ACCELERATE, étude dans laquelle une diminution de 37 % du LDL n'avait été associée à aucun bénéfice clinique. Au terme de ces sessions 2017 et des publications récentes, **il ne fait plus de doute que le LDL-cholestérol doit être reconnu comme un authentique facteur de risque sur lequel il est nécessaire d'agir afin de l'amener à la valeur la plus basse possible.**

Dorénavant, souhaitons que l'écume de la contestation soulevée par les

sceptiques du cholestérol puisse être emportée par une vague irréversible, les renvoyant à l'impasse de leur communication émotionnelle teintée de pseudo-scientificité...

● **La deuxième voie est celle de la thrombose**

Jusqu'ici, les bénéfices reconnus dans la voie de la thrombose étaient ceux résultant d'une inhibition de l'activation plaquettaire, et donc d'une modulation de l'hémostase primaire. La voie de la coagulation était pressentie comme bénéfique, mais sa modulation par des AVK exposait à un risque hémorragique excessif rendant cette voie thérapeutique réthoriquée à emprunter.

L'étude COMPASS, en montrant que l'association d'un anticoagulant oral direct à faible dose (le rivaroxaban à 2,5 mg 2 fois par jour) à une faible dose d'aspirine permet d'obtenir un bénéfice clinique net par rapport à l'aspirine seule, va certainement contribuer à changer la pratique. Le pari, gagné par cette étude, a été d'évaluer un traitement efficace contre l'activation de la thrombine mais à dose suffisamment réduite pour minimiser le surrisque hémorragique, ce qui a permis d'obtenir un bénéfice clinique net. Le pari, à gagner par les médecins, sera, d'une part, celui d'utiliser cette stratégie mais, d'autre part et plus encore, de l'utiliser à bon escient, c'est-à-dire chez des patients stables mais à risque ischémique élevé et à risque hémorragique acceptable.

● **La troisième est celle qui consiste à agir sur l'inflammation**

Ici, il s'agit d'une première. En effet, pour la première fois, après plusieurs échecs, il est démontré dans l'étude CANTOS qu'un traitement ayant un effet anti-inflammatoire exclusif peut réduire le risque d'événements cardiovasculaires majeurs. La molécule évaluée est un anticorps monoclonal antagoniste des effets de l'interleukine-1-bêta, le cana-

kinumab. Cette étude et le traitement utilisé ont certes des limites : l'ampleur du bénéfice est faible, la puissance de l'étude modérée, les patients inclus avaient une hsCRP élevée et, surtout, la molécule utilisée a un prix qui rend illusoire son utilisation en routine. Mais, ça y est, la brèche est ouverte et une nouvelle voie prometteuse s'annonce.

Deux essais évaluant des anti-inflammatoires moins onéreux que le canakinumab sont d'ailleurs en cours.

Ainsi, l'effet du méthotrexate est évalué dans l'étude CIRT et celui de la colchicine dans l'étude LoDoCo. Nul ne peut dire si ces études seront des succès qui modifieront la pratique. Une chose est sûre cependant : les différents vecteurs de l'inflammation vont maintenant faire l'objet de recherches visant à développer des moyens de les combattre pour améliorer le pronostic cardiovasculaire, voire plus, puisque dans l'étude CANTOS il a été mis en évidence une diminution significative de l'apparition et de la mortalité par cancer du poumon. Effet réel ou hasard statistique ?

Mais revenons au présent, au LDL-cholestérol et à l'étude REVEAL.

REVEAL et les études complémentaires de l'ESC 2017

1. Les paradoxes préalables à l'étude REVEAL

Le rôle du LDL-cholestérol dans la survenue de la maladie athérotrombotique et de ses complications est contesté par plusieurs écoles adoptant des approches diverses parmi lesquelles trois sont exposées ci-après.

● **La première approche, la plus médiatique, est celle des tenants de "la théorie du complot"**, celle de la communication émotionnelle, dont l'argument peut se résumer à trois allégations : "Le cholestérol, c'est bon et nécessaire pour

la santé", "L'industrie pharmaceutique corrompt et ment, n'ayant que le profit pour objectif", "Les médecins sont corrompus et donc trichent et mentent".

Ses tenants ont comme argument essentiel que la nocivité du cholestérol a été essentiellement mise en avant par l'industrie pharmaceutique, les groupes de pression académiques, voire l'industrie agroalimentaire, pour asseoir leur puissance et leur rentabilité. Dès lors, tout message provenant de leurs instances ou d'une personne ayant un lien quelconque avec une de ces instances est faux, maquillé, trompeur, pervers... Les militants de cette cause adoptent alors une démarche pseudo-scientifique pour valider leur thèse : si la science repose sur un doute permanent, des remises en cause, un questionnement, la formulation d'hypothèses, l'évaluation de la valeur de celles-ci... les militants anticholestérol eux ne doutent pas : tout est faux dans l'hypothèse lipidique et la meilleure preuve en est que les "scientifiques" ont des conflits d'intérêts. Ces militants s'attachent donc, avec les arguments parfois les plus triviaux (sinon grossiers), à démontrer que tout est faux dans l'hypothèse lipidique, que le cholestérol c'est bon pour la vie, qu'il est dangereux de l'abaisser et que les traitements ayant cet effet sont nocifs.

● **La deuxième école a une assise légitime et a triomphé en 2013, avec les recommandations nord-américaines pour la prise en charge des dyslipidémies.** Les tenants de cette école ont pris acte des faits suivants, antérieurs à 2013 et qui légitimaient leur assise :
– seules les statines avaient alors démontré qu'elles pouvaient réduire le risque d'événements cardiovasculaires (CV) majeurs, et ce quel que soit le niveau de départ du LDL-cholestérol et quel que soit le niveau du LDL-cholestérol sous traitement ;
– le bénéfice clinique des statines est proportionnel à la dose utilisée, qui se traduit par l'intensité de la diminution du LDL-cholestérol ;

– les autres traitements hypolipémiants n'avaient soit pas démontré apporter un bénéfice clinique, soit pouvaient apporter un bénéfice clinique, c'est-à-dire une réduction du risque d'événements CV, mais modeste et associé à un risque d'effets secondaires ne permettant pas d'obtenir un bénéfice clinique net. De ce fait, le traitement des dyslipidémies pouvait se résumer à proposer une statine à des patients à risque cardiovasculaire élevé, indépendamment des taux de LDL-cholestérol ; la dose de statine à proposer étant d'autant plus forte que le risque CV est élevé.

● **La troisième école, complémentaire de la précédente, avait pris acte de quelques paradoxes** pouvant et devant, en l'état des connaissances, faire émettre des doutes raisonnables sur la valeur de l'hypothèse lipidique. Le premier paradoxe résultait de l'étude ILLUMINATE : dans cette étude, le torcétrapib, un inhibiteur de la CETP, permet de diminuer le LDL de 25 % mais augmente significativement le risque de mortalité totale et le risque d'événements CV majeurs. Cet effet a été rapporté à une action toxique spécifique de la molécule utilisée permettant d'atténuer le paradoxe observé. Mais, en 2016, dans l'étude ACCELERATE, un autre inhibiteur de la CETP, l'évacétrapib, permet une diminution de 37 % du LDL et n'apporte aucun bénéfice clinique au terme d'un suivi de 26 mois chez 12 092 patients ayant totalisé 1 363 événements CV majeurs ; l'étude ne manquait donc pas de puissance. Cet essai, par le paradoxe qu'il dégage, était donc une étude majeure pouvant et devant remettre en cause à elle seule l'hypothèse lipidique. Les données présentées à l'ESC 2017 et publiées concomitamment ont permis d'expliquer ce paradoxe et de renforcer le bien-fondé de l'hypothèse lipidique.

2. L'étude REVEAL : méthode et résultats

L'étude REVEAL est un essai thérapeutique contrôlé, conduit en double

Billet du mois

aveugle contre placebo en prévention CV secondaire chez 30 449 patients recevant tous de l'atorvastatine. Pour être inclus, les patients devaient être âgés d'au moins 50 ans et avoir un antécédent d'infarctus du myocarde, une maladie cérébrovasculaire, une maladie artérielle périphérique ou un diabète et une maladie coronaire symptomatique. Le traitement évalué a été un inhibiteur de la CETP, l'anacétrapib à 100 mg par jour.

Le critère primaire était composé des décès coronaires, des infarctus du myocarde non fatals et des revascularisations coronaires.

À leur inclusion, les patients étaient âgés en moyenne de 67 ans, 84 % étaient des hommes, 88 % avaient une maladie coronaire, 22 % une maladie cérébrovasculaire et 37 % avaient un diabète. À l'inclusion, les patients étant sous atorvastatine depuis au moins 8 semaines, le LDL était en moyenne à 0,61 g/L, le HDL à 0,40 g/L et les triglycérides à 0,92 g/L.

À la moitié de l'essai, sous anacétrapib par rapport au placebo, le HDL avait augmenté de 104 %, le LDL calculé par la formule de Friedewald ou dosé par méthode directe avait baissé de 41 %, le LDL mesuré par bêta-quantification avait baissé de 17 % et l'apoB avait diminué de 18 %.

Au terme d'un suivi moyen de 4,1 ans, il y a eu une réduction significative, de 9 % en valeur relative, des événements du critère primaire dans le groupe sous anacétrapib par rapport au groupe contrôle (1 640 événements, 10,8 % vs 1 803 événements, 11,8 % ; RR : 0,91 ; IC 95 % : 0,85-0,97 ; p = 0,004). La diminution du risque d'événements n'est apparue qu'au-delà de la deuxième année de suivi moyen.

Il y a eu une réduction significative des infarctus du myocarde (RR : 0,87 ; IC 95 % : 0,78-0,96 ; p = 0,007) et des revascularisations coronaires (RR : 0,90 ;

IC 95 % : 0,83-0,97 ; p = 0,01), sans effet significatif sur les AVC (RR : 0,99 ; IC 95 % : 0,87-1,12), les décès CV (3,4 % sous anacétrapib vs 3,7 % sous placebo ; p = 0,17) et sur la mortalité totale (7,4 % vs 7,6 % ; p = 0,46).

3. Une étude en randomisation mendélienne en complément : essentielle

La veille de la présentation des résultats de l'étude REVEAL, Brian Ference a présenté un travail un peu complexe. Il s'agit d'une analyse faite en randomisation mendélienne à partir des données de 102 837 patients issus de 14 cohortes suivies plusieurs années et ayant eu 13 821 événements CV majeurs. Pour juger de la validité des hypothèses soulevées par ce travail, l'auteur a effectué une étude dite de confirmation à partir d'une méta-analyse d'essais thérapeutiques contrôlés ayant inclus 189 539 patients et totalisé 62 240 événements coronaires.

Les grands principes de ce travail ont été d'évaluer si, pour une variation donnée d'un paramètre lipidique (par exemple, 1 mmol/L de LDL), il y a une corrélation avec la survenue d'un événement CV majeur et de faire en sorte que cette différence de valeurs de paramètres lipidiques entre deux groupes comparés soit due à des variants génétiques encodant pour les enzymes ou protéines impliquées dans le mécanisme d'action des hypolipémiants disponibles (HMGCRC pour les statines, PCSK9, protéine de Niemann-Pick-C1L1 pour l'ézétimibe et CETP). Ainsi, par exemple, si un inhibiteur de la CETP diminue le LDL, les patients ayant génétiquement une plus faible activité de leur CETP auront une valeur plasmatique plus basse de LDL que ceux ayant génétiquement une activité plus élevée de leur CETP. L'hypothèse de travail est qu'une différence donnée de valeur d'un paramètre lipidique dans une population, différence expliquée par une variation génétique conférant un effet proche de celui obtenu avec un traitement spéci-

fique, sera associée à une variation du risque CV devant reproduire ce qui est attendu du traitement.

Les conclusions résumées de ce travail sont les suivantes :

– la réduction du risque d'événements CV majeurs pour une unité de LDL ou d'apoB en moins est la même, que cette diminution soit liée aux variants génétiques de la CETP, de l'HMGCRC, de la PCSK9 ou de la NP-C1L1 ;

– quand le score génétique pour l'HMGCRC est en dessous de la valeur médiane (simulant le fait de ne pas recevoir de statine), le score génétique pour la CETP, qui simule le fait de recevoir un inhibiteur de la CETP, est associé à une augmentation du HDL et à une diminution du LDL et de l'apoB qui sont corrélées à un risque moindre d'événements CV majeurs ;

– quand le score génétique pour l'HMGCRC est au-dessus de la valeur médiane (simulant le fait de recevoir une statine), le score génétique pour la CETP (qui simule le fait de recevoir un inhibiteur de la CETP) est associé à une augmentation du HDL et à une diminution du LDL qui ne sont plus corrélées à un risque moindre d'événements CV majeurs alors qu'il persiste une corrélation entre la diminution de l'apoB observée et le risque moindre d'événements CV majeurs ;

– ces données sont corroborées par celles des essais cliniques : lorsqu'un inhibiteur de la CETP est associé à une statine, il n'y a pas de corrélation entre la baisse du LDL obtenue sous inhibiteur de la CETP et le risque d'événement CV majeur.

Les auteurs en concluent donc que cette recherche génétique indique que :

– le bénéfice de la diminution du LDL est déterminé par la diminution des particules de LDL plutôt que par le contenu en cholestérol porté par ces particules. Toute particule de LDL a une particule d'apoB ; aussi l'apoB est un bon reflet de la mesure des particules de LDL. Il serait donc plus adapté, pour connaître

le risque CV et l'effet d'un traitement, de mesurer l'apoB plutôt que le LDL ;
– les statines modifient le bénéfice clinique potentiel des inhibiteurs de la CETP, qui pourraient donc avoir une place en thérapeutique chez les patients ne recevant pas de statine.

4. Une analyse complémentaire de l'étude FOURIER

Dans l'étude FOURIER, dont les résultats ont été présentés et publiés en mars 2017, un antagoniste des PCSK9, l'évolocumab, permet de réduire le risque d'événements CV majeurs chez des patients en prévention CV secondaire recevant une statine. À l'inclusion, les patients avaient un LDL-cholestérol en moyenne à 0,92 g/L qui a été abaissé de 59 % sous traitement, amenant la valeur du LDL à 0,30 g/L en moyenne (0,78 mmol/L). Une étude complémentaire de l'étude FOURIER, dénommée EBBINGHAUS, avait par ailleurs montré que même à des valeurs très basses de LDL-cholestérol, il n'y a pas d'altération des fonctions cognitives.

Lors de l'ESC 2017, une analyse complémentaire de l'étude FOURIER a été présentée évaluant l'incidence des événements CV majeurs en fonction des taux de LDL atteints sous traitement dans 5 groupes comparés selon leur valeur de LDL-cholestérol : inférieur à 0,5 mmol/L (donc inférieur à... 0,19 g/L !!!) chez 2 669 patients (groupe 1), LDL-cholestérol compris entre 0,5 et 1,3 mmol/L (0,20 et 0,50 g/L) chez 8 003 patients (groupe 2), entre 1,4 et 1,8 mmol/L (0,51 et 0,69 g/L) chez 3 444 patients (groupe 3), entre 1,9 et 2,6 mmol/L (0,70 et 1 g/L) chez 7 471 patients (groupe 4) et supérieur à 2,6 mmol/L (1 g/L) chez 4 395 patients (groupe 5).

En prenant comme référence le groupe 5, le risque relatif d'événements CV majeurs était plus faible dans les autres groupes et de façon significativement proportionnelle à la diminution du LDL-cholestérol (groupe 4 : HR : 0,97 ;

IC 95 % : 0,86-1,09 ; groupe 3 : HR : 0,94 ; IC 95 % : 0,82-1,09 ; groupe 2 : HR : 0,85 ; IC 95 % : 0,76-0,96 et groupe 1 : HR : 0,76 ; IC 95 % : 0,64-0,90).

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes en termes d'incidences d'altération des fonctions cognitives, de cancer, d'AVC hémorragiques, de cataractes, de nouveaux diabètes, d'altération des fonctions hépatiques ou rénales et de décès non CV.

5. Étude ORION-1 à 1 an

Les résultats de l'étude ORION-1 avec un recul d'un an ont aussi été présentés à l'ESC 2017. Cette étude avait comme objectif d'évaluer les effets lipidiques d'une molécule particulière, l'inclisiran, molécule inhibant la synthèse hépatique de la PCSK9 en agissant sur l'ARN-messager codant pour cette protéine.

Dans cet essai ayant enrôlé 501 patients, le traitement, injectable, était évalué contre placebo avec deux schémas de doses : une seule injection initiale (200 mg ou 300 mg ou 500 mg) ou deux injections séparées de 90 jours (100 mg ou 200 mg ou 300 mg).

À 1 an, chez les patients n'ayant eu qu'une seule dose, par rapport au placebo et à la valeur de base, le LDL-cholestérol était encore moindre de 31,6 % chez les patients ayant eu la dose initiale de 200 mg, de 38,1 % chez ceux ayant eu la dose de 300 mg et de 39,8 % chez ceux ayant eu la dose de 500 mg. Chez les patients ayant eu deux injections à 90 jours d'écart, par rapport à l'état de base et au groupe placebo, le LDL-cholestérol à 1 an était encore plus bas de 31 % chez ceux ayant eu la dose de 100 mg, de 41,1 % chez ceux ayant eu la dose de 200 mg et de 46,8 % chez ceux ayant eu la dose de 300 mg.

Il a été calculé que la remontée du LDL-cholestérol après une première injection est de 2 à 3 % par mois en moyenne et que les patients ayant eu les deux injections de

300 mg d'inclisiran séparées de 90 jours ont eu, sur l'année, en moyenne leur LDL-cholestérol abaissé de plus de 50 %.

Les auteurs de l'étude ont conclu leur présentation en indiquant qu'une étude dénommée ORION-4 va débiter afin d'évaluer l'effet de l'inclisiran sur le risque cardiovasculaire. Elle devrait enrôler 15 000 patients.

L'explication du paradoxe des études antérieures conduites avec des inhibiteurs de la CETP

1. La surprise

L'étude REVEAL a un résultat "positif" – ce que beaucoup d'observateurs et spécialistes du domaine n'attendaient pas – qui constitue donc une réelle surprise. Ce résultat et les analyses complémentaires, notamment l'étude en randomisation mendélienne, apportent des enseignements nouveaux dans le domaine de la prise en charge des lipides et de la prévention CV.

La surprise principale vient du fait que cette étude montre, pour la première fois et après 3 échecs d'autres molécules de cette classe thérapeutique, qu'un inhibiteur de la CETP peut apporter un bénéfice clinique. Les trois échecs ont été les suivants :

- celui du torcétrapib dans l'étude ILLUMINATE, publiée en 2007 : cet essai avait dû être arrêté avant son terme après qu'il fut constaté une augmentation de mortalité totale (HR : 1,58 ; IC 95 % : 1,14-2,19 ; p = 0,006) et des événements CV majeurs (HR : 1,25 ; IC 95 % : 1,09-1,44 ; p = 0,001), et ce alors que la molécule avait diminué le LDL de 25 % et augmenté le HDL de 72 % ;
- celui du dalcétrapib, dans l'étude Dal-OUTCOMES, publiée en 2012 : cet essai avait été arrêté avant son terme pour futilité au terme de 31 mois de suivi, car aucun effet clinique n'était apparu sous dalcétrapib, alors que 1 135 événements CV

Billet du mois

furent survenus et alors que la molécule avait augmenté le HDL d'environ 30 %, sans modifier les taux de LDL ;

– celui de l'évacétrapib, dans l'étude ACCELERATE, publiée en 2017 : cet essai a aussi été arrêté avant son terme pour futilité au terme de 26 mois de suivi, car aucun effet clinique n'était apparu sous évacétrapib, alors que 1 363 événements CV furent survenus et alors que la molécule avait augmenté le HDL de 130 % et diminué le LDL de 37 %.

2. Alors, pourquoi REVEAL est-elle positive ?

Il y a trois hypothèses principales pour expliquer le bénéfice clinique enregistré dans l'étude REVEAL.

● **La première hypothèse est celle de l'augmentation du HDL-cholestérol.** C'est l'explication qui serait conforme aux supports du développement de la classe des inhibiteurs de la CETP, molécules ayant comme objectif de diminuer le risque CV en augmentant le HDL-cholestérol. Lors de l'ESC, le commentateur de l'étude a jugé que cette hypothèse ne pouvait être complètement exclue. Pourtant, il est maintenant démontré qu'il existe un aspect de courbe en J dans la relation entre le HDL et le pronostic, notamment CV, et une étude en cours de publication dans l'*European Heart Journal* va venir renforcer les données fournies par l'étude CANHEART publiée en fin d'année 2016 et qui avait démontré cette relation en courbe en J. Pour

le commentateur de l'étude REVEAL, les patients inclus avaient un HDL en moyenne à 0,40 g/L et donc un doublement de cette valeur fait que la moitié des patients ont pu quitter la zone de HDL très bas pour se situer dans la zone de HDL intermédiaire associée au meilleur pronostic.

L'hypothèse HDL paraît toutefois peu probable pour plusieurs raisons. La principale est que, dans l'analyse en sous-groupe conduite à partir des patients de l'étude REVEAL, le bénéfice clinique est exactement le même, que les patients à l'inclusion aient eu un HDL-cholestérol inférieur à 0,35 g/L, compris entre 0,35 et 0,42 g/L ou supérieur à 0,42 g/L (fig. 2). Ainsi, d'après les données épidémiologiques nouvelles, un HDL supérieur à 0,8 g/L est associé à un mauvais pronostic or, chez les patients dont le HDL de départ était supérieur à 0,42 g/L dans l'étude REVEAL, il a augmenté en valeur absolue de 0,48 g/L et la réduction relative du risque d'événements coronaires a été la même que chez les patients ayant un HDL inférieur à 0,35 g/L et chez lesquels le HDL a augmenté en moyenne de 0,38 g/L.

● **La deuxième hypothèse est celle de la diminution calculée du LDL,** mais comme la diminution du LDL a été importante et que le bénéfice clinique est faible, il faut un facteur explicatif à ce paradoxe. Cette hypothèse suppose donc que l'effet bénéfique de l'anacétrapib a été minimisé par un ou des effets adverses de la molécule.

Ainsi, la baisse du LDL a été calculée comme étant de 41 % mais l'ampleur du bénéfice est faible (- 9 % d'événements, avec toutefois un intervalle de confiance allant de 7 à 15 %) et n'apparaît que tardivement (après au moins 2 ans) (fig. 3). Cela n'apparaît a priori pas concordant avec l'ensemble des données jusqu'ici disponibles établissant une corrélation linéaire entre baisse du LDL et ampleur du bénéfice clinique. Mais force est de constater que :

- si l'ampleur relative de la diminution du LDL est importante (- 41 %), le LDL de départ étant bas, la baisse absolue du LDL est donc faible avec une diminution absolue de 0,67 mmol/L ;
- la droite de régression corrélant baisse des événements CV et baisse du LDL repose sur une variation absolue (et non relative) du LDL faisant que pour toute diminution de 1 mmol/L du LDL, le risque CV diminue de 20 à 22 % selon l'événement CV pris en compte.

De ce fait, le bénéfice relatif dans l'étude REVEAL aurait dû être de l'ordre de 13 à 15 % de diminution des événements coronaires. Il est moindre mais la valeur de l'intervalle de confiance du résultat obtenu n'exclut pas qu'il puisse y avoir concordance entre la baisse du LDL obtenue et la diminution des événements CV.

En retenant un effet certes lié à la diminution du LDL mais un effet incomplet, il peut donc être argué que ce bénéfice escompté a été atténué par un effet spécifique de la molécule. Et effet adverse il y a eu puisqu'en fin d'essai, chez les patients

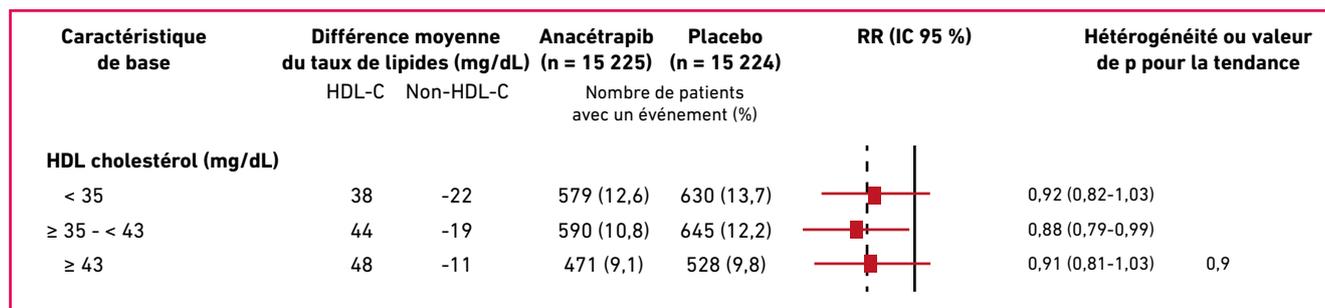


Fig. 2 : Étude REVEAL HPS 3 : résultats sur le critère primaire en fonction du taux de HDL à l'inclusion.

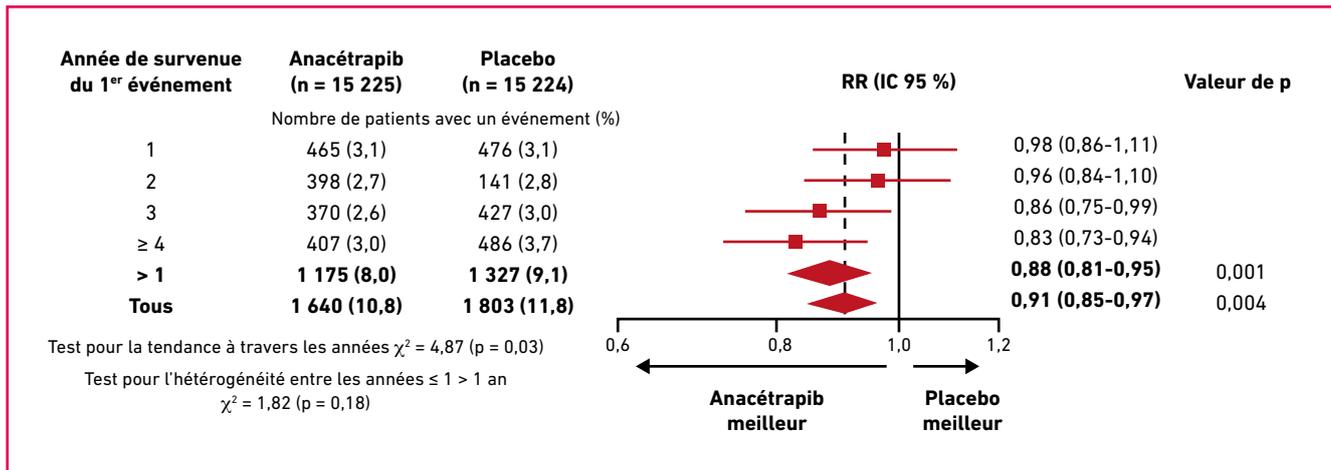


Fig. 3 : Étude REVEAL HPS3 : résultats sur le critère primaire en fonction de la durée du suivi.

traités par anacétrapib par rapport aux patients sous placebo, il y a une élévation modérée mais significative de la pression artérielle, de 0,7 mmHg pour la pression artérielle systolique ($p = 0,002$ pour la différence avec le groupe placebo) et de 0,3 mmHg pour la pression artérielle diastolique ($p = 0,04$ pour la différence avec le groupe placebo). Cela avait déjà été constaté dans l'étude ACCELERATE, sous évacétrapib.

Cependant, d'après les analyses complémentaires des auteurs de l'étude, une telle différence de pression artérielle à elle seule ne peut rendre compte d'un effet clinique moindre que prévu, et ce d'autant que chez les patients traités par anacétrapib, il y a eu moins de survenue de diabète que sous placebo.

● **La troisième hypothèse est probablement la plus plausible** et en tout cas la plus riche d'enseignements : le LDL dosé par les méthodes usuelles est sous-estimé lorsqu'un patient reçoit de l'anacétrapib.

3. Le problème du LDL dosé

C'est aussi une surprise de cette étude, mais une surprise majeure et qui peut permettre d'expliquer le paradoxe d'un résultat d'ampleur faible et de l'échec de l'évacétrapib dans l'étude ACCELERATE.

Ainsi, une donnée était quasiment passée inaperçue bien qu'ayant fait l'objet d'au moins deux publications en 2012 et 2013 : l'anacétrapib modifie la composition des particules de LDL plasmatique et la méthode de calcul du LDL par la formule de Friedewald ou par dosage direct en sous-estime la valeur chez les patients recevant à la fois l'anacétrapib et une statine.

Comme la valeur du LDL est sous-estimée sous anacétrapib, lorsqu'elle est calculée par la formule de Friedewald ou mesurée par méthode directe, la baisse du LDL sous anacétrapib par rapport au groupe placebo apparaît donc plus ample que ce qu'elle est réellement. Ainsi, par ces méthodes, la diminution du LDL a été estimée à 41 %, faisant envisager un bénéfice ample du traitement. Or, en utilisant la méthode de référence de dosage du LDL, la bêta-quantification, dans un sous-groupe de 2 000 patients, il a pu être calculé que la diminution réelle du LDL-cholestérol n'est que de 17 % sous anacétrapib. Cette baisse est corrélée à celle de l'apoB et à celle du non-HDL. Surtout, elle est corrélée à la diminution relative du risque obtenue sur les événements coronariens, diminution faible en ampleur. Ce deuxième élément peut aussi expliquer pour partie pourquoi l'étude avec l'évacétrapib a été "négative" : dans la publication,

un tableau révèle que, si la baisse du LDL évaluée par méthode usuelle a été de 37 %, celle de l'apoB n'a été que de 18,2 %.

Les termes "LDL" et "LDL-cholestérol" sont, souvent et par simplification, utilisés de façon interchangeable, mais de façon incorrecte. Le "LDL", lipoprotéine, comprend des particules de taille variable contenant des proportions variées de cholestérol, de triglycérides, de phospholipides, de protéines et d'autres substances lipidiques solubles. Le "LDL-cholestérol", lui, est la masse de cholestérol contenue dans les particules de LDL, reflétée par les taux d'apoB. C'est celui-ci qui est impliqué dans l'athérosclérose, c'est le "LDL toxique".

La méthode de référence pour doser le LDL-cholestérol (donc le LDL "toxique", réel facteur de risque) est la bêta-quantification : cette technique commence par une ultracentrifugation du sérum ou du plasma afin de séparer un surnageant – qui comprend des VLDL et des chylomicrons – d'une partie sous-jacente comprenant le LDL et le HDL. Le cholestérol est mesuré dans ce deuxième élément pour fournir la somme du LDL et du HDL-cholestérol, puis les particules de LDL sont précipitées dans cet élément et le HDL est mesuré dans le nouveau surnageant. Le LDL-cholestérol

Billet du mois

est alors calculé par la mesure du cholestérol sous-jacent minorée du HDL-cholestérol. Le LDL-cholestérol mesuré par bêta-quantification comprend le cholestérol des lipoprotéines de densité intermédiaire (les IDL : 1,006-1,019 kg/L) et le cholestérol de la lipoprotéine (a) (Lp [a]). Des remnants VLDL peuvent aussi être mis en évidence dans la zone de densité intermédiaire (1,006-1,019 kg/L).

La bêta-quantification n'est pas utilisée en routine car elle est complexe, onéreuse et longue. Le LDL-cholestérol est donc le plus souvent évalué par la formule de Friedewald qui comporte de nombreuses limites (de moins en moins fiable à mesure que la valeur des triglycérides augmente, prenant en compte toutes les erreurs de mesure possibles du cholestérol total, du HDL-cholestérol et des triglycérides.) ou par des méthodes dites directes car ne nécessitant pas une ultracentrifugation et/ou une manipulation directe et manuelle des prélèvements. Ces méthodes (telle la méthode Genzyme), d'une part, ont des limites – ainsi, du VLDL peut être retenu dans les fractions de LDL chez les patients ayant une élévation des triglycérides pouvant entraîner des erreurs de mesure allant de 5 à 12,5 %, de même, aucune IDL et seulement 75 % de la Lp (a) sont retenues dans les fractions de LDL – et, d'autre part, constituent une approximation du taux réel de LDL-cholestérol. Surtout, cette corrélation peut ne plus être bonne chez les patients recevant un inhibiteur de la CETP et une statine. **Chez ces patients, la méthode de dosage directe du LDL ne rend pas compte de façon correcte du LDL des apoB.**

Les auteurs de l'étude REVEAL ont montré que la diminution du risque CV de 9 % observée dans l'étude est corrélée à la diminution du non-HDL-cholestérol (de 18 %), conforme à ce que permettent de prédire les analyses de régression faites chez des patients sous statine. On en déduit qu'elle est corrélée à la diminution de l'apoB. Ces données sont dès lors concordantes et complémentaires

de celles fournies par l'analyse en randomisation mendélienne de Brian Ference qui indiquent que c'est la réduction du nombre de lipoprotéines contenant de l'apoB (LDL, remnants et Lp [a]) qui prédit la réduction du risque plutôt que la réduction du LDL en elle-même.

Il devient aussi possible de comprendre qu'une aussi faible diminution du LDL-cholestérol soit associée à un bénéfice qui est faible et n'apparaît que tardivement. Dans les études avec les statines, le bénéfice clinique est apparu d'autant plus précocement que la diminution du LDL était importante et/ou que les patients étaient en prévention primaire et/ou avaient des marqueurs indiquant un état inflammatoire.

Ainsi, le paradoxe de l'étude ACCELERATE peut être expliqué : cette étude n'a probablement pas duré assez longtemps (26 mois alors qu'un bénéfice clinique dans REVEAL n'apparaît qu'au-delà de 2 ans) (*fig. 2*) et la molécule évaluée n'a permis qu'une faible diminution du LDL-cholestérol "toxique", celui des apoB, diminution beaucoup plus faible que celle mesurée par la diminution du LDL (18,2 % vs 37 %).

On retiendra qu'au terme de 2 ans de suivi, après que furent survenus 1 753 événements du critère primaire sans apparition d'un quelconque bénéfice clinique, les investigateurs et promoteurs de l'étude REVEAL auraient pu arrêter l'étude pour futilité. S'ils l'avaient fait, l'histoire aurait été tout autre et le paradoxe et les doutes persisteraient.

Perspective : le plus bas est définitivement le mieux

1. Des conclusions simples

Ainsi donc, au terme des études de recherche fondamentale, des études épidémiologiques d'observation prospective, d'essais thérapeutiques contrôlés, d'études en randomisation mendélienne,

le doute n'est plus permis : **le LDL-cholestérol est un des facteurs causaux majeurs de la maladie athérotrombotique et de ses complications. Plus encore, plus il sera bas, meilleur sera le pronostic, y compris jusqu'à des valeurs aussi basses que moins de 0,2 g/L.**

Souhaitons que la déferlante issue de l'ensemble de ces données récentes pourra balayer la théorie du complot, même si celle-ci repose sur des racines psychosociologiques difficiles à éradiquer.

Il reste encore possible que de nouveaux paradoxes apparaissent, mais gageons qu'ils finiront eux aussi par trouver des explications logiques.

2. Les nouveaux problèmes et enjeux

Au terme de l'étude REVEAL et pour la pratique, il est difficile de juger si l'anacétapib fera l'objet d'une demande d'enregistrement pour mise à disposition auprès des médecins. Si la molécule est bien tolérée, si elle est efficace à réduire le risque cardiovasculaire, si l'étude REVEAL a probablement eu un coût très élevé, éléments en faveur d'une demande d'enregistrement, d'autres éléments ne sont pas en faveur d'une telle demande, parmi lesquels un bénéfice de faible ampleur et retardé et une difficulté à comprendre quelle valeur et quelle mesure de LDL adopter en pratique quotidienne.

Devant l'afflux de données concernant la relation entre LDL cholestérol et risque CV, il devient de plus en plus inadapté de fixer des seuils et des cibles d'intervention en termes de LDL cholestérol. Le plus bas est le mieux quel que soit le niveau de départ, quel que soit le niveau d'arrivée, dès lors que le traitement proposé pour l'atteindre est cliniquement bien toléré. De ce fait, un enjeu majeur devient le coût du traitement : en d'autres termes, le coût qu'un système de santé est prêt à dépenser pour éviter un infarctus du myocarde. Ce coût prend en compte le coût de la molécule, le risque absolu du patient et le bénéfice relatif procuré par

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle, en traitement de substitution,
chez des patients déjà contrôlés avec indapamide et amlodipine pris simultanément à la même posologie.
Avant de débiter le traitement antihypertenseur, la mise en place de mesures hygiéno-diététiques est recommandée.



NATRIXAM[®]

Indapamide

Amlodipine

UN AUTRE
REGARD
SUR L'**HTA**

1^{ÈRE} ASSOCIATION FIXE : **INHIBITEUR CALCIQUE**
DIURÉTIQUE

1
comprimé
par
jour



Pour une information complète sur Natrixam[®], consultez le résumé des Caractéristiques du Produit sur :
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

17 NM 1295 IF - 17/01/66660014/PM/003 - 04/2017 - Crédits photos : GraphicObsession



Le dossier – Complications des prothèses valvulaires

Éditorial



R. ROUDAUT

Hôpital Cardiologique Haut-Lévêque,
CHU de BORDEAUX.

La chirurgie valvulaire a transformé la prise en charge et le pronostic de bon nombre de pathologies valvulaires depuis plus de 60 ans. Au fil des ans, cette chirurgie s'est améliorée grâce aux progrès des matériaux utilisés, du *design* des prothèses, mais aussi grâce au développement de la chirurgie reconstitutive, en particulier au niveau mitral.

En ce qui concerne les prothèses, les deux grandes familles ont leurs indications privilégiées :

- Les prothèses mécaniques sont de nos jours destinées aux patients les plus jeunes. Elles sont contraignantes du fait de la nécessité d'une anticoagulation rigoureuse. Elles exposent au risque d'accident thromboembolique toujours grave, aux accidents hémorragiques et, bien sûr, comme pour toute prothèse, au risque d'endocardite.
- Les prothèses biologiques ont beaucoup progressé ces 20 dernières années : meilleure durabilité, meilleur profil hémodynamique. Il est par ailleurs possible de nos jours, afin d'écourter le temps de la circulation extracorporelle, de proposer l'implantation de prothèses *sutureless* au niveau aortique. Enfin, depuis plus de 15 ans maintenant, l'implantation de bioprothèses par voie percutanée représente une véritable révolution dans la prise en charge des patients à haut risque.

Les prothèses biologiques ont, bien entendu, l'avantage de ne pas nécessiter de traitement anticoagulant au long cours. Malheureusement, leur durabilité est moins bonne que celle des prothèses mécaniques (risque de dégénérescence) ; elle varie en fonction de la localisation de la prothèse, du type de prothèse et de l'âge du patient. Cette dégénérescence sténosante ou fuyante nécessite des contrôles réguliers, en particulier au-delà de la 6^e année postopératoire.

Le choix du type de prothèse est donc important, ce qui a conduit les structures médicochirurgicales à constituer des "*heart teams*" composées de médecins cardiologues, chirurgiens, échocardiographistes, anesthésistes et, dans certains cas, gériatres pour discuter de la meilleure stratégie à proposer au patient.

La gestion au quotidien des porteurs de prothèses valvulaires cardiaques a également fait l'objet de progrès au travers de l'information du patient, de l'éducation thérapeutique (traitement anticoagulant, hygiène buccodentaire, antibioprophyllaxie...).

Toutefois, les prothèses exposent à un certain nombre de complications à bien connaître. C'est tout l'intérêt de ce dossier qui aborde les différentes situations diagnostiques, plus ou moins faciles, l'apport des différents examens complémentaires et, enfin, la prise en charge thérapeutique.

I Le dossier – Complications des prothèses valvulaires

Obstruction sur prothèse de valve mécanique

RÉSUMÉ : Les dysfonctions des prothèses valvulaires sont des complications rares après RVA (remplacement valvulaire aortique) ou RVM (remplacement valvulaire mitral) mais peuvent parfois menacer le pronostic vital. L'étiologie des dysfonctions de prothèses représente souvent un défi pour le médecin mais reconnaître la cause exacte est fondamental afin de pouvoir proposer le traitement approprié. La stratégie doit absolument inclure l'histoire et l'examen clinique, les données anthropométriques (poids, taille, surface corporelle, index de masse corporelle), le bilan biologique, et une batterie d'examens d'imagerie incluant l'échographie transthoracique (ETT), le plus souvent complétée par une échocardiographie transœsophagienne 2D voire 3D, ainsi qu'un radio-cinéma de valve pour les prothèses mécaniques.

Le scanner thoracique multibarrette et 3D haute résolution, centré sur la prothèse valvulaire, complètera le bilan dans certaines situations. En revanche, on peut parfois avoir recours à l'imagerie par résonance magnétique, notamment pour l'évaluation des fuites prothétiques difficiles à diagnostiquer par ETT.

L'étiologie des obstructions de prothèses mécaniques, qui sont l'objet de cet article, est dominée par les thromboses complètes ou partielles, le pannus fibreux et l'obstruction fonctionnelle par disproportion patient-prothèse. L'application d'un algorithme approprié, utilisant une approche globale et des paramètres simples, permet dans la plupart des cas de suspecter la cause de l'obstruction de la prothèse.



D. MOHTY
Service de Cardiologie,
CHU de LIMOGES.

Les maladies cardiaques valvulaires affectent plus de 100 millions de personnes dans le monde à cause du vieillissement de la population et donc de l'augmentation des valvulopathies dégénératives, d'une part, et de la persistance de la maladie rhumatismale dans les pays en voie de développement d'autre part. 350 000 remplacements valvulaires sont réalisés en moyenne dans le monde chaque année, dont la moitié avec des prothèses mécaniques.

Il existe plusieurs types et marques de prothèses mécaniques implantées : les plus utilisées sont celles à double ailette suivies par celles à monodisque. On n'implante plus de prothèses de type Starr-Edwards à bille-cage mais on continue à en voir, en suivi échographique, chez certains patients âgés.

Les dysfonctions des prothèses mécaniques sont relativement rares et peuvent résulter le plus souvent de la perte de la mobilité des ailettes (présence d'une végétation ou d'un thrombus), exceptionnellement de la fracture d'un des éléments de la prothèse. Un pannus fibreux peut s'installer tardivement sur l'anneau prothétique en cas de réaction fibreuse exagérée et constituer une cause d'obstruction avec un tableau volontiers chronique. L'association d'un thrombus obstructif et d'un pannus n'est pas rare et accroît davantage la sévérité de l'obstruction et l'augmentation des gradients.

On distingue les obstructions prothétiques d'origine organique, où la prothèse présente une obstruction par un élément visible (thrombus/végétation/

pannus/dégénérescence calcifiante obstructive), des obstructions fonctionnelles ou hémodynamiques, où la prothèse paraît intacte malgré une augmentation de gradients à l'écho-Doppler cardiaque.

Les endocardites infectieuses donnent volontiers des fuites prothétiques pathologiques mais aussi, plus rarement, des obstructions. Les endocardites sur prothèse seront traitées plus loin dans ce dossier. Par conséquent, elles ne seront pas abordées dans ce chapitre. De même, la dégénérescence de prothèses biologiques à l'origine d'une obstruction prothétique et d'une augmentation des gradients ne sera pas traitée dans ce chapitre mais fera l'objet d'un article entier de ce dossier.

Seront traités dans cet article :

- les thromboses sur prothèse mécanique ;
- le pannus fibreux ;
- les obstructions fonctionnelles dominées par le phénomène de *mismatch* ou disproportion patient-prothèse (PPM) ;
- le phénomène de restitution de pression ou recouvrement de pression (ou “*pressure recovery*” chez les Anglo-Saxons) ;
- le cas des hauts gradients localisés des prothèses mécaniques à double ailette détectées par écho-Doppler cardiaque.

Thromboses de prothèses mécaniques

La formation de thrombus est la cause la plus fréquente d'obstruction des prothèses mécaniques (0,3 %-8 % par patient-année) [1]. Un thrombus peut aussi être observé sur les bioprothèses chez des patients à risque : fibrillation atriale et dysfonction ventriculaire gauche. Cependant, cette situation est rare.

L'apparition récente d'une dyspnée inexpliquée ou d'un accident embolique systémique associé à une courbe d'anticoagulation sous-optimale chez

un patient porteur d'une prothèse mécanique suggère une thrombose de cette dernière.

L'ETT (échographie transthoracique) 2D est peu sensible pour visualiser le thrombus sauf si celui-ci est volumineux. Dans ce cas-là, il paraît souvent mobile et globuleux avec une densité équivalente à celle du myocarde. Il peut être attaché aux ailettes (ou monodisque), à l'anneau ou aux deux.

Le Doppler couleur met en évidence un flux antérograde excentré, turbulent.

Le Doppler continu confirme une augmentation souvent importante des gradients moyens et des vitesses transprothétiques qui sont supérieures à 20 mmHg et plus de 3 m/s respectivement en position aortique et à plus de 10 mmHg et plus de 2 m/s en position mitrale. La surface aortique calculée par la formule de continuité est diminuée à moins de 1 cm², souvent en position aortique, et moins de 1,2 cm² en position mitrale. De plus, le temps de demi-pression mitral (PHT mitral) est bien augmenté (> 200 ms).

L'ETO (échographie transœsophagienne) doit être réalisée de façon systématique en cas de suspicion clinique et à l'ETT de thrombose de prothèse ; elle a une bonne sensibilité pour visualiser le thrombus et confirmer le mécanisme de l'obstruction. On voit souvent une fuite intraprothétique pathologique associée à l'obstruction par défaut de fermeture des ailettes.

L'échographie 3D, surtout en ETO, s'est montrée également performante dans la visualisation, l'étude morphologique précise et la localisation des dysfonctions de prothèses. Elle apporte entre autres une aide dans le diagnostic différentiel entre un thrombus *versus* une végétation appendue sur un ou plusieurs éléments de la prothèse mécanique, voire d'autres masses pouvant altérer le fonctionnement des prothèses. En effet, elle offre un meilleur rendu volumique

comparé à celui obtenu en ETO 2D, en particulier la possibilité de visualiser la prothèse sous le format d'une vue chirurgicale “en face”, et celle d'explorer les régions valvulaires et paravalvulaires. Elle a une meilleure sensibilité pour les prothèses en position mitrale qu'en position aortique. Elle permet de mieux évaluer les mouvements des ailettes, les désinsertions et les fuites paraprothétiques. L'ETO 3D précise leur(s) localisation(s) et surtout leur extension circumférentielle, notamment en vue de leur fermeture percutanée.

Le radio-cinéma de valve est un autre examen de réalisation facile et rapide. Il montre le blocage d'une ou des deux ailettes, signe indirect de présence d'un thrombus obstructif ou partiel gênant le mouvement des ailettes.

Les prothèses en position mitrale ont un risque relatif 7,5 fois plus élevé de thrombose que les prothèses en position aortique [1]. À l'opposé, les prothèses larges (≥ 27 mm), à monodisque ou à ailettes, sont associées à un risque plus faible de thrombose : 67, 69 et 83 % de réduction du risque de thrombose [2].

La **figure 1** illustre un exemple de thrombus obstructif associé à la présence d'un pannus fibreux non diagnostiqué par échographie mais ayant contribué à une augmentation importante du gradient prothétique moyen et maximum aortique.

Prise en charge

La prise en charge des thromboses obstructives de prothèse est très difficile et associée à un risque élevé de morbi-mortalité quelle que soit la décision. La chirurgie redux (de réintervention) est à haut risque car elle est souvent réalisée dans l'urgence chez des patients la plupart du temps âgés.

La thrombolyse est également à haut risque de saignements digestifs ou cérébraux, ou au contraire à risque d'évène-

Le dossier – Complications des prothèses valvulaires

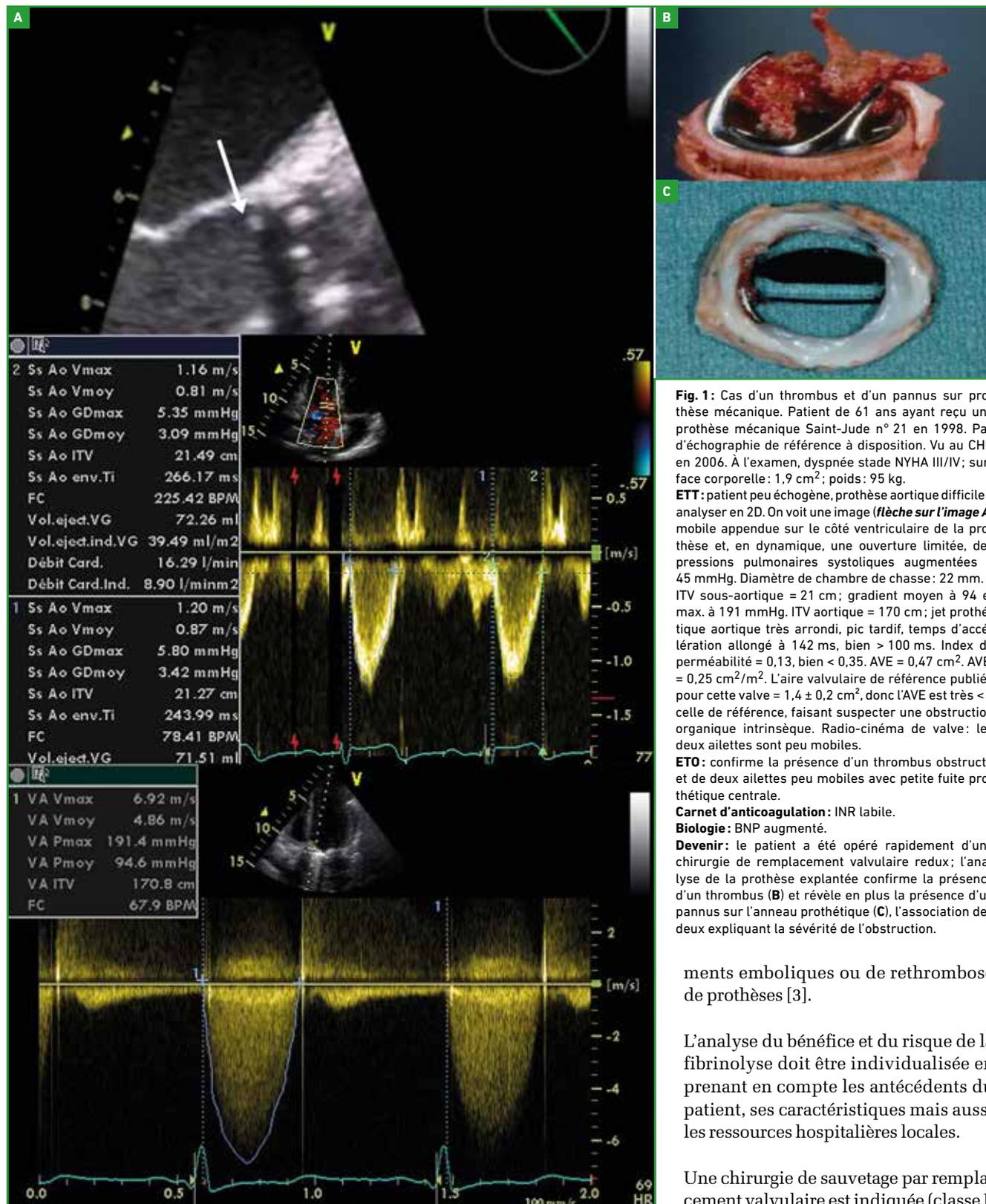


Fig. 1: Cas d'un thrombus et d'un pannus sur prothèse mécanique. Patient de 61 ans ayant reçu une prothèse mécanique Saint-Jude n° 21 en 1998. Pas d'échographie de référence à disposition. Vu au CHU en 2006. À l'examen, dyspnée stade NYHA III/IV; surface corporelle : 1,9 cm²; poids : 95 kg.

ETT : patient peu échogène, prothèse aortique difficile à analyser en 2D. On voit une image (flèche sur l'image A) mobile appendue sur le côté ventriculaire de la prothèse et, en dynamique, une ouverture limitée, des pressions pulmonaires systoliques augmentées à 45 mmHg. Diamètre de chambre de chasse : 22 mm. ITV sous-aortique = 21 cm; gradient moyen à 94 et max. à 191 mmHg. ITV aortique = 170 cm; jet prothétique aortique très arrondi, pic tardif, temps d'accélération allongé à 142 ms, bien > 100 ms. Index de perméabilité = 0,13, bien < 0,35. AVE = 0,47 cm². AVEi = 0,25 cm²/m². L'aire valvulaire de référence publiée pour cette valve = 1,4 ± 0,2 cm², donc l'AVE est très < à celle de référence, faisant suspecter une obstruction organique intrinsèque. Radio-cinéma de valve: les deux ailettes sont peu mobiles.

ETO : confirme la présence d'un thrombus obstructif et de deux ailettes peu mobiles avec petite fuite prothétique centrale.

Carnet d'anticoagulation : INR labile.

Biologie : BNP augmenté.

Devenir : le patient a été opéré rapidement d'une chirurgie de remplacement valvulaire redux; l'analyse de la prothèse explantée confirme la présence d'un thrombus (B) et révèle en plus la présence d'un pannus sur l'anneau prothétique (C), l'association des deux expliquant la sévérité de l'obstruction.

ments emboliques ou de rethrombose de prothèses [3].

L'analyse du bénéfice et du risque de la fibrinolyse doit être individualisée en prenant en compte les antécédents du patient, ses caractéristiques mais aussi les ressources hospitalières locales.

Une chirurgie de sauvetage par remplacement valvulaire est indiquée (classe I,

niveau C) [4] chez les patients ayant une défaillance hémodynamique grave (par obstruction complète de prothèse sur thrombose) mais qui ne présentent pas de grosses comorbidités. Si la prothèse initiale est considérée comme thrombogène, alors une prothèse moins thrombogène devra être implantée lors de la chirurgie redux.

La fibrinolyse sera considérée chez :

- les patients graves ayant *a priori* une très forte mortalité opératoire et qui ne survivraient probablement pas à une chirurgie redux ;
- dans les situations où la chirurgie n'est pas immédiatement présente sur place et le transfert du patient n'est pas possible.

Dans le cas de thromboses de prothèse partielles ou en cas de patients avec prothèse obstructive mais hémodynamiquement stables, la prise en charge comprend une surveillance rapprochée de la taille du thrombus et de son évolution. Le pronostic est généralement favorable quand le thrombus est d'une taille < 10 mm.

Outre une surveillance par ETT/ETO, le traitement médical comprend une optimisation de l'anticoagulation en milieu hospitalier et l'ajout d'aspirine dans les cas où elle n'est pas contre-indiquée. Si le thrombus diminue de taille et si la prothèse reprend un fonctionnement satisfaisant, une reprise des AVK (antivitamines K) avec optimisation de l'INR (*International normalized ratio*) est possible sans recourir à la chirurgie redux.

Au contraire, en l'absence de réponse favorable au traitement médical, ou en cas de thrombus non obstructif mais large (≥ 10 mm) et compliqué d'événements emboliques, la chirurgie redux doit être proposée (class IIa, niveau C) [4]. La fibrinolyse dans ce cas-là n'est proposée qu'avec beaucoup de précautions et seulement si la chirurgie est à très haut risque, à cause du risque de saignement systémique important et du risque d'accidents thromboemboliques.

■ Pannus fibreux

L'incidence des pannus fibreux semble similaire en cas de prothèse biologique et mécanique. Mais le risque de formation de pannus est 3 fois plus important en position mitrale.

La différenciation entre thrombose de prothèse et pannus fibreux peut parfois être difficile : en effet, ce dernier est souvent bien fixé, ayant une densité écho-brillante équivalente à la brillance de la prothèse et de son anneau. Il est attaché à l'appareil valvulaire et aux pivots [5].

La situation peut être plus compliquée car la présence d'un pannus favorise elle-même la formation d'un thrombus. Sur le scanner 3D, à condition que la fonction rénale et le rythme cardiaque permettent sa réalisation, on peut distinguer un thrombus d'un pannus car le premier

a une densité au scanner plus faible que celle du pannus. La valeur seuil de 200 UI permet de les différencier (**tableau I**) [6].

Certains auteurs suggèrent l'intérêt de l'ETO 3D pour l'étude des pannus, mais l'effet de seuil très marqué limite l'objectivité de ce diagnostic et l'utilité de cet examen pour la confirmation de pannus.

La prise en charge d'un pannus obstructif n'est pas standardisée, la chirurgie redux n'est pas systématiquement proposée : tout dépend de la sévérité de l'obstruction et du degré d'augmentation des gradients, du retentissement sur l'état clinique du patient, sur la fonction ventriculaire gauche et sur les pressions pulmonaires. En effet, si le patient est très symptomatique et que ses symptômes sont rattachés sans ambiguïté à l'obstruction de sa prothèse, que la présence du pannus est

Type d'obstruction	En faveur d'un pannus	En faveur d'un thrombus
Délai postopératoire	Minimum 12 mois, habituellement > 5 ans après la chirurgie	S'observe à tout moment (souvent associé à un pannus si la survenue est tardive)
Relation avec l'anticoagulation (INR bas)	Faible relation	Relation significative
Siège	V mitrale > V aortique	V mitrale = V aortique
Morphologie	Petite masse/intéresse principalement la zone de suture (anneau)/croissance centripète/limité au plan du disque/croissance sous le disque	Masse plus large/mouvement indépendant fréquent/anneau extérieur fin peut être visible/se projette dans l'oreillette gauche pour la valve mitrale/éléments mobiles
TDM cardiaque : index d'atténuation	> 200 UH (unités Hounsfield)	< 200 UH
Impact sur le gradient	Plus important au niveau V aortique que V mitrale	V mitrale > V aortique
Impact sur l'orifice prothétique	V aortique > V mitrale	V mitrale > V aortique
Impact sur les mouvements des ailettes ou monodisque	Parfois	Oui

Tableau I : Résumé des paramètres cliniques et paracliniques permettant de différencier la présence d'un pannus d'un thrombus sur une prothèse mécanique (adapté de [1]). V : valve.

Le dossier – Complications des prothèses valvulaires

confirmée et qu'elle est responsable de l'obstruction de la prothèse alors, après concertation avec la *Heart team*, une chirurgie de remplacement valvulaire redux pourra être proposée.

À l'opposé, si le patient est pauci-symptomatique et qu'il n'y a pas de retentissement de l'augmentation du gradient prothétique sur la fonction VG ni sur les pressions pulmonaires, une surveillance clinique et échocardiographique pourra être proposée.

Obstruction fonctionnelle de prothèse aortique mécanique : mismatch patient-prothèse

Le *mismatch* patient-prothèse (PPM) survient lorsque la surface valvulaire effective d'une prothèse implantée est trop petite par rapport à la surface corporelle du patient et, de ce fait, qu'il y a inadéquation entre le débit cardiaque et les besoins exigés, la conséquence étant une augmentation anormale des gradients transprothétiques [7, 8]. Par

conséquent, le PPM n'est pas une obstruction due à un élément extrinsèque de la prothèse.

L'identification d'un PPM lié à une autre cause organique d'augmentation des gradients peut être affirmée en suivant un algorithme proposé par les recommandations [1] et résumé dans la **figure 2**. On commencera par l'examen en ETT 2D de la prothèse à la recherche d'un mouvement anormal ou d'une immobilité d'un des éléments de la prothèse.

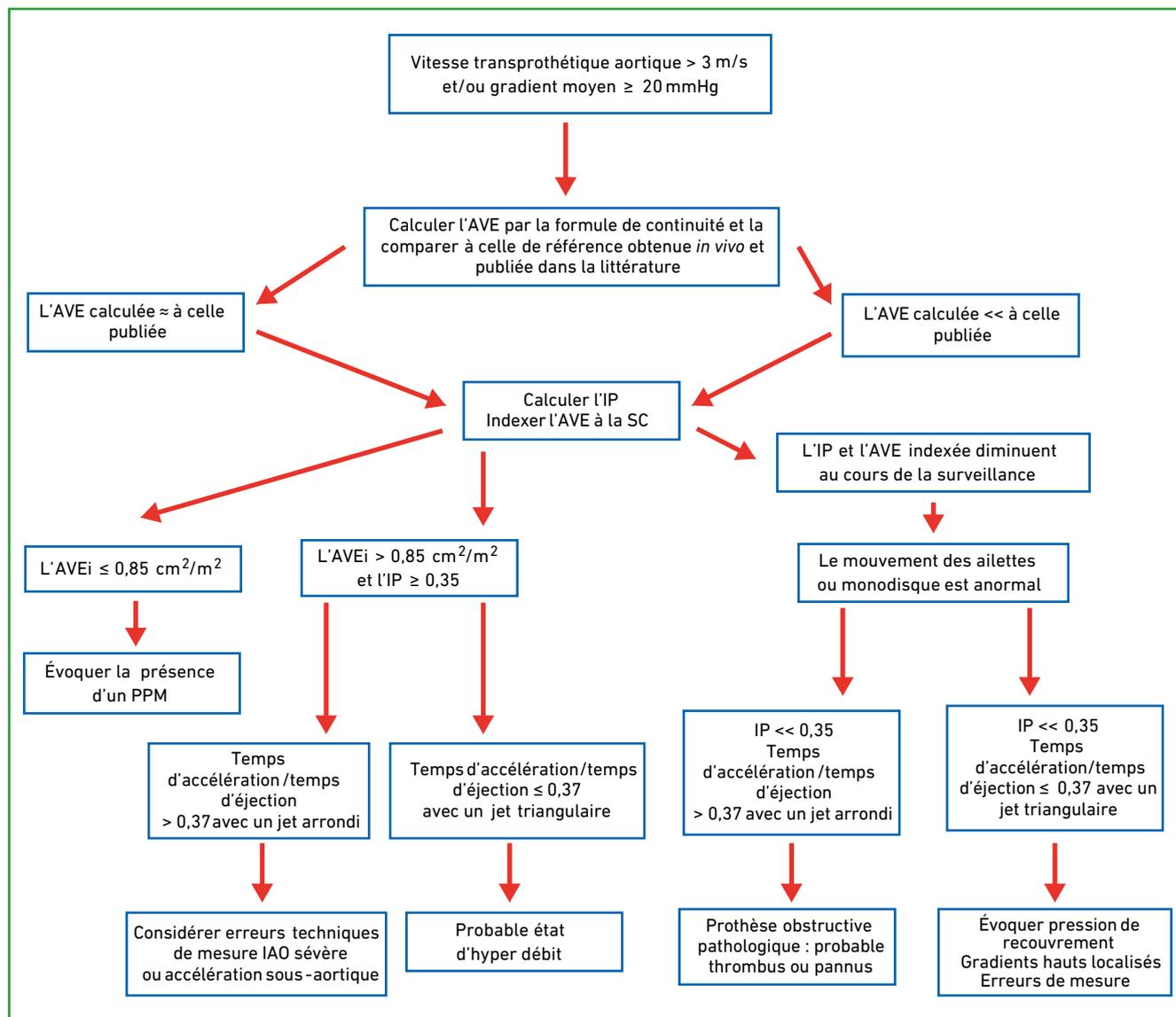


Fig. 2 : Algorithme décisionnel devant des gradients prothétiques augmentés (adapté de [1]).

La seconde étape consiste à mesurer la vitesse transprothétique et le gradient moyen par Doppler continu. Ensuite, on doit effectuer le calcul de l'index de perméabilité (IP) qui est indépendant du diamètre de la chambre de chasse aortique. C'est le rapport entre l'ITV (intégrale temps-vitesse) sous-aortique obtenue en Doppler pulsé sur l'ITV aortique prothétique en Doppler continu. Si l'IP est $\geq 0,35$ en position aortique, on suspecte un état d'hyper débit, surtout en postopératoire immédiat, pouvant être expliqué par une anémie, une fièvre, un hyperadrénergisme, voire une fuite significative parfois difficile à déceler. En dehors de ces situations, si l'IP se situe autour de 0,35, alors il faut calculer l'aire valvulaire prothétique effective (AVE) en utilisant l'équation de continuité et le diamètre de chambre de chasse réellement mesuré par échocardiographie. L'AVE calculée de la prothèse est comparée à la mesure de référence de la prothèse en question + la déviation standard (DS) se trouvant dans les abaques publiés dans la littérature et rapportés dans les documents des recommandations [1]. Ces valeurs normales d'AVE projetées ont été obtenues *in vivo* dans de grandes cohortes de patients ayant ce type de prothèse et ne présentant pas d'anomalie particulière.

Si l'IP est nettement $< 0,35$ et si l'AVE indexée à la SC (surface corporelle) (AVEi) calculée est très inférieure à l'AVEi projetée alors il faut s'aider d'autres paramètres hémodynamiques : le temps d'accélération (TA) et le temps d'éjection (TE). Si le ratio entre ces deux temps est $> 0,37$ et si le jet Doppler continu transprothétique aortique est arrondi avec un pic tardif, il faut évoquer une obstruction organique prothétique pathologique (pannus ou thrombus, ou les deux).

Si l'AVE calculée est égale à la valeur de référence + 1 DS, il faut l'indexer à la surface corporelle : on évoque la présence d'un PPM si l'AVEi est $\leq 0,85 \text{ cm}^2$.

Le PPM est dit sévère quand l'AVEi est $< 0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ pour la valve aortique et modéré quand l'AVEi est comprise entre 0,65 et $0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$.

La prévalence de *mismatch* sévère varie de 2 à 10 % alors que celle du *mismatch* modéré est plus importante (entre 20 et 70 %) [8].

Les patients à risque de souffrir de la présence d'un PPM en postopératoire sont les patients âgés de moins de 70 ans ayant une activité physique soutenue, ceux ayant une surface corporelle importante ou ceux ayant un rétrécissement aortique avec des calcifications importantes de l'anneau comme maladie initiale, de dysfonction ventriculaire avec FEVG (fraction d'éjection du VG) altérée.

Le PPM mitral sévère est défini par une AVEi mitrale $< 0,9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$; il est modéré lorsque l'AVE mitrale est comprise entre 0,9 et $1,2 \text{ cm}^2/\text{m}^2$.

En revanche, une AVE indexée $\geq 0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ en position aortique et $\geq 1,2 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ en position mitrale élimine en principe un PPM hémodynamiquement significatif et suggère (surtout si l'IP est $> 0,35$ et le temps d'accélération/temps d'éjection aortique est $> 0,37$) une erreur technique dans l'enregistrement de l'ITV prothétique, ou une accélération/obstruction sous-valvulaire sur cardiopathie hypertrophique ou une fuite aortique prothétique sévère.

De nombreuses études rétrospectives ainsi que deux méta-analyses [9, 10] ont montré que la présence d'un PPM sévère était associée à une détérioration hémodynamique progressive du fait de l'augmentation chronique des gradients transprothétiques, une régression incomplète jusqu'à l'absence de régression postopératoire de l'hypertrophie ventriculaire gauche et à la persistance d'une hypertension pulmonaire systolique. Sur le plan clinique, les patients porteurs de PPM sont plus symptomatiques, avec une mauvaise capacité à

l'exercice, une mauvaise qualité de vie, davantage d'événements cardiovasculaires et ont une survie globale significativement plus faible que ceux qui n'ont pas de PPM.

Le PPM prédispose également à une dégénérescence plus rapide des bioprothèses après remplacement valvulaire aortique [11, 12].

Certains paramètres échocardiographiques sont en faveur d'un PPM :

- la valeur de l'AVEi inférieure à 1 DS de la valeur de référence publiée pour ce type de prothèse ou à moins de $0,25 \text{ cm}^2$ de celle-ci ;
- la morphologie et le mouvement des feuillets, qui paraissent normaux en échocardiographie malgré un gradient augmenté ;
- l'augmentation des gradients est présente dès les premiers contrôles échocardiographiques en postopératoire et dans les autres contrôles échographiques ultérieurs.

Cependant, quelques paramètres doivent être pris en compte lorsqu'on évoque le diagnostic de PPM. Ainsi, chez les patients obèses, l'indexation à leur surface corporelle peut "surestimer" la prévalence et la sévérité du PPM, raison pour laquelle certains ont proposé d'utiliser la masse maigre telle qu'elle est obtenue par bioimpédancemétrie pour indexer l'AVE au lieu de la surface corporelle. L'indexation à la masse maigre nécessite toutefois une validation par des études prospectives à grande échelle. Finalement, certains patients ayant un PPM peuvent avoir des gradients "normaux", voire diminués. Cette situation peut se rencontrer chez les patients ayant des dysfonctions ventriculaires gauches et des états de bas débit cardiaque. Dans ce cas-là, l'échocardiographie à faibles doses de dobutamine peut aider à poser le diagnostic de pseudo-normalisation de ces gradients prothétiques chez ces patients ayant des bas débits qui peuvent avoir des prothèses avec PMM, voire d'authentiques prothèses sténosantes ou régurgitantes.

Le dossier – Complications des prothèses valvulaires

Au final, une AVE inférieure à la valeur de référence + 1DS ou qui diminue significativement au fil du temps, et/ou qui est associée à une morphologie et à des mouvements anormaux des éléments de la prothèse, suggère plutôt la présence d'une obstruction organique authentique de la prothèse. La réalisation d'examen complémentaires est alors nécessaire (ETO, ciné-fluoroscopie de la prothèse, scanner cardiaque centré sur la prothèse valvulaire, vérification de l'état de l'anticoagulation, dosage de BNP avec recherche de symptômes ou de modification clinique du patient).

Phénomène de restitution de pression

Certaines études ont rapporté que l'écho-Doppler cardiaque pouvait surestimer les gradients à travers les valves natives mais aussi les prothèses valvulaires mécaniques ou biologiques lorsqu'ils sont comparés aux gradients obtenus par cathétérisme cardiaque [13]. En effet, le théorème de Bernoulli postule que, dans un système clos, la somme des pressions, composée de l'énergie potentielle et de l'énergie cinétique, doit être constante quel que soit l'endroit considéré au niveau cardiaque. En réalité, lorsqu'on effectue un enregistrement de pressions par retrait du cathéter de la valve aortique jusqu'à la croise, il est possible de mettre en évidence une augmentation progressive de la pression aortique au fur et à mesure que l'on s'éloigne de l'orifice sténosant : c'est le phénomène de restitution de pression. Ce phénomène n'est pas retrouvé par écho-Doppler car on mesure plutôt des vitesses et l'estimation du gradient de pression à partir des vitesses mesurées se fait selon la formule simplifiée $\Delta P = 4V^2$.

Le phénomène de restitution de pression semble être plus important dans les tunnels sous-aortiques et dans certains cas de prothèses mécaniques (valve à ailettes), ce qui peut expliquer les divergences entre l'écho-Doppler (qui évalue

le gradient de pression au niveau de l'orifice valvulaire) et le cathétérisme cardiaque invasif (qui enregistre directement la pression en aval de l'orifice). Dans les prothèses à ailettes, la restitution de pression est hétérogène, plus importante dans la zone centrale qu'au niveau des orifices latéraux. De plus, la plupart de l'énergie cinétique se dissipe sous forme de chaleur du fait des turbulences. Cela explique que le gradient net entre le VG et l'aorte ascendante tel qu'il est mesuré par le cathétérisme cardiaque est plus faible que celui mesuré par l'écho-Doppler mesuré au niveau de la *vena contracta* de la valve aortique sténosée.

En outre, le ratio entre l'aire valvulaire effective (aortique native ou prothétique) et l'aire aortique au niveau de l'aorte ascendante détermine le degré du phénomène de restitution de pression. Il est démontré que ce phénomène devient cliniquement significatif chez les patients ayant des aortes de petite taille (≤ 30 mm) au niveau de la jonction sino-tubulaire [14, 15]. Il faut noter que la restitution de pression ne survient pas dans le cas de prothèses mitrales quelle que soit leur taille car la cavité d'aval (c'est-à-dire le VG) est large et, de ce fait, le rapport entre l'AVE et l'aire du VG reste élevé.

Cas des hauts gradients localisés des prothèses mécaniques à double ailette

Il s'agit, en effet, d'un mécanisme physique rencontré à l'écho-Doppler de gradients élevés localisés au niveau de l'orifice valvulaire des prothèses mécaniques à double ailette [16]. L'orifice central est plus étroit que les orifices latéraux, ce qui provoque une vitesse localisée à ce niveau plus importante, donc des gradients plus élevés.

Ce phénomène propre aux prothèses à double ailette surestime parfois les gradients par écho-Doppler en moyenne de 5 à 10 % comparés aux gradients

obtenus par cathétérisme cardiaque et une diminution des AVE des prothèses quelle que soit leur position (aortique ou mitrale). La prévalence de ce phénomène de "gradients localisés élevés" n'est pas connue mais semble être corrélée à la taille et au *design* (rapport entre l'orifice central et l'orifice latéral) de la prothèse valvulaire ainsi qu'aux conditions de débit transvalvulaire [17] et enfin aux conditions d'obtention des gradients par Doppler continu (qui peuvent varier d'un patient à l'autre mais aussi pour un même patient d'une visite à une autre).

Augmentation des gradients sans obstruction organique ni fonctionnelle

Enfin, il existe des augmentations de gradients prothétiques liées à la présence d'une fuite prothétique importante mais qui n'est pas évidente du fait des réverbérations et artéfacts dus à la prothèse qui font augmenter le flux antérograde à travers cette dernière sans qu'il y ait d'obstruction proprement dite. Dans ce contexte, le temps de demi-pression en cas de prothèse mitrale n'est pas prolongé (< 150 ms) et l'IP est $> 0,35$ en cas de prothèse aortique.

Le contour du jet en Doppler continu à travers la prothèse, en cas de position aortique, peut aider à différencier une obstruction pathologique d'une augmentation de gradients due à une fuite prothétique pathologique sévère. En effet, un contour du jet ayant une forme triangulaire avec pic précoce et temps d'accélération < 80 ms suggère un gradient augmenté à cause d'une fuite sévère plutôt qu'une obstruction de la prothèse.

Conclusion

L'obstruction organique des prothèses valvulaires par thrombose complète ou partielle est la complication la plus redoutable car elle met en jeu le pronos-

tic vital. L'obstruction complète est une complication rare ; son diagnostic et son traitement sont des urgences vitales. L'obstruction partielle est relativement plus fréquente mais son diagnostic est plus difficile et nécessite parfois une approche globale et multiparamétrique.

Le PPM est une cause fréquente d'obstruction fonctionnelle ; il provoque une augmentation des gradients précoce, dès les premières échographies postopératoires. La présence d'un PPM, même asymptomatique, diminue la "réserve valvulaire" et les symptômes peuvent se manifester ultérieurement si la prothèse se complique d'une thrombose ou d'un pannus fibreux au bout de quelques années. Il convient de ne pas oublier les fuites prothétiques sévères et qui sont parfois difficiles à dégager ; elles peuvent augmenter les gradients prothétiques mais, avec un algorithme approprié bien suivi, on peut distinguer les différentes étiologies d'augmentation des gradients.

BIBLIOGRAPHIE

- LANCELLOTTI P, PIBAROT P, CHAMBERS J *et al.* Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Chinese Society of Echocardiography, the Inter-American Society of Echocardiography, and the Brazilian Department of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2016;17:589-590.
- RIZZOLI G, GUGLIELMI C, TOSCANO G *et al.* Reoperations for acute prosthetic thrombosis and pannus: an assessment of rates, relationship and risk. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1999;16:74-80.
- ROUDAUT R, LAFITTE S, ROUDAUT MF *et al.* Management of prosthetic heart valve obstruction: fibrinolysis versus surgery. Early results and long-term follow-up in a single-centre study of 263 cases. *Arch Cardiovasc Dis*, 2009;102:269-277.
- Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of C, European Association for Cardio-Thoracic S, 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.
- ROUDAUT R, SERRI K, LAFITTE S. Thrombosis of prosthetic heart valves: diagnosis and therapeutic considerations. *Heart*, 2007;93:137-142.
- TANIS W, SUCHA D, LAUFER W *et al.* Multidetector-row computed tomography for prosthetic heart valve dysfunction: is concomitant non-invasive coronary angiography possible before redo-surgery? *Eur Radiol*, 2015;25:1623-1630.
- PIBAROT P, DUMESNIL JG. Hemodynamic and clinical impact of prosthesis-patient mismatch in the aortic valve position and its prevention. *J Am Coll Cardiol*, 2000;36:1131-1141.
- PIBAROT P, DUMESNIL JG. Valve prosthesis-patient mismatch, 1978 to 2011: from original concept to compelling evidence. *J Am Coll Cardiol*, 2012;60:1136-1139.
- HEAD SJ, MOKHLES MM, OSNABRUGGE RL *et al.* The impact of prosthesis-patient mismatch on long-term survival after aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis of 34 observational studies comprising 27 186 patients with 133 141 patient-years. *Eur Heart J*, 2012;33:1518-1529.
- TAKAGI H, YAMAMOTO H, IWATA K *et al.* A meta-analysis of effects of prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement on late mortality. *Int J Cardiol*, 2012;159:150-154.
- FLAMENG W, HERREGODS MC, VERCALSTEREN M *et al.* Prosthesis-patient mismatch predicts structural valve degeneration in bioprosthetic heart valves. *Circulation*, 2010;121:2123-2129.
- MAHJOUB H, MATHIEU P, LAROSE E *et al.* Determinants of aortic bioprosthetic valve calcification assessed by multi-detector CT. *Heart*, 2015;101:472-477.
- BAUMGARTNER H, KHAN S, DEROBERTIS M *et al.* Discrepancies between Doppler and catheter gradients in aortic prosthetic valves in vitro. A manifestation of localized gradients and pressure recovery. *Circulation*, 1990;82:1467-1475.
- GARCIA D, DUMESNIL JG, DURAND LG *et al.* Discrepancies between catheter and Doppler estimates of valve effective orifice area can be predicted from the pressure recovery phenomenon. *J Am Coll Cardiol*, 2003;41:435-442.
- ALJASSIM O, SVENSSON G, HOULTZ E *et al.* Doppler-catheter discrepancies in patients with bileaflet mechanical prostheses or bioprostheses in the aortic valve position. *Am J Cardiol*, 2008;102:1383-1389.
- VANDERVOORT PM, GREENBERG NL, PU M *et al.* Pressure Recovery in Bileaflet Heart Valve Prostheses : Localized High Velocities and Gradients in Central and Side Orifices With Implications for Doppler-Catheter Gradient Relation in Aortic and Mitral Position. *Circulation*, 1995;92:3464-3472.
- EVIN M, PIBAROT P, GUIVIER-CURIEN C *et al.* Localized transvalvular pressure gradients in mitral bileaflet mechanical heart valves and impact on gradient overestimation by Doppler. *J Am Soc Echocardiogr*, 2013;26:791-800.

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

I Le dossier – Complications des prothèses valvulaires

Dégénérescence de prothèse biologique

RÉSUMÉ : La dégénérescence structurelle des prothèses biologiques valvulaires est la principale complication de ce type de substitut et le principal frein à l'extension de leur utilisation. Plusieurs mécanismes physiopathologiques sont probablement associés dans le développement de la dégénérescence marquée par un processus de calcification et d'ossification tissulaire. La dégénérescence peut impliquer un phénomène passif de calcification de résidus aldéhydes et cellulaires, un processus athéroscléreux, un processus immunologique, mécanismes pouvant s'intriquer avec la formation de thrombus et de pannus sur les feuillets valvulaires.

Le diagnostic repose sur la clinique et l'imagerie multimodalité basée surtout sur l'échocardiographie 2D, 3D et l'échographie transœsophagienne mais aussi sur le scanner et éventuellement l'IRM.

Le traitement consiste, lorsque cela est possible, en un remplacement valvulaire chirurgical ou en la mise en place d'une valve dans la valve dégénérée (*valve-in-valve*) chez les patients contre-indiqués ou à haut risque chirurgical.



**T. LE TOURNEAU, C. CUEFF,
J.-C. ROUSSEL**

Service de Cardiologie, CHU de NANTES.

Les prothèses biologiques constituent le principal substitut valvulaire implanté en France actuellement. Les prothèses biologiques sont issues de trois espèces animales (porcine, bovine, et équine) et sont constituées à partir de valves natives (valves porcines) ou de tissu péricardique (valves bovines et équines). Environ 7 000 prothèses biologiques ont été implantées en France en 2010, se répartissant comme suit : 30 % de valves d'origine porcine et 70 % de valves d'origine bovine, les valves d'origine équine étant très minoritaires [1]. Cette proportion a cependant évolué depuis 2010 avec une augmentation de la part des valves péricardiques d'origine bovine. Les prothèses biologiques sont également stratifiées en fonction de la voie d'implantation, chirurgicale conventionnelle ou percutanée/transapicale.

Enfin, à côté des prothèses biologiques d'origine animale, on recense un petit

nombre d'implantations d'homogreffes aortiques et d'homogreffes/autogreffes dans le cadre de l'intervention de Ross.

La dégénérescence structurelle, définie par l'altération non infectieuse des feuillets valvulaires, est le principal risque inhérent aux substituts biologiques valvulaires. Cette définition exclut normalement les fuites périprothétiques, les pannus et thrombus. La dégénérescence survient en général au bout de 5 à 15 ans en fonction du type de substitut, du site d'implantation et de l'âge du patient. Les mécanismes physiopathologiques de la dégénérescence ne sont pas totalement élucidés. La dégénérescence devient un véritable enjeu de santé publique du fait du vieillissement de la population. De nouvelles stratégies thérapeutiques, basées sur le remplacement valvulaire percutané (*valve-in-valve*), se développent et ouvrent de nouvelles solutions aux patients les plus âgés ou présentant des comorbidités impor-



Réduit le risque d'hospitalisation

pour aggravation de l'insuffisance cardiaque

Procoralan®

IVABRADINE



L'ivabradine est indiquée dans le traitement de l'**INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE** de classe NYHA II à IV avec dysfonction systolique, chez les patients en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque est supérieure ou égale à 75 bpm, en association au traitement standard comprenant les bêtabloquants, ou en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants (Indication remboursable à 65 %).

Pour une information complète sur Procoralan®, consultez le RCP disponible sur le site : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>
▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Le dossier – Complications des prothèses valvulaires

tantes. Parallèlement, de nouveaux processus de fabrication des prothèses biologiques sont développés afin de prolonger leur durabilité.

Physiopathologie

La physiopathologie de la dégénérescence structurelle valvulaire reste incomplètement connue. Plusieurs hypothèses sont évoquées et s'associent probablement dans le développement de la dégénérescence valvulaire [2]:

>>> Les bioprothèses peuvent subir un processus de dégénérescence passive, avec accumulation de cristaux phosphocalciques au niveau des résidus cellulaires, favorisée par le traitement par glutaraldéhyde. Ce phénomène a amené les constructeurs à incorporer un traitement anticalcique dans le processus de fabrication de la plupart des prothèses. L'absence de traitement anticalcique paraît associée à la survenue de dégénérescences précoces [3, 4]. Les commissures, qui subissent les plus hautes contraintes, sont le siège de prédilection des calcifications et des déchirures du tissu valvulaire (fig. 1).

>>> La dégénérescence des bioprothèses pourrait "récapituler" la physiopathologie de la sténose aortique, avec le développement de lésions proches de celles de l'athérosclérose, caractérisées par une infiltration lipidique, l'accumulation de monocytes-macrophages se transformant en cellules spumeuses, et de cellules ostéoblastiques dérivées de myofibroblastes. Ce processus conduit à la formation de calcifications puis de tissu osseux dans la prothèse biologique, entraînant le développement d'une sténose (fig. 2).

>>> Le tissu prothétique est un tissu biologique d'origine animale qui conserve une certaine immunogénicité malgré le traitement par glutaraldéhyde. Un processus immunologique de rejet cellulaire et/ou humoral pourrait participer ou être

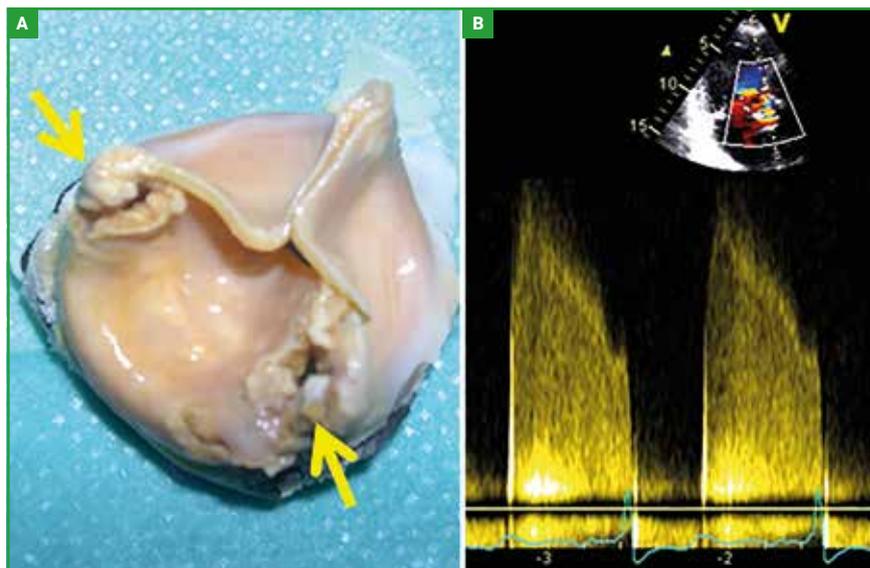


Fig. 1 : Calcifications modérées à prédominance commissurale et déchirure de deux commissures (flèches) responsable d'un capotage d'une cusp (A) et d'une insuffisance aortique sévère ayant conduit à une réopération (B).

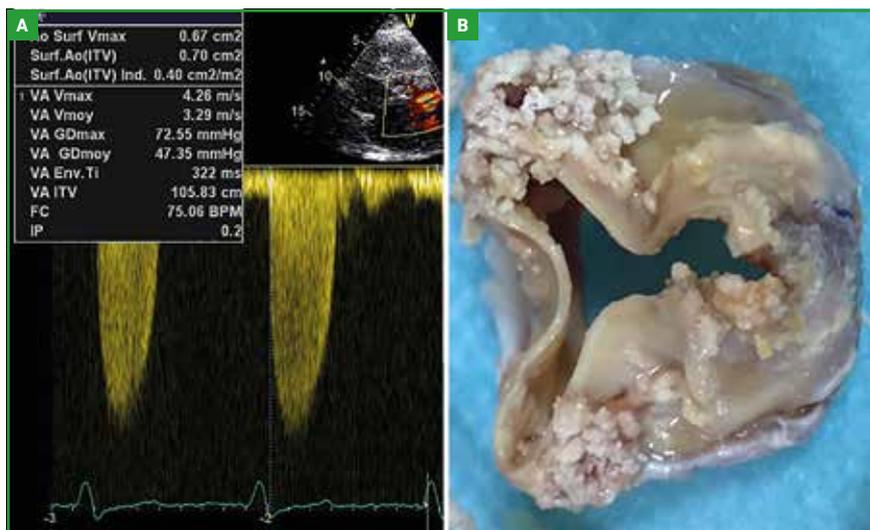


Fig. 2 : Dégénérescence sténosante (surface 0,7 cm²) d'une prothèse biologique aortique (A) avec calcifications extensives prédominant au niveau des zones commissurales (B).

le facteur déclenchant de la dégénérescence des prothèses biologiques [5].

>>> Le développement assez fréquent de thrombus sur les feuillets valvulaires a été démontré récemment aussi bien sur les prothèses chirurgicales que percutanées. Le diagnostic de thrombus est difficile car il n'entraîne pas nécessairement d'élévation des gradients trans-

prothétiques. Chez 5 à 10 % des patients porteurs de prothèses biologiques, il peut être responsable d'une altération hémodynamique et pourrait faire le lit d'une dégénérescence prothétique ultérieure [6, 7].

>>> Enfin, il a été rapporté le développement de tissu fibreux, de type pannus, non seulement en position sous-valvu-

laire dans la chambre de chasse aortique notamment, constituant un diagnostic différentiel de la dégénérescence structurale, mais également sur les feuillets valvulaires eux-mêmes, limitant leur mobilité et pouvant ainsi participer au développement de la dégénérescence valvulaire mitrale ou aortique [8].

■ Caractéristiques de la dégénérescence structurale

La dégénérescence des prothèses biologiques est considérée comme un phénomène tardif, survenant en général plus de 5 ans après l'implantation. De ce fait, le contrôle échographique systématique annuel, après l'évaluation initiale, n'est recommandé qu'à partir de la 5^e année post-implantation. Des dégénérescences précoces ont cependant été rapportées moins de 2 ans après la chirurgie pour certains types de prothèses biologiques pouvant faire discuter une surveillance annuelle dès l'implantation, en particulier pour les prothèses les plus récentes pour lesquelles les données de suivi sont encore insuffisantes ou à l'inverse alarmantes. De même, une échocardiographie est recommandée en cas de modification de l'état clinique, notamment lors de l'apparition de symptômes, ou de modification de l'auscultation cardiaque.

Le risque de dégénérescence augmente au cours du temps et se manifeste soit progressivement par le développement d'une sténose ou d'une fuite, soit brutalement par une déchirure responsable d'une insuffisance aortique aiguë ou subaiguë. La sténose calcifiée est le principal mode de dégénérescence, mais 10 à 30 % des patients développent une dégénérescence sur un mode de régurgitation prépondérante (**fig. 1 et 2**) [4, 9, 10].

Le taux de dégénérescence des prothèses biologiques avec armature (stent) est de 10 à 30 % à 10 ans, et de 20 à 50 % à 15 ans [2]. Les prothèses sans armature (*stentless*) ont une durabilité comparable aux

prothèses biologiques avec armature. En revanche, elles présentent une excellente hémodynamique, en particulier pour les valves de petite taille en position aortique. Les homogreffes aortiques ont été considérées comme un substitut valvulaire biologique idéal pour le sujet jeune, mais le taux de dégénérescence est à peu près comparable aux prothèses biologiques d'origine animale [11].

■ Diagnostic différentiel

Les principaux diagnostics différentiels de la dégénérescence structurale sont :

- l'endocardite infectieuse, qui peut entraîner une fuite valvulaire ou, plus rarement, une sténose valvulaire, mais le contexte est souvent évocateur ;
- la fuite périprothétique, qui peut être secondaire à une endocardite infectieuse ou aux contraintes mécaniques, en particulier au niveau de la zone postéro-latérale des prothèses mitrales. Il peut parfois s'agir d'une fuite périprothétique postopératoire immédiate qui a été sous-évaluée ou s'est aggravée ;
- le pannus, qui se développe surtout sur le versant atrial des prothèses mitrales ou sur le versant ventriculaire des prothèses aortiques et peut créer une sténose orificielle extra-valvulaire ;
- la thrombose de valve, dont on sait à présent qu'elle peut se développer sur les prothèses biologiques implantées chirurgicalement ou par voie percutanée et participer à la dégradation hémodynamique de la prothèse ;
- le *mismatch* patient/prothèse, qui peut être à l'origine de gradients transvalvulaires élevés avec une surface indexée $< 0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, voire plus rarement $< 0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$.

■ Facteurs favorisants

Toutes les prothèses biologiques ne sont pas égales en termes de risque et de délai de dégénérescence. Les comparaisons directes entre deux types de prothèses sont rares et mériteraient d'être

développées, mais elles ne fournissent des informations pertinentes qu'après plusieurs années [3, 12]. Les premières valves péricardiques, de type Ionescu-Shiley, ont ainsi été retirées du marché en raison de la survenue précoce de déchirures au niveau des commissures, responsables de fuites brutales et sévères. L'amélioration du *design* des prothèses biologiques et la mise en place de traitements anticalcifians ont permis de retarder leur dégénérescence aussi bien sur le mode régurgitant que sténosant. Certaines prothèses biologiques présentent cependant une dégénérescence précoce vraisemblablement en rapport avec l'absence de traitement anticalcifique ou du fait d'un *design* perfectible.

La position mitrale des prothèses biologiques est considérée classiquement comme un facteur favorisant une dégénérescence plus précoce en comparaison avec la position aortique mais ce principe est remis en cause par certaines publications récentes [13].

Le *mismatch*, ou discordance de taille patient-prothèse, est un facteur régulièrement incriminé dans le développement de la dégénérescence structurale. Du fait de la petite taille de la prothèse rapportée à la surface corporelle, et en général au débit cardiaque, les gradients transvalvulaires sont anormalement élevés dès l'implantation générant des contraintes inhabituelles sur les constituants biologiques des prothèses qui pourraient favoriser et accélérer la dégénérescence structurale. La difficulté réside dans la relation qui unit les critères hémodynamiques de *mismatch*, d'une part, et les critères hémodynamiques de dégénérescence d'autre part, rendant délicate l'interprétation du lien statistique entre ces deux phénomènes.

L'âge est considéré comme un facteur important de dégénérescence structurale, le métabolisme accéléré et les contraintes hémodynamiques plus importantes des sujets jeunes pouvant favoriser ce processus. À l'inverse, chez

Le dossier – Complications des prothèses valvulaires

les sujets âgés, la dégénérescence surviendrait plus tardivement. La grossesse ne semble pas accélérer le processus de dégénérescence par rapport à des sujets du même âge, mais cela est basé sur des séries limitées.

Les facteurs de risque d'athérosclérose tels que le diabète, le syndrome métabolique ou les dyslipidémies, ont été reliés au risque de dégénérescence dans différentes études [13, 14]. Les anomalies du bilan phosphocalcique et l'insuffisance rénale chronique pourraient également favoriser le développement de calcifications et la dégénérescence [15].

Diagnostic

Le diagnostic de dégénérescence repose essentiellement sur la clinique et l'échocardiographie mais une approche multimodalité peut apporter des informations importantes et permettre d'établir le diagnostic différentiel avec une dysfonction non structurale [11, 16-19].

Sur le plan clinique, l'apparition ou l'aggravation d'un souffle de sténose ou de régurgitation doit faire évoquer la possibilité d'une dysfonction prothétique. Les signes fonctionnels sont non spécifiques, secondaires à une sténose ou une régurgitation valvulaire. Tout signe clinique cardiaque *de novo* chez un patient porteur d'une prothèse valvulaire biologique doit faire envisager la possibilité d'une dysfonction de prothèse.

L'écho-Doppler cardiaque va permettre d'analyser la/les prothèses biologiques valvulaires avec une triple approche :

- l'aspect morphologique et dynamique des cusps ou feuillets ainsi que celui de la prothèse dans son ensemble ;
- le profil hémodynamique par Doppler (couleur, pulsé et continu) ;
- le retentissement cardiaque.

Le diagnostic de dégénérescence structurale doit associer des anomalies des cusps (épaississement, hyperéchogéni-

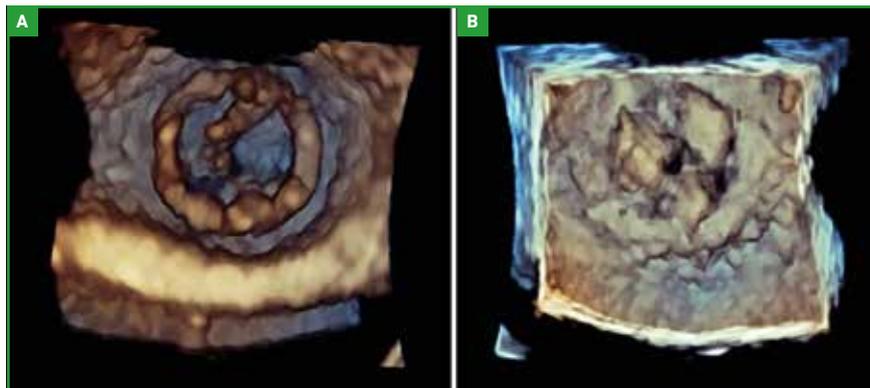


Fig. 3 : Aspect en ETO 3D : vue du ventricule (A : vue d'en dessous) et vue de l'atrium gauche (B : vue d'au-dessus) d'une prothèse biologique mitrale présentant une dégénérescence mixte. On distingue bien les 3 cusps sur la vue de dessus (B).

ité, calcifications, diminution ou excès de mobilité) et des anomalies Doppler à type de sténose ou de régurgitation valvulaire intraprothétique. La comparaison aux données antérieures si elles sont disponibles, en particulier 3 à 6 mois après l'opération, apporte des éléments importants pour le diagnostic.

En cas de doute diagnostique, en particulier chez des patients peu échogènes, l'échographie transœsophagienne (ETO) précise l'aspect des cusps, leur mobilité, l'origine d'une fuite, et permet de rechercher un pannus ou un thrombus.

L'échocardiographie 3D, surtout en ETO (fig. 3), peut être utile pour l'évaluation des prothèses biologiques et apporte des informations supplémentaires par rapport à l'imagerie 2D. Les vues 3D "en face" du dessus ou du dessous de la valve sont très informatives quant à la fonction de la valve et à l'existence, l'origine et les caractéristiques des fuites valvulaires. La présence et la localisation de thrombus, de pannus, la diminution de mobilité des feuillets peuvent être évaluées par échocardiographie 3D.

Le score calcique de la bioprothèse par scanner semble être à présent un élément consistant dans la démarche diagnostique. Bien qu'aucun seuil n'ait été publié et que celui-ci varie probablement en fonction du type et de la taille

de la prothèse, du type de dysfonction, la mise en évidence de calcifications diffuses importantes est un argument fort pour une dysfonction structurale. À l'inverse, l'absence de calcification doit orienter vers une autre étiologie de dysfonction. Le scanner injecté avec images dynamiques permet de plus une analyse de la mobilité des cusps et la détection de thrombose localisée qui pourrait régresser sous traitement anticoagulant.

Enfin, l'IRM cardiaque peut également apprécier la morphologie et la fonction des prothèses biologiques.

Conséquences thérapeutiques et pronostiques

Les prothèses biologiques, en dehors d'indications particulières, devraient normalement être implantées pour avoir une durabilité supérieure à l'espérance de vie des patients [12]. Selon les recommandations internationales, l'âge d'implantation pour une prothèse biologique en position mitrale ou aortique reste fixé à plus de 65 ans [17, 18]. L'espérance de vie, en particulier dans les pays occidentaux, est cependant en constante augmentation. En 2016, l'espérance de vie moyenne en France à 60 et à 65 ans est de 27,4 et 22,9 ans pour les femmes, et de 22,5 et

18,6 ans pour les hommes [20], ce qui dépasse la durabilité présumée des prothèses biologiques. La règle d'une durabilité supérieure à l'espérance de vie est donc difficile à respecter, à moins de n'implanter des prothèses biologiques qu'au-delà de 70 voire 75 ans. L'augmentation du nombre de dégénérescences à traiter paraît donc inéluctable, à moins que de nouveaux procédés de fabrication des prothèses biologiques ne viennent allonger de façon significative leur durabilité.

Le principal risque secondaire à la dégénérescence des prothèses biologiques est la mise en jeu de la vie du patient. Malgré un taux de réopération plus élevé du fait de la dégénérescence structurale, l'espérance de vie des patients de 50 à 69 ans porteurs d'une prothèse biologique en position aortique est cependant comparable à celle des porteurs d'une valve mécanique [21]. Chez les patients plus âgés, le pronostic vital est néanmoins clairement engagé en cas de dégénérescence, du fait parfois d'un défaut de diagnostic surtout si la dégénérescence est précoce (< 5 ans après implantation), de la réticence des patients ou de leur médecin de recourir à une nouvelle procédure de remplacement valvulaire, et des comorbidités qui se sont développées depuis la première chirurgie. Ainsi, seuls 10-20 % des patients présentant une dégénérescence valvulaire vont bénéficier d'un nouveau remplacement valvulaire, avec un risque chirurgical majoré [4].

Le développement de nouvelles techniques de remplacement valvulaire, par voie percutanée (*valve-in-valve*), vient contrebalancer cette situation et ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques chez les sujets âgés porteurs de lourdes comorbidités. Cette technique est une bonne alternative chez les patients à haut risque chirurgical mais les résultats sont moins bons en cas de petite taille de prothèse chirurgicale (≤ 21 mm) et en cas de dégénérescence sur le mode sténosant [22].

BIBLIOGRAPHIE

1. ANSM. Surveillance des dispositifs médicaux implantables - Surveillance des valves cardiaques, 2016. [http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-dispositifs-medicaux-implantables/Surveillance-des-valves-cardiaques/\(offset\)/4](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-dispositifs-medicaux-implantables/Surveillance-des-valves-cardiaques/(offset)/4)
2. PIBAROT P, DUMESNIL JG. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation*, 2009;119:1034-1048.
3. LE TOURNEAU T, SAVOYE C, McFADDEN EP *et al*. Mid-term comparative follow-up after aortic valve replacement with Carpentier-Edwards and Pericarbon pericardial prostheses. *Circulation*, 1999; 100:II11-16.
4. SENAGE T, LE TOURNEAU T, FOUCHER Y *et al*. Early structural valve deterioration of Mitroflow aortic bioprosthesis: mode, incidence, and impact on outcome in a large cohort of patients. *Circulation*, 2014;130:2012-2020.
5. REUVEN EM, LEVIATAN BEN-ARYE S, MARSHANSKI T *et al*. Characterization of immunogenic Neu5Gc in bioprosthetic heart valves. *Xenotransplantation*, 2016; 23:381-392
6. EGBE AC, PISLARU SV, PELLIKKA PA *et al*. Bioprosthetic Valve Thrombosis Versus Structural Failure: Clinical and Echocardiographic Predictors. *J Am Coll Cardiol*, 2015;66:2285-2294.
7. MAKKAR RR, FONTANA G, JILAHAWI H *et al*. Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves. *N Engl J Med*, 2015;373:2015-2024.
8. BUTANY J, COLLINS MJ, NAIR V *et al*. Morphological findings in explanted Toronto stentless porcine valves. *Cardiovasc Pathol*, 2006;15:41-48.
9. NAJI P, GRIFFIN BP, SABIK JF *et al*. Characteristics and Outcomes of Patients With Severe Bioprosthetic Aortic Valve Stenosis Undergoing Redo Surgical Aortic Valve Replacement. *Circulation*, 2015;132:1953-1960.
10. RAHIMTOOLA SH. The year in valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 2014;63:1948-1958.
11. SVENSSON LG, ADAMS DH, BONOW RO *et al*. Aortic valve and ascending aorta guidelines for management and quality measures: executive summary. *Ann Thorac Surg*, 2013;95:1491-1505.
12. RAHIMTOOLA SH. Choice of prosthetic heart valve in adults an update. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55:2413-2426.
13. LORUSSO R, GELSOMINO S, LUCA F *et al*. Type 2 diabetes mellitus is associated with faster degeneration of bioprosthetic valve: results from a propensity score-matched Italian multicenter study. *Circulation*, 2012;125:604-614.
14. BRIAND M, PIBAROT P, DESPRÉS JP *et al*. Metabolic syndrome is associated with faster degeneration of bioprosthetic valves. *Circulation*, 2006;114:512-517.
15. MAHJOUR H, MATHIEU P, LAROSE E *et al*. Determinants of aortic bioprosthetic valve calcification assessed by multi-detector CT. *Heart*, 2015;101:472-477.
16. ZOGHBI WA, CHAMBERS JB, DUMESNIL JG *et al*. Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and doppler ultrasound: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves. *J Am Soc Echocardiogr*, 2009;22:975-1014; quiz 1082-1084.
17. 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.
18. 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.
19. LANCELLOTTI P, PIBAROT P, CHAMBERS J *et al*. Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Chinese Society of Echocardiography, the Inter-American Society of Echocardiography, and the Brazilian Department of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2016;17:589-590.
20. INSEE. Espérance de vie à la naissance, à 60 ans et à 65 ans par sexe, selon les trois hypothèses d'espérance de vie. 2016.
21. CHIANG YP, CHIKWE J, MOSKOWITZ AJ *et al*. Survival and long-term outcomes following bioprosthetic vs mechanical aortic valve replacement in patients aged 50 to 69 years. *JAMA*, 2014; 312:1323-1329.
22. DVIR D, WEBB JG, BLEIZIFFER S *et al*. Transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic surgical valves. *JAMA*, 2014;312:162-170.

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

I Le dossier – Complications des prothèses valvulaires

Complications du TAVI

RÉSUMÉ : Le TAVI a révolutionné la prise en charge du patient présentant un rétrécissement aortique serré contre-indiqué à la chirurgie ou à haut risque. Cette intervention n'est néanmoins pas sans risque. Des complications peuvent survenir à la phase aiguë ou au long cours. Il est nécessaire de les connaître afin de sélectionner au mieux les patients avant l'implantation en mettant en balance les risques du TAVI et de la chirurgie.

La connaissance des risques est également importante pour pouvoir dépister rapidement les complications.



M. DIJOS
Service de Cardiologie, CHU de
BORDEAUX.

Le TAVI a révolutionné la prise en charge thérapeutique des patients présentant un rétrécissement aortique serré, offrant la possibilité d'un traitement curatif pour les patients les plus fragiles. En 2012, les recommandations européennes puis, en 2014, les recommandations américaines ont ainsi inclus le TAVI comme une alternative thérapeutique dans des indications sélectionnées incluant les patients inopérables ou à haut risque chirurgical après évaluation par une "heart team" [1, 2].

Si cette technique a défini une nouvelle ère thérapeutique pour le rétrécissement aortique, avec la preuve d'une réduction de la mortalité en comparaison avec le traitement médical, **elle comporte inévitablement des risques de complications**. Celles-ci peuvent survenir en postopératoire immédiat, durant la phase d'hospitalisation mais également au long cours. Il s'agit de complications spécifiques à la technique TAVI (utilisation d'un stent valvé, abord percutané) mais également de complications communes aux bioprothèses chirurgicales. Il est nécessaire de connaître ces complications pour, avant l'implantation, les mettre en balance avec les risques de la chirurgie et pour, en post-implantation, savoir les dépister le plus précocement possible.

Les complications per procédure ou précoces post-TAVI

Ces complications peuvent être schématiquement divisées en **complications "locales"** en rapport avec une dysfonction aiguë de la prothèse ou un traumatisme des structures adjacentes et en **complications à "distance"** en rapport avec une complication de voie d'abord, un phénomène embolique ou une dysfonction d'organe extracardiaque.

>>> Concernant les complications locales, si elles sont souvent graves, elles sont en revanche rares. Le taux de succès d'implantation (critère composite associant absence de mortalité per procédure, bon positionnement du stent valvé et absence de fuite paraprotétique modérée ou sévère) s'élève dans les différentes études et registres à plus de 95 % [3]. Il arrive cependant que surviennent une tamponnade (traumatisme ventriculaire droit par la sonde d'entraînement électrosytologique le plus souvent), une rupture annulaire, une migration de prothèse vers l'aorte ou le ventricule gauche, une obstruction coronaire, une insuffisance mitrale aiguë, une rupture septale, une fuite intra- ou paraprotétique sévère (**fig. 1**).

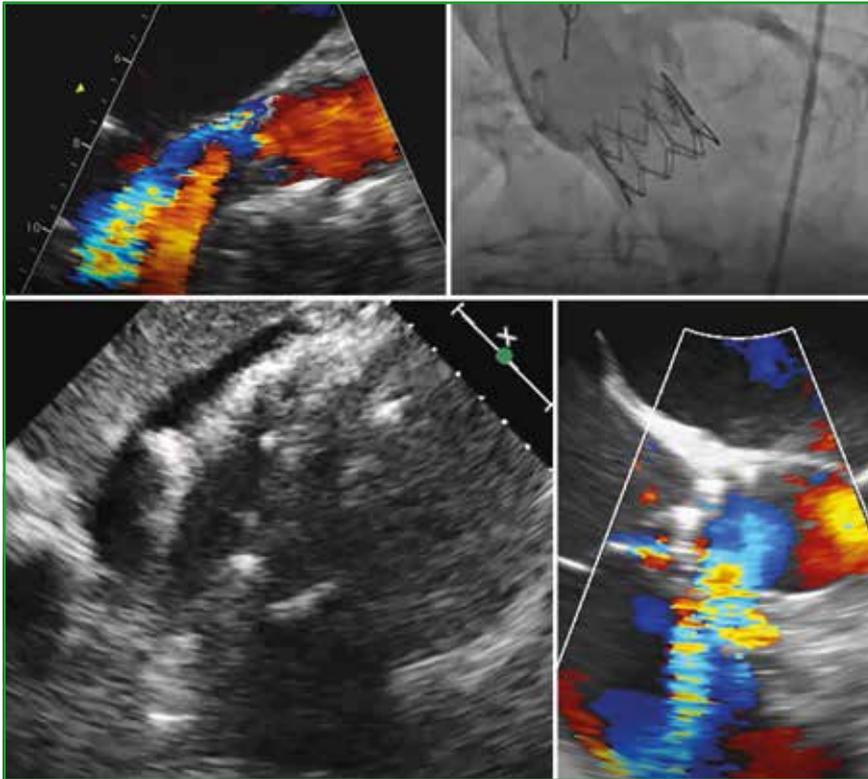


Fig. 1 : Exemples de complications aiguës post-TAVI. **En haut :** fuite paraprothétique sévère post-implantation d'un TAVI Edwards Sapien 26 mm en raison d'une implantation trop basse. **En bas, à gauche :** tamponnade sur traumatisme ventricule droit par la sonde d'entraînement électrosystolique. **En bas, à droite :** communication interventriculaire post-implantation d'une prothèse Corevalve 29 mm.



Fig. 2 : Prothèses de dernière génération. **En haut :** prothèse Edwards Sapien 3. **En bas :** prothèse Corevalve Evolute R.

Concernant ce dernier point, il peut être corrigé par une dilatation du stent au ballon (post-dilatation) ou par l'implantation d'un deuxième TAVI *valve-in-valve*. Parfois, il est nécessaire de recourir à la chirurgie cardiaque en urgence. Ces complications aiguës sont très majoritairement diagnostiquées en per procédure angiographiquement ou avec l'aide de l'échographie transœsophagienne (ETO). La qualité de la sélection des patients, du *sizing* scannographique préopératoire et l'expérience des opérateurs avec positionnement optimal de la prothèse permettent de limiter fortement la survenue de ces complications.

Une complication locale plus fréquente, mais n'impactant pas le pronostic vital des patients, est la survenue de troubles conductifs de haut grade nécessitant l'implantation d'un *pacemaker*. Le

taux d'implantation est d'environ 15 % en fonction des registres (15 % pour le registre France 2) [3]. Dans la très récente étude Partner 2, chez le patient à risque opératoire intermédiaire, le taux de *pacemaker* post-implantation d'un TAVI Sapien XT à 30 jours était de 8,9 % et ne différait significativement pas du taux post-chirurgie (6,9 % ; $p = 0,17$) [4]. La survenue de ces troubles conductifs impose une surveillance scopique post-interventionnelle d'au moins 72 heures [5].

Globalement, les complications locales ont nettement diminué depuis les débuts du TAVI. Cela est en rapport avec l'expérience acquise des équipes en matière de *sizing* et de procédure d'implantation, mais également grâce aux avancées technologiques des prothèses : par exemple, la présence d'une collerette externe expansible pour la

Sapien 3 (commercialisée depuis 2014, **fig. 1**) limitant le taux de fuites paraprothétiques ou pour la prothèse Corevalve Evolute R (Medtronic, commercialisée cette année), une meilleure précision d'implantation avec possibilité de recapture, une plus grande conformabilité de la prothèse à l'anneau aortique limitant ainsi le risque de rupture annulaire ou de bloc auriculoventriculaire (**fig. 2**).

>>> Concernant les complications à distance, les **complications emboliques** et en particulier le risque d'accident vasculaire cérébral ont suscité une grande préoccupation. En effet, l'étude PARTNER 1 B [6] publiée en 2010 et comparant le TAVI au traitement médical chez le patient contre-indiqué à la chirurgie conventionnelle, si elle avait permis de démontrer une très nette supériorité du TAVI pour la survie (mortalité toutes causes :

I Le dossier – Complications des prothèses valvulaires

TAVI 30,7 % *versus* traitement médical : 50,7 % ; $p < 0,001$) avait cependant relevé un taux d'AVC graves significativement supérieur dans ce groupe (5 % *versus* 1,1 % ; $p = 0,06$). Les différentes études et registres nationaux qui ont succédé à cette étude ont établi des fréquences moindres avec, pour le registre France 2 par exemple, publié en 2012, un taux d'AVC de 4,1 % à 30 jours avec 2,3 % d'AVC graves [3].

Enfin, dans l'étude randomisée PARTNER 2 publiée en avril 2016, comparant TAVI *versus* chirurgie conventionnelle pour les patients à risque dit intermédiaire (STS entre 4 et 8 %), le critère composite de jugement principal décès toutes causes + AVC graves était comparable dans les deux groupes à 2 ans. Le taux d'AVC graves à 30 jours était de 3,2 % pour le TAVI *versus* 4,3 % en chirurgie ($p = 0,20$) [4].

Enfin, dans l'étude PARTNER 2 S3 portant sur 583 patients à haut risque implantés d'une prothèse Sapien 3 (Edwards dernière génération), le taux d'AVC était très bas : 1,4 % avec seulement 0,9 % d'AVC graves [7].



Fig. 3 : Exemple de système de protection carotidienne pour la prévention de l'AVC per-TAVI. Système Claret.

Pour les interventions les plus à risque d'AVC (calcification mobile, par exemple), il est possible de mettre en place un système de filtre carotidien. Des études sont en cours sur l'intérêt d'un système de protection systématique (**fig. 3**) [8].

>>> Des complications en rapport avec l'abord vasculaire peuvent également survenir. La voie d'abord préférentielle pour le TAVI est la voie transfémorale. Une analyse précise des axes ilio-fémoraux est indispensable avant l'implantation afin de préciser le diamètre minimal, la tortuosité et le degré de calcification (angio-TDM pré-TAVI). Malgré cela, il existe des risques de dissection, perforation, embolisation distale avec ischémie de membre, hématomes, faux anévrismes, échec de système de fermeture percutanée, avec risque d'hémorragie majeure et parfois nécessité de réparation endovasculaire ou chirurgicale. Le risque de complication vasculaire après abord transfémoral est estimé à 11 % dans le registre France 2 avec 5,5 % de complications graves [3]. Les prothèses de dernière génération peuvent être implantées avec des introducteurs de calibres plus petits (14 F). Malgré cela, dans l'étude plus récente Partner 2 [4], le taux de complications vasculaires graves demeure important, s'élevant à 7,9 % dans le groupe TAVI. Lorsque les abords vasculaires ilio-fémoraux ne sont pas favorables selon l'évaluation au scanner, il est nécessaire de proposer une voie d'abord alternative telle que la voie carotidienne, sous-clavière, transaortique ou transapicale.

>>> Enfin, l'insuffisance rénale aiguë est une complication relativement fréquente (10-20 % en fonction des études et des critères d'évaluation), multifactorielle (bas débit transitoire, embols, produit de contraste...) et associée à un pronostic péjoratif [9]. Les patients insuffisants rénaux chroniques adressés pour TAVI sont nombreux et sont les plus à risque de développer une insuffisance rénale aiguë. Une prise en

charge conjointe avec les néphrologues est nécessaire pour assurer autant que possible un programme de néphroprotection périopératoire.

Les complications au long cours

Au cours du suivi, des dysfonctions du TAVI peuvent apparaître, se traduisant par une mauvaise évolution clinique, ou sont diagnostiquées au cours des contrôles systématiques échocardiographiques. **Se distinguent les complications spécifiques au TAVI et celles communes à l'ensemble des bioprothèses.**

>>> Les fuites paraprothétiques concernent majoritairement le TAVI et, lorsqu'elles sont modérées ou sévères, constituent un élément pronostique défavorable avec une mortalité plus importante [4, 10]. Leur fréquence est très variable en fonction des études, avec un taux rapporté de 15 % dans le registre France 2, tandis que les études plus récentes révèlent des fréquences moindres, de l'ordre de 2-3 %. Il est néanmoins important de souligner la difficulté d'estimation de la sévérité de ces fuites par les méthodes usuelles échocardiographiques [11] et le recours parfois nécessaire à l'ETO ou à d'autres techniques d'imagerie, notamment l'IRM myocardique [12]. Les critères VARC 2 [5] recommandés pour l'évaluation des fuites paraprothétiques en post-TAVI sont le plus souvent difficiles à obtenir au cours du suivi échocardiographique. Le critère restant le plus utilisé et reproductible semble être l'extension du jet Doppler couleur en parasternal petit axe avec une régurgitation dite sévère lorsque l'extension représente plus de 30 % de la circonférence (**fig. 4**).

>>> En ce qui concerne les autres dysfonctions de TAVI "spécifiques", des cas rares de migrations voire d'embolisations tardives de prothèse ont été rapportés [13]. Il est nécessaire de recontrôler le

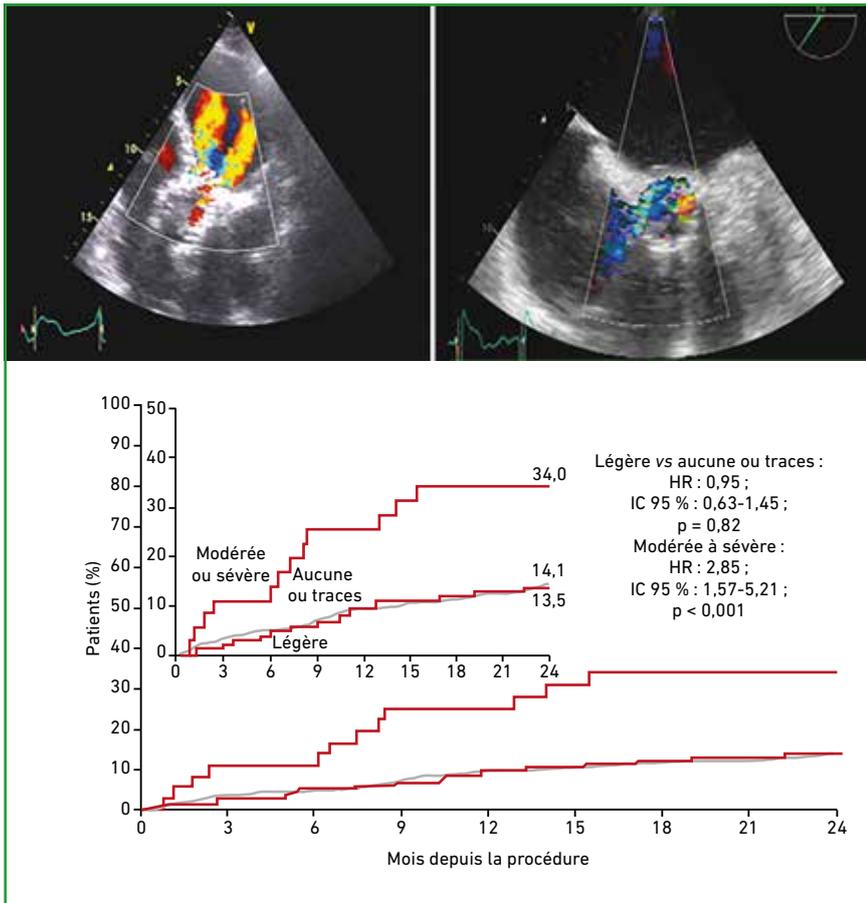


Fig. 4 : Fuites paraprothétiques. **En haut :** exemple de fuites paraprothétiques sévères avec jets multiples et extension circonférentielle du jet en petit axe de plus de 30 %. **En bas :** étude Partner 2 : mortalité significativement supérieure pour les patients présentant une fuite paraprothétique modérée ou sévère.

bon positionnement du stent valvulaire lors des contrôles échocardiographiques systématiques.

>>> Au cours du suivi, d'autres complications communes aux bioprothèses peuvent survenir.

Le TAVI n'échappe pas au **risque infectieux et à l'endocardite**. Une étude rétrospective multicentrique internationale a récemment été publiée, incluant un total de 20 006 patients implantés d'un TAVI [14]. 250 cas d'endocardite ont été recensés, soit une incidence de 1,1 %. L'incidence de l'endocardite infectieuse post-TAVI n'apparaît ainsi pas supérieure à celle retrouvée après chirurgie. En ce qui concerne les germes,

les staphylocoques et les entérocoques dominent avec une médiane de délai de survenue de l'endocardite après implantation de 5,3 mois, évoquant une origine nosocomiale majoritaire. La mortalité



Fig. 5 : Volumineux abcès détergé périannulaire postérieur sur endocardite à entérocoque post-TAVI en échographie transœsophagienne (ETO).

hospitalière est très élevée (36 %) et le taux de réintervention bien entendu faible (13 %) étant donné le terrain. Le sexe masculin, l'âge plus bas, le diabète et la présence d'une fuite paraprothétique post-implantation apparaissent dans cette étude comme des facteurs propices. Une vigilance est nécessaire avec une limitation autant que possible des actes à risque (pose de perfusion, gestes endoscopiques...) (**fig. 5**).

Concernant le **risque de dégénérescence des TAVI**, les données dont nous disposons sont favorables avec, selon les résultats de l'étude Partner à 5 ans, la persistance d'excellents résultats hémodynamiques en termes de gradient résiduel et de surface aortique effective [15]. Il existe tout de même des cas de dégénérescence "précoce" de stent valvulaire et il s'agit d'un diagnostic devant être évoqué en cas d'élévation progressive du gradient transaortique. Ces patients sont généralement traités par la mise en place d'un TAVI *valve-in-valve*.

L'élévation de gradient transaortique, d'autant plus s'il est récent, doit également faire évoquer le diagnostic de **thrombose de prothèse**. Ont en effet été rapportés des cas d'apparition de thrombi sur TAVI, diagnostiqués par ETO ou tomodensitométrie (TDM) cardiaque, avec régression sous anticoagulation curative permettant de confirmer le diagnostic [16]. Ces éléments peuvent faire réfléchir concernant le traitement optimal à administrer aux patients en post-TAVI, lequel

Le dossier – Complications des prothèses valvulaires

n'est pas encadré pour l'instant par des recommandations de haut grade. La plupart des équipes proposent une double antiagrégation par aspirine + clopidogrel pour une durée de 1 à 3 mois puis un relais par aspirine seule.

BIBLIOGRAPHIE

1. VAHANIAN A, ALFIERI O, ANDREOTTI F *et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*, 2012;33:2451-2496.
2. NISHIMURA RA, OTTO CM, BONOW RO *et al.* 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 2014;63:2438-2488.
3. GILARD M, ELTCHANINOFF H, IUNG B *et al.* FRANCE 2 Investigators. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2012;366:1705-1715.
4. LEON MB, SMITH CR, MACK MJ *et al.* Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*, 2016;374:1609-1620.
5. KAPPETEIN AP, HEAD SJ, GÉNÉREUX P *et al.* Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *Eur Heart J*, 2012;33:2403-2418.
6. LEON MB, SMITH CR, MACK M *et al.* Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*, 2010;363:1597-1607.
7. KODALI S, THOURANI VH, WHITE J *et al.* Early clinical and echocardiographic outcomes after SAPIEN 3 transcatheter aortic valve replacement in inoperable, high-risk and intermediate-risk patients with aortic stenosis. *Eur Heart J*, 2016;37:2252-2262.
8. HAUSSIG S, MANGNER N, DWYER MG *et al.* Effect of a Cerebral Protection Device on Brain Lesions Following Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Severe Aortic Stenosis: The CLEAN-TAVI Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2016;316:592-601.
9. BAGUR JG, WEBB F, NIETLISPACH *et al.* Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement. *Eur Heart J*, 2010;31:865-874.
10. KODALI SK, WILLIAMS MR, SMITH CR *et al.* Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med*, 2012;366:1686-1695.
11. LANCELLOTTI P, PIAZZA N, MODINE T. Quantification of paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: improved accuracy means better standardization. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2016;17:861-862.
12. SALAUN E, JACQUIER A, THERON A *et al.* Value of CMR in quantification of paravalvular aortic regurgitation after TAVI. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2016;17:41-50.
13. MYLOTTE D, ANDALIB A, THÉRIAULT-LAUZIER P. Transcatheter heart valve failure: a systematic review. *Eur Heart J*, 2015;36:1306-1327.
14. REGUEIRO A, LINKE A, LATIB A *et al.* Association Between Transcatheter Aortic Valve Replacement and Subsequent Infective Endocarditis and In-Hospital Death. *JAMA*, 2016;316:1083-1092.
15. MACK MJ, LEON MB, SMITH CR *et al.* 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. PARTNER 1 trial investigators. *Lancet*, 2015;385:2477-2484.
16. LEETMAA T, HANSSON NC, LEIPSIC J *et al.* Early aortic transcatheter heart valve thrombosis: diagnostic value of contrast-enhanced multidetector computed tomography. *Circ Cardiovasc Interv*, 2015;8. pii: e001596. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001596.

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

Praxbind en situation d'urgence

Boehringer Ingelheim a annoncé en juillet dernier les résultats finaux de l'étude RE-VERSE AD. Cette étude montre que Praxbind (idarucizumab) réverse immédiatement et complètement l'effet anticoagulant de Pradaxa (dabigatran éxétilate) chez les patients en situation d'urgence. Ces effets ont été observés à la fois chez les patients nécessitant une intervention chirurgicale ou une procédure en urgence, et chez les patients présentant des hémorragies incontrôlées ou menaçant leur pronostic vital.

Le critère d'évaluation principal de l'étude RE-VERSE AD était la réversion de l'effet anticoagulant de Pradaxa. Cet événement a été observé chez 100 % des patients. La réversion a été mise en évidence immédiatement après l'administration de Praxbind et elle s'est maintenue pendant 24 heures chez la plupart des patients. La réversion était indépendante de l'âge, du sexe, de la fonction rénale et de la concentration de dabigatran à l'inclusion. Une dose unique de 5 g de Praxbind a été suffisante chez 98 % des patients.

Aucun événement indésirable grave lié à Praxbind n'a été observé dans cette étude. Les patients ayant participé à cette étude étaient âgés. Ils présentaient de nombreuses comorbidités et les événements à l'origine de leur prise en charge étaient graves, de type hémorragie intracrânienne, polytraumatisme ou sepsis.

J.N.

D'après un communiqué de presse de Boehringer Ingelheim

Le dossier – Complications des prothèses valvulaires

L'endocardite infectieuse sur prothèse valvulaire

RÉSUMÉ : L'endocardite infectieuse (EI) est une complication gravissime chez les patients porteurs de prothèse valvulaire. Il est important d'en faire un diagnostic précoce. Outre les éléments cliniques habituels, celui-ci passe par l'identification du micro-organisme responsable, qui est un staphylocoque dans environ 30-40 % des cas.

L'autre élément diagnostique est la mise en évidence de lésions infectieuses sur la prothèse. Ainsi, l'échocardiographie transthoracique et transœsophagienne visualisent les lésions classiques (végétation, abcès, désinsertion de prothèse). Les nouvelles techniques d'imagerie telles que le scanner cardiaque et le PET scanner apportent des arguments supplémentaires en faveur du diagnostic.

La prise en charge de ces patients au pronostic sombre implique une discussion multidisciplinaire ("*endocarditis team*") dans un centre disposant d'une CEC (circulation extracorporelle) car environ 45 % des patients nécessiteront un traitement chirurgical, dont l'indication est toujours difficile à porter.



C. SELTON-SUTY¹, F. GOEHRINGER²,
C. VENNÉ¹, O. HUTIN¹

¹ Département de Cardiologie,

² Département des Maladies Infectieuses et Tropicales,
CHU de NANCY-BRABOIS.

L'endocardite infectieuse (EI) est une complication redoutable des prothèses valvulaires, atteignant 1 à 6 % des patients qui en sont porteurs [1]. Elle se définit par la greffe d'un agent infectieux au niveau de l'endocarde de la zone d'insertion et/ou sur les éléments mobiles d'une prothèse. Toutes les prothèses valvulaires peuvent être atteintes : prothèses mécaniques, prothèses biologiques stentées ou non, insérées par voie chirurgicale ou percutanée, homogreffes et autogreffes. Un diagnostic précoce est indispensable pour en améliorer la prise en charge et éviter les complications évolutives. Ce diagnostic passe par l'identification du micro-organisme responsable et la mise en évidence d'une atteinte infectieuse au niveau de la prothèse.

■ Physiopathologie

La greffe de micro-organismes circulants se fait sur les agrégats fibrinoplaquettaires présents autour de ou sur

la prothèse elle-même. En général, les éléments mobiles des prothèses mécaniques sont indemnes de dépôts et l'infection se localise donc de préférence sur la zone d'insertion de ce type de prothèse, avec extension fréquente aux tissus voisins. Dans le cas des bioprothèses, l'infection peut toucher les cusps et/ou l'anneau de la prothèse.

■ Épidémiologie

En France, le nombre d'implantations de prothèses valvulaires est d'environ 20 000 par an. Le nombre de patients adultes âgés de 25 à 84 ans porteurs de prothèse valvulaire est estimé à environ 228 000, ce qui correspond à moins de 1 % de la population d'âge correspondant [2], alors qu'ils représentent environ 20 % des patients atteints d'EI dans les séries récentes [3, 4]. À titre de comparaison, l'incidence de l'EI est de 18 cas par million chez les patients sans valvulopathie connue, de 460 cas par million chez les patients avec

■ Le dossier – Complications des prothèses valvulaires

valvulopathies natives et s'élève à 980 cas par million chez les patients porteurs de prothèse valvulaire [2]. Toutes ces données témoignent du haut risque de greffe bactérienne lié à la présence de ce matériel étranger intracardiaque à l'occasion d'épisodes de bactériémie.

Le risque d'EI n'est pas influencé par le type de prothèse, mécanique ou biologique. Il serait un peu plus élevé pour les prothèses en position aortique qu'en position mitrale. Il est estimé à 1 % durant la première année postopératoire et entre 0,3 et 1,2 % par année-patient [1]. Le pourcentage de non-survenue d'EI est d'environ 95 % à 10 ans. Les facteurs de risque de survenue d'une endocardite après un geste valvulaire sont l'âge et les gestes plurivalvulaires, mais aussi l'antécédent d'endocardite à l'origine de la première intervention [5].

■ Formes cliniques

Les EI sur prothèse sont classiquement divisées en fonction de leur délai de survenue par rapport à l'intervention initiale en EI considérées comme précoces (qui se développent dans un délai de 2 mois après la chirurgie), intermédiaires (entre 2 mois et 1 an), et tardives (après 1 an). Dans la série de 556 cas d'EI sur prothèse extraite du registre prospectif multicentrique ICE, 14 % des cas (de 10 à 20 % selon les régions du globe) surviennent dans les 2 mois postopératoires [4]. Dans l'enquête française, 22 % des cas surviennent au cours de la première année d'implantation [3].

Les endocardites précoces se présentent souvent sous la forme d'un tableau fébrile qu'il faut différencier d'autres infections postopératoires, notamment médiastinite ou infection pulmonaire.

Les EI dites intermédiaires ont des manifestations cliniques moins franches, un délai diagnostique plus long avec un taux de complications périannulaires plus important (69 %) et une mortalité plus importante (48 % vs 25 % pour les

formes précoces) [6]. Ce sont en fait souvent des EI liées aux soins dues à des staphylocoques à coagulase négative chez ces patients qui sont très médicalisés dans l'année suivant leur intervention, et la greffe endocarditique est probablement favorisée par l'absence d'endothélialisation complète de la prothèse dans cette année postopératoire [4]. **Les EI tardives** ont en général la même pathogénie et la même présentation clinique que les EI sur valve native. La fièvre reste le principal point d'appel et le vieil adage selon lequel toute fièvre persistante inexplicquée chez un cardiaque doit faire suspecter une EI est particulièrement à prendre en considération chez ces patients.

Les délais séparant EI précoces, intermédiaires et tardives sont bien évidemment arbitraires, et le but de cette classification est en fait plutôt de distinguer les EI liées aux soins le plus souvent précoces des EI d'origine communautaire, en règle générale plus tardives, car elles ont des caractéristiques cliniques, microbiologiques et surtout pronostiques très différentes.

■ Complications évolutives

La présentation clinique et les complications de l'EI sur prothèse sont relativement similaires à celles de l'EI sur valve native. Environ 30 % des patients présentent des signes d'insuffisance cardiaque et les complications emboliques sont rapportées dans environ 45 % des cas. De par leur physiopathologie, les EI sur prothèse s'accompagnent très fréquemment de lésions de l'anneau (abcès, pseudo-anévrisme ou fistule), avec une fréquence rapportée de 35 % d'abcès périannulaires dans la série française. Ces lésions périannulaires sont plus fréquentes en cas de prothèse aortique et d'EI survenant dans les 6 mois postopératoires.

■ Aspects microbiologiques

L'EI sur prothèse en France est en rapport avec une infection staphylococcique

dans 30 à 40 % des cas et *Staphylococcus aureus* est actuellement le micro-organisme le plus fréquemment responsable d'EI sur prothèse.

Le profil microbiologique diffère en fonction du délai de survenue de l'EI après la chirurgie. Les staphylocoques dominent le tableau microbiologique des formes de la première année, responsables de plus de 50 % des cas [4], avec les bacilles à Gram négatif et les agents fongiques. Le pourcentage de staphylocoques méticilline-résistants est plus élevé dans les 2 premiers mois postopératoires.

À noter un taux important (de 10 à 17 %) d'hémocultures négatives dans les EI de la première année postopératoire. L'utilisation systématique de techniques sérologiques, moléculaires et histopathologiques permet néanmoins l'identification d'un micro-organisme responsable dans 30 % de ces cas, avec une prévalence importante d'organismes fongiques [7]. D'ailleurs, plus de la moitié des EI fongiques sur prothèse surviennent durant la première année postopératoire, et il faut donc tout particulièrement rechercher ce type de micro-organisme (*Candida*, *Histoplasma capsulatum*...) à cette période.

Le profil microbiologique des formes tardives est identique à celui des EI sur valve native, à savoir prédominance des streptocoques, des entérocoques, mais aussi de bactéries du groupe HACCEK. Les entérocoques sont en augmentation en Europe, responsables de 12 à 16 % des EI sur prothèse.

■ Imagerie diagnostique

L'échocardiographie a un rôle prépondérant dans l'EI, à la fois pour le diagnostic positif, le diagnostic des complications, la prise en charge thérapeutique et le suivi [8]. Cela est particulièrement vrai dans l'EI sur prothèse, même si leur structure métallique est à l'origine de cônes d'ombre et de nom-

breux artefacts difficiles d'interprétation. Il est donc impératif d'utiliser systématiquement l'échographie par voie transthoracique (ETT) et par voie transœsophagienne (ETO), couplée si possible à de l'imagerie 3D. Il faut souligner qu'une échocardiographie négative n'exclut pas le diagnostic d'EI sur prothèse et qu'il faut répéter ces examens en cas de doute afin de surveiller l'évolution locale.

Les lésions observées [8] diffèrent selon la nature de la prothèse, avec abcès, désinsertion, pseudo-anévrisme et fistule qui sont plutôt l'apanage des prothèses mécaniques, et rupture de cusp, perforation et végétations plus fréquentes sur les bioprothèses. La conséquence hémodynamique de ces atteintes est en général l'apparition d'une nouvelle fuite (**fig. 1**) et, moins fréquemment, d'une obstruction prothétique. La quantification de la fuite et de son retentissement hémodynamique, éléments importants de la décision chirurgicale, se feront selon les critères échographiques habituels.

Les nouvelles techniques d'imagerie tels que le scanner cardiaque, la scintigraphie aux leucocytes marqués et le PET scanner

acquièrent progressivement leurs lettres de noblesse dans le domaine du diagnostic d'EI sur matériel intracardiaque, à tel point qu'elles ont été admises comme critère majeur de diagnostic au même niveau que l'échocardiographie dans les récentes recommandations [1].

Ainsi, le scanner cardiaque améliore la détection des complications péri-prothétiques, notamment des pseudo-anévrismes qui peuvent parfois être difficiles à mettre en évidence en échocardiographie [9, 10].

Le scanner couplé aux tomographies par émission de positrons au ^{18}F -FDG est l'imagerie fonctionnelle la plus utilisée dans le domaine de l'EI. Sa sensibilité dans la détection de foyers d'hypermétabolisme est excellente avec une bonne résolution spatiale. Sa principale limite est sa faible discrimination entre inflammation et infection vraie, ce qui en réduit l'intérêt, notamment en période postopératoire. La scintigraphie aux leucocytes marqués couplée au scanner est potentiellement intéressante dans l'EI car elle aurait une meilleure spécificité, mais elle reste peu utilisée, principalement car elle nécessite des manipulations de produits sanguins.

La place de ces nouvelles techniques d'imagerie fonctionnelle réside clairement dans toutes les suspicions cliniques d'EI pour lesquelles l'échocardiographie n'apporte pas d'éléments évidents en faveur du diagnostic [11]. De plus, elles peuvent permettre la mise en évidence de foyers infectieux à distance, soit à l'origine de, soit compliquant l'EI. Néanmoins, les limites entre fixation normale et pathologique et entre inflammation et infection ne sont pas encore très bien définies, et la reproductibilité de leur interprétation demande encore à être améliorée.

■ Traitement

Compte tenu de la gravité des endocardites sur prothèse, leur prise en charge thérapeutique nécessite une hospitalisation systématique et urgente dans un hôpital reconnu pour son expérience dans la prise en charge de l'endocardite et doté d'un service de chirurgie cardiaque, où une équipe multidisciplinaire ("*endocarditis team*") associant au minimum infectiologue, cardiologue et chirurgien discutera de l'option la mieux adaptée au patient.

1. Traitement prophylactique

Le traitement prophylactique avec une prise d'antibiotiques (amoxicilline 2 g ou clindamycine 600 mg) dans l'heure précédant un geste dentaire reste actuellement de mise chez les patients porteurs de prothèse. Il faut aussi insister sur l'importance des mesures d'hygiène bucco-dentaire et cutanée, sur le respect d'une asepsie stricte lors de tout geste invasif et sur l'éviction de tout foyer infectieux chez ces patients.

2. Traitement médical

Le traitement médical par antibiothérapie à doses élevées et adapté au micro-organisme responsable de l'endocardite est bien évidemment de mise pour tous les patients et doit suivre les dernières

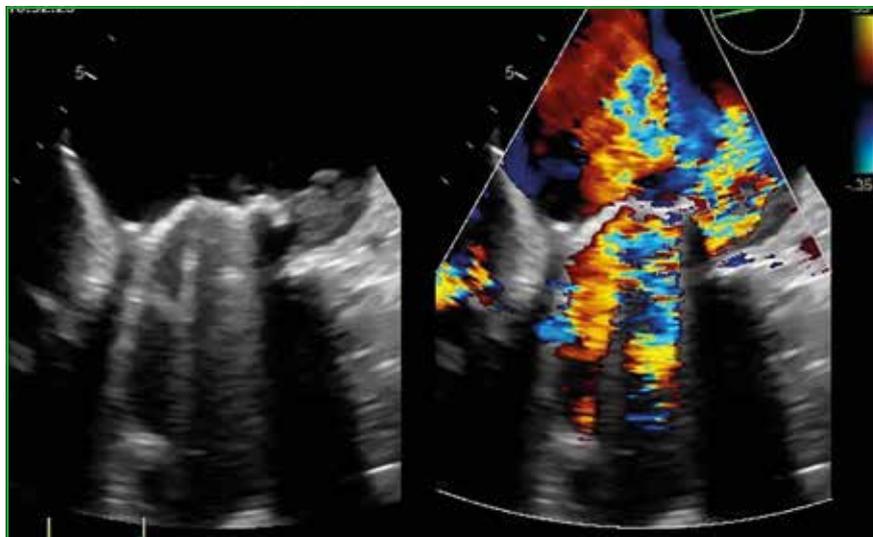


Fig. 1 : Vue en ETO d'une désinsertion de prothèse à ailettes mitrale avec végétation et fuite paraprothétique sur la zone de désinsertion.

Le dossier – Complications des prothèses valvulaires

recommandations européennes. Dans tous les cas, en particulier en cas d'EI à germes rares ou atypiques ou d'EI fongiques, le traitement médical de l'EI sur prothèse doit être discuté avec un infectiologue de l'*endocarditis team*. Les EI non compliquées, à un germe sensible et peu virulent, peuvent être traitées uniquement médicalement mais cela impose un suivi clinique, microbiologique et échographique rapproché.

Les modalités du traitement antibiotique de l'EI sur prothèse ne sont pas différentes de celles de l'EI sur valve native à l'exception des EI à staphylocoques [1]. Celles-ci nécessitent une antibiothérapie prolongée d'au moins 6 semaines de triple association oxacilline ou vancomycine avec aminosides et rifampicine. La durée du traitement dépend du micro-organisme responsable et des éventuelles complications de l'EI. La positivité en culture des prélèvements chirurgicaux implique habituellement une poursuite du traitement pendant 6 semaines en postopératoire.

3. Traitement chirurgical

En l'absence d'études randomisées, les recommandations pour la prise en charge chirurgicale de l'EI reposent uniquement sur des études observationnelles et des opinions d'experts. Les indications chirurgicales, qui sont identiques pour l'EI sur valve native ou sur prothèse, sont réparties en trois grands types : indications d'ordre hémodynamique, infectieux ou embolique. Néanmoins, la décision est souvent difficile face à un individu donné, car le redox chirurgical pour infection complique nettement le geste opératoire et en augmente le risque. De nombreux éléments interviennent donc dans la décision qui est en général prise de manière collégiale entre infectiologues, cardiologues et chirurgiens.

Le principe de base du traitement chirurgical réside dans l'excision de la valve infectée, la mise à plat et le nettoyage large de type carcinologique de tous les

tissus infectés et des éventuels dépôts calcaires résiduels. La phase de reconstruction peut parfois être très difficile, compte tenu de l'atteinte fréquente des zones périprothétiques sur lesquelles doit s'insérer le matériel de remplacement. Dans les séries récentes, le traitement chirurgical est réalisé chez 40 à 50 % des patients, proportion identique voire légèrement inférieure à celle retrouvée dans les EI sur valve native [12].

■ Pronostic

Le pronostic des EI sur prothèse reste sombre avec une mortalité hospitalière légèrement supérieure à celle des EI sur valve native de l'ordre de 20 à 25 %. Les facteurs prédictifs de mortalité de l'endocardite sur prothèse sont multiples. Après ajustement, l'embolie cérébrale et l'infection à *Staphylococcus aureus* sont les deux facteurs principaux [12].

■ Conclusion

Le risque de survenue d'une EI est majeur chez les patients porteurs de prothèse cardiaque et son pronostic reste à l'heure actuelle encore très sombre. Compte tenu de la fréquence croissante des EI liées aux soins chez ces patients, des mesures d'asepsie draconiennes doivent être adoptées lors de tout geste invasif. Le diagnostic et la prise en charge précoce de ces patients sont impératifs afin d'éviter les complications évolutives qui grèvent le pronostic. La décision chirurgicale, dont on sait qu'elle améliore le pronostic dans les formes compliquées, doit être discutée de manière précoce en réunion multidisciplinaire.

BIBLIOGRAPHIE

- HABIB G, LANCELOTTI 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.
- DUVAL X, ALLA F, HOEN B *et al*. Estimated risk of endocarditis in adults with predisposing cardiac conditions undergoing dental procedures with or without antibiotic prophylaxis. *Clin Infect Dis*, 2006;42:e102-107.
- SELTON-SUTY C, CELARD M, LE MOING V *et al*. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis*, 2012;54:1230-1239.
- WANG A, ATHAN E, PAPPAS PA *et al*. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA*, 2007;297:1354-6131.
- FARINAS MC, PEREZ-VAZQUEZ A, FARINAS-ALVAREZ C *et al*. Risk factors of prosthetic valve endocarditis: a case-control study. *Ann Thorac Surg*, 2006;81:1284-1290.
- SAN MARTIN J, SARRIA C, DE LAS CUEVAS C *et al*. Relevance of clinical presentation and period of diagnosis in prosthetic valve endocarditis. *J Heart Valve Dis*, 2010;19:131-138.
- THUNY F, FOURNIER PE, CASALTA JP *et al*. Investigation of Blood Culture Negative Early Prosthetic Valve Endocarditis Reveals High Prevalence of Fungi. *Heart*, 2010;96:743-747.
- HABIB G, BADANO L, TRIBUILLOY C *et al*. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr*, 2010;11:202-219.
- HABETS J, TANIS W, REITSMA JB *et al*. Are novel non-invasive imaging techniques needed in patients with suspected prosthetic heart valve endocarditis? A systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*, 2015;25:2125-2133.
- SUCHA D, SYMERSKY P, TANIS W *et al*. Multimodality Imaging Assessment of Prosthetic Heart Valves. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2015;8:e003703.
- SARRAZIN JF, PHILIPPON F, TROTTIER M *et al*. Role of radionuclide imaging for diagnosis of device and prosthetic valve infections. *World J Cardiol*, 2016;8:534.
- WANG A, PAPPAS P, ANSTROM KJ *et al*. The use and effect of surgical therapy for prosthetic valve infective endocarditis: a propensity analysis of a multicenter, international cohort. *Am Heart J*, 2005;150:1086-1091.

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

Le dossier – Complications des prothèses valvulaires

Prise en charge percutanée des fuites paravalvulaires

RÉSUMÉ : Les fuites paravalvulaires sont des complications rares mais potentiellement sévères associées à l'implantation chirurgicale des valves mécaniques et biologiques, et plus récemment à l'implantation percutanée des valves aortiques (TAVI).

Jusqu'à récemment, le traitement chirurgical était la seule option disponible pour traiter les patients les plus sévères, mais les reprises chirurgicales sont associées à une morbidité et une mortalité importantes. Le traitement percutané des fuites paravalvulaires a progressivement émergé comme une technique alternative moins invasive, associée à un taux de complications moins important que les reprises chirurgicales et à un taux de succès progressivement croissant.

Les procédures de fermeture des fuites paravalvulaires mitrales se font généralement par voie antérograde avec abord transseptal et les fuites paravalvulaires aortiques par voie rétrograde aortique. D'autres voies d'abord, notamment la voie transapicale, sont parfois nécessaires pour certaines formes complexes.

Malgré le développement de la technique, ces interventions restent néanmoins difficiles et doivent être effectuées par une équipe entraînée incluant un cardiologue interventionnel et un échographiste travaillant en binôme.



X. IRIART
Service de Cardiologie,
CHU de BORDEAUX.

Les fuites paravalvulaires sont des complications rares mais potentiellement sévères associées à l'implantation chirurgicale des valves mécaniques et biologiques, et plus récemment à l'implantation percutanée des valves aortiques (TAVI) [1, 2]. Elles sont relativement fréquentes en période postopératoire, avec une prévalence allant jusqu'à 17,6 % pour les valves aortiques et 22,6 % pour les valves mitrales [3]. Elles sont dues à une apposition incomplète de l'anneau de suture sur l'anneau valvulaire natif. Ce problème est généralement la conséquence d'une déhiscence partielle de la suture chirurgicale liée à la fragilité et à la friabilité de l'anneau natif, aux calcifications annulaires, à des infections localisées ou encore au fait que l'anneau mitral ne soit pas circulaire. Outre les éléments

précités, la dilatation importante des oreillettes, une insuffisance rénale et l'âge avancé sont des facteurs de risque de fuite paraprothétique [4]. Chez les patients adressés pour TAVI, les facteurs de risque incluent les calcifications de l'anneau et une mesure inadéquate de l'anneau aortique [2, 5].

Même si les fuites paraprothétiques sont relativement fréquentes, la plupart d'entre elles restent habituellement asymptomatiques. Mais, un certain nombre de patients vont développer des symptômes d'insuffisance cardiaque ou d'anémie hémolytique qui nécessiteront une prise en charge spécifique [6]. La fréquence des complications cliniques liées à une fuite paraprothétique requérant une prise en charge invasive est évaluée entre 1 et 4 % des patients [7].

Le dossier – Complications des prothèses valvulaires

Jusqu'à récemment, la reprise chirurgicale était la seule option thérapeutique envisageable. Cependant, la morbidité et la mortalité associées à ces opérations est importante puisque les différentes séries rapportent un taux de mortalité hospitalière postopératoire de 12,6 % après une première opération, de 14,9 % après une deuxième opération et de 37 % après trois opérations ou plus [8]. Par ailleurs, le risque de récurrence d'une fuite paravalvulaire après une reprise chirurgicale est évalué à 13 % et augmente jusqu'à 35 % après une deuxième réopération [9].

La fermeture percutanée a progressivement émergé depuis une dizaine d'années comme une alternative à la chirurgie cardiaque [10-13]. Elle est généralement réservée aux patients contre-indiqués à la chirurgie. En revanche, il existe des contre-indications à la prise en charge percutanée des fuites paravalvulaires qui sont : une endocardite active et une déhiscence de la prothèse qui inclut plus d'un tiers de la circonférence, entraînant un mouvement de bascule de la prothèse.

Diagnostic

1. Présentation clinique

Les complications cliniques sont le plus souvent associées aux fuites sur prothèses mitrales et moins fréquemment aux fuites sur prothèses aortiques. La survenue de symptômes sur les prothèses tricuspides et pulmonaires est rare.

La complication la plus fréquente est l'insuffisance cardiaque. Les symptômes associés à l'insuffisance cardiaque congestive sont souvent la dyspnée et l'asthénie. La classe fonctionnelle NYHA est corrélée à la gravité de la régurgitation, au nombre et à la taille de la (ou des) fuite(s).

L'hémolyse est l'autre complication des fuites paravalvulaires. Elle se complique souvent d'une anémie chronique, parfois sévère, pouvant requérir des trans-

fusions itératives. La destruction des hématies va entraîner une augmentation des LDH sériques et un effondrement de l'haptoglobine.

Sur le plan biologique, l'hémolyse est définie par un taux de LDH > 460 UI/L, associé à une haptoglobine < 50 mg/dL, un taux de réticulocytes > 2 % et un taux d'hémoglobine plasmatique > 40 mg/dL. Le NT-proBNP est habituellement élevé (> 400 pg/mL) chez les patients en insuffisance cardiaque.

2. Technique d'imagerie des fuites paravalvulaires

L'échographie transœsophagienne est l'examen de référence pour établir le diagnostic et la localisation des fuites paravalvulaires [14]. L'échographie bidimensionnelle présente une très haute sensibilité pour définir la présence de fuite (88 %). Cependant, l'analyse bidimensionnelle reste limitée pour évaluer le nombre et surtout la taille et la forme des *shunts*. La plupart des fuites paravalvulaires mitrales ont une forme

ovale ou oblongue, avec parfois des trajets tortueux, et ne sont que très rarement des trous de forme cylindrique. Par conséquent, l'analyse tridimensionnelle en temps réel par échographie 3D constitue l'élément clé de l'évaluation car elle permet de s'affranchir des limites de l'échographie standard bidimensionnelle en permettant une vue de l'ensemble de la prothèse valvulaire et des structures anatomiques environnantes dans l'oreillette gauche (**fig. 1**).

Différentes études ont pu démontrer que l'échographie tridimensionnelle apportait des informations additionnelles constituant une plus-value majeure dans cette indication. Grâce à la dernière génération des sondes ETO 3D, il est désormais possible de faire une analyse en ETO 3D couleur en temps réel permettant rapidement de topographier les fuites paravalvulaires autour du quadrant de l'anneau valvulaire (**fig. 2**).

La description en échographie tridimensionnelle des fuites paravalvulaires se fait sur la base des quadrants

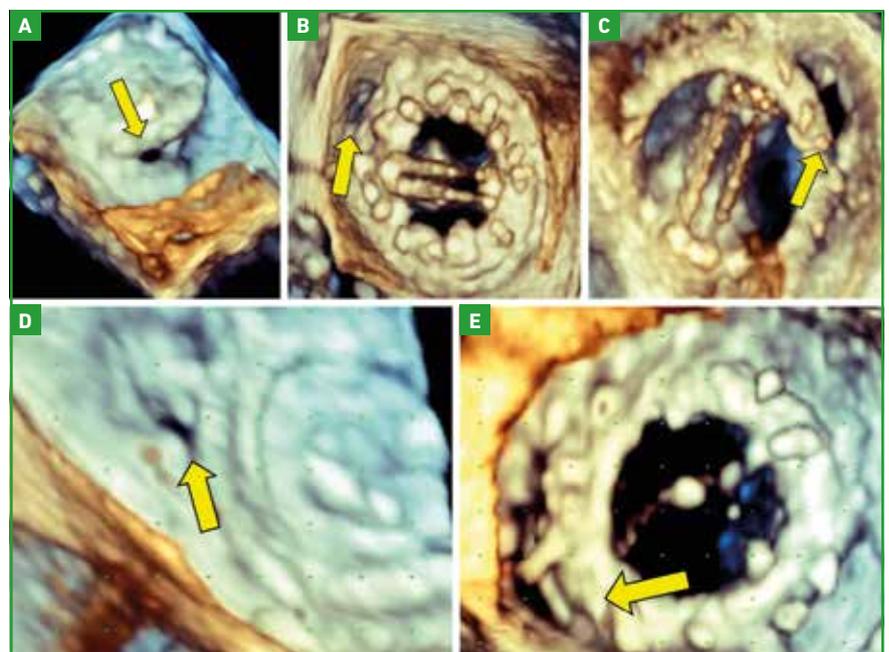


Fig. 1 : Différentes formes anatomiques de fuites paravalvulaires mitrales évaluées en ETO 3D en vue atriale gauche : ronde (A), ovale (B), oblongue (C), fente (D) et croissant (E).

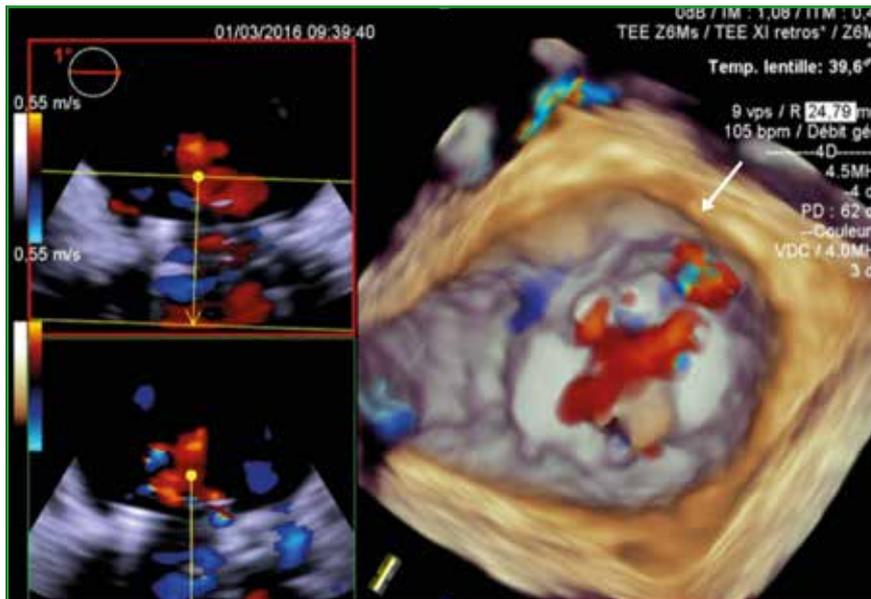


Fig. 2 : Localisation d'une fuite paraprothétique mitrale en Doppler couleur en mode 3D en temps réel (flèche). L'utilisation du mode couleur en 3D permet d'affiner l'analyse qui peut parfois être difficile en raison des artefacts potentiels liés aux réglages des gains (*drop-out artefacts*). L'analyse est réalisée en temps réel. La fuite est située dans le quadrant médian ou septal entre 2 et 3 h.

d'une horloge depuis la vue intra-auriculaire, en regardant l'anneau mitral (ou "en face view") de la même manière qu'en chirurgie cardiaque. En élargissant le champ de vue à l'ensemble de l'oreillette gauche, il est facile d'identifier des repères anatomiques qui serviront de référence pour localiser les plans supérieur, latéral, inférieur et septal. Le repère du plan supérieur est défini par la racine aortique à 12 h, le repère antérolatéral par l'auricule gauche (entre 9 et 10 h) et le repère médian (ou septal) par le septum interauriculaire (fig. 3).

Les fuites paravalvulaires aortiques sont localisées dans un plan antérieur par rapport à la valve peuvent être évaluées en échographie transthoracique. En revanche, les localisations postérieures sont beaucoup plus difficiles à voir et requièrent l'utilisation de l'échographie transœsophagienne. Quelle que soit la localisation de la fuite, les artefacts ou cônes d'ombre générés par la prothèse peuvent rendre difficile la localisation précise du *shunt*. De même, les artefacts liés aux valves mécaniques peuvent rendre difficile l'appréciation

de l'importance du *shunt* en Doppler couleur. Dans ce contexte, l'aortographie reste une technique fiable pour évaluer l'importance de la régurgitation quand il n'y a pas de fuite intravalvulaire associée.

Certains auteurs ont décrit la possibilité d'utiliser l'échographie intracardiaque depuis la chambre de chasse du ventricule droit afin d'analyser les mouvements des ailettes et d'évaluer la fuite paravalvulaire quand il existe des difficultés à analyser clairement la différence entre une fuite intravalvulaire et une fuite paravalvulaire. La localisation des fuites paravalvulaires aortiques peut également être faite en utilisant les quadrants d'une horloge. Le sinus non coronaire se situe environ entre 7 et 11 h, le sinus coronaire gauche entre 11 h et 3 h et le sinus coronaire droit entre 3 h et 7 h.

Principe de fermeture de fuite paravalvulaire

Pour les fuites paravalvulaires mitrales, l'approche antérograde transseptale est guidée par la fluoroscopie (idéalement biplan) et l'échographie transœsophagienne 3D en temps réel. Les approches alternatives incluent l'approche rétrograde artérielle et l'abord transapical chirurgical. Les défauts paravalvulaires aortiques sont traités par voie rétrograde transaortique.



Fig. 3 : A : schéma de localisation des fuites paravalvulaires mitrales, vues depuis la face atriale et orientée selon la vue chirurgicale. La valve aortique (AO) est positionnée à 12 h et l'auricule gauche (LAA) à 9 h. Le septum interatrial est positionné à 3 h et la partie postérieure de l'anneau est située à 6 h. B : vue ETO 3D d'une prothèse mitrale double ailette "en face" ou en vue dite chirurgicale. C : projection oblique antérieure gauche en fluoroscopie montrant une vue "en face" de la prothèse mécanique mitrale.

I Le dossier – Complications des prothèses valvulaires

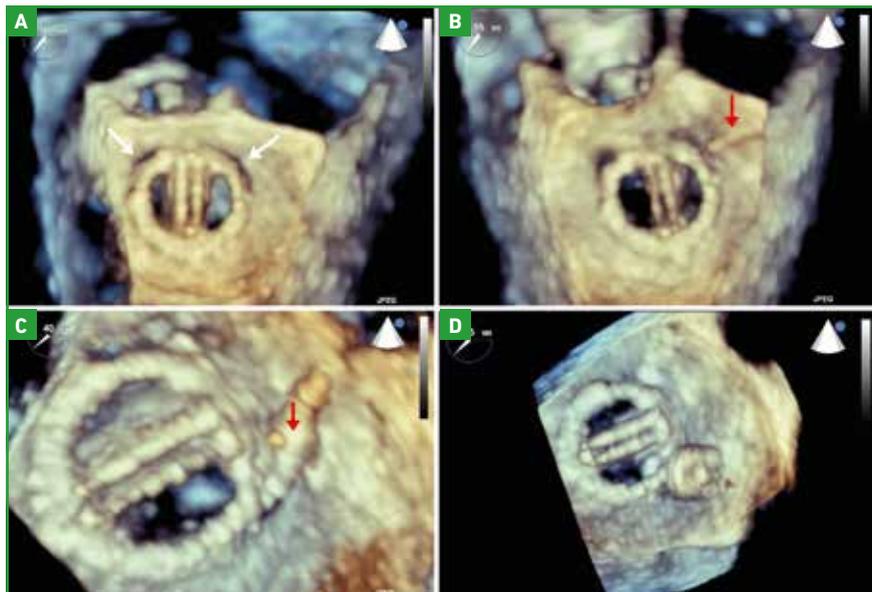


Fig. 4 : A : repérage des fuites paraprothétiques mitrales sur l'ETO 3D en vue atriale (flèches blanches). B : guidage du guide vers le shunt supéro-médical (flèche rouge). C : passage de la gaine contenant la prothèse (flèche rouge) dans la fuite sous guidage ETO. D : mise en place d'une prothèse Vascular Plug II (St Jude Medical-Abbott) dans la fuite.

L'évaluation anatomique par l'imagerie tridimensionnelle échographique, en particulier par l'échographie transcésophagienne, constitue la clé de voûte de la réussite de la procédure à la fois dans l'évaluation préopératoire et dans le guidage périopératoire en salle de cathétérisme (fig. 4).

■ Déroulement de la procédure

Il est indispensable de bien définir l'orientation des plans de travail échographique et angiographique afin de faciliter la communication entre l'échographiste et le cardiologue interventionnel. L'utilisation d'un capteur biplan facilite l'obtention de vues orthogonales en fluoroscopie qui vont guider le cathétériseur (en appui du guidage échographique) pour lui permettre de positionner le cathéter et les gaines le plus près possible de l'anneau avec une angulation permettant de franchir le défaut avec un guide. Il faut souligner que l'échographiste utilise classiquement la vue chirurgicale intra-atriale gauche avec une orientation chirurgicale dite de

l'horloge comme précédemment expliqué (fig. 3). Il est important à ce stade de souligner que cette vue échographique ne correspond pas à la vue "en face" pour le cathétériseur, obtenue généralement en projection oblique antérieure gauche. En effet, la vue angiographique "en face" de l'anneau mitral est inversée dans le plan gauche-droit par rapport à la vue obtenue en échographie transcésophagienne (fig. 3).

Les procédures sont réalisées sous anesthésie générale, ce qui permet l'utilisation de la sonde ETO avec un meilleur confort et une plus grande sécurité pour le malade puisque les procédures sont en général assez longues. Dans ce contexte possible, il est également important d'apporter un soin particulier aux radiations ionisantes. Il est fortement recommandé d'utiliser un réglage optimisé de la fluoroscopie (disponible sur l'ensemble des équipements) en diminuant notamment la cadence image à 7,5 images par seconde (en particulier si on utilise un arceau biplan). Cela permet de limiter l'irradiation de 70 à 80 % pour les opérateurs comme pour le patient.

Pour les fuites paravalvulaires mitrales, l'approche antérograde transseptale sous guidage échographique et fluoroscopique est privilégiée. Le site de la ponction transseptale sera influencé par le positionnement de la fuite paraprothétique mitrale. En effet, pour les fuites à localiser sur le quadrant septal, il est conseillé d'effectuer une ponction postérieure afin d'avoir suffisamment de distance pour courber la gaine déflectible et obtenir un trajet du guide coaxial avec le septum interauriculaire afin de franchir le défaut. Comparée aux procédures effectuées sur des cœurs structurellement normaux, la réalisation d'une ponction transseptale chez les patients valvulaires parfois multiopérés peut se révéler beaucoup plus difficile et plus dangereuse en raison du remaniement du septum, de la présence fréquente de calcifications ou encore de la présence d'un patch.

Une fois dans l'oreillette gauche, une héparinisation est nécessaire afin d'éviter la formation de thrombus dans la cavité atriale gauche ou au niveau des gaines et des guides. Dans la mesure où les temps de procédure peuvent être longs, il est conseillé d'effectuer un ACT toutes les 30 mn et d'ajuster les injections d'héparine afin d'obtenir un niveau d'anticoagulation efficace sur l'ensemble de la procédure. Le niveau d'ACT requis varie selon les habitudes de chaque centre ; il est en général proche de ceux recherchés pour les interventions d'angioplastie percutanée coronaire.

L'orientation oblique antérieure droite permet d'obtenir une vue de la prothèse tangentielle tandis que la projection oblique antérieure gauche-caudale permet de voir la valve en face (mais inversée par rapport à la vue échographique). Il est très important, concernant les valves mécaniques, de pouvoir visualiser le mouvement des ailettes en vue angiographique et échographique puisque l'un des risques principaux de la procédure est de bloquer.

Le matériel utilisé est en général une gaine déflectible (Agilis NxT Steerable

Introducer, St Jude Medical-Abbott, Maple Grove, Minnesota) par laquelle est introduite une sonde 6F permettant de s'orienter pour franchir les fuites avec des guides hydrophiles. En raison de la difficulté potentielle à refranchir le défaut après la mise en place d'une première prothèse, il est fréquent de positionner deux guides à travers le *shunt* pour faciliter le déploiement d'une deuxième prothèse après le largage de la première prothèse en cas de *shunt* résiduel.

L'approche aortique rétrograde est également possible en utilisant des cathéters à la courbure adaptée, comme ceux utilisés pour les pontages coronaires. Lorsque le guide a franchi le défaut, il faut alors utiliser un lasso pour l'attraper dans l'oreillette gauche et ressortir le cathéter au niveau veineux fémoral, en réalisant une loupe artério-veineuse pour ensuite placer le système de largage par voie antérograde de la manière précédemment décrite.

Enfin, l'approche rétrograde transapicale est intéressante, notamment pour les défauts paravalvulaires mitraux situés sur le plan médial, c'est-à-dire paraseptal, lorsque le passage par voie antérograde peut se révéler difficile. Le guidage se fait par échographie et fluoroscopie. La réalisation d'un scanner pré-procédural peut éventuellement aider au guidage des cathéters en permettant une simulation préopératoire (**fig. 5**).

La ponction transapicale peut se faire soit par voie percutanée, puisque les adhérences postopératoires limitent le risque de tamponnade, soit *via* une mini-thoracotomie avec une exposition directe de l'apex par le chirurgien (ce qui permet un contrôle efficace de l'abord transapical mais alourdit considérablement le geste en imposant sa réalisation dans un environnement chirurgical). Le guidage scanner est alors un outil très intéressant dans la planification du geste [15].

Les fuites paraprothétiques aortiques sont en général plus petites que les fuites paraprothétiques mitrales et, dans la grande majorité des cas, une seule prothèse est utilisée pour obtenir la fermeture du *shunt* (**fig. 6**).

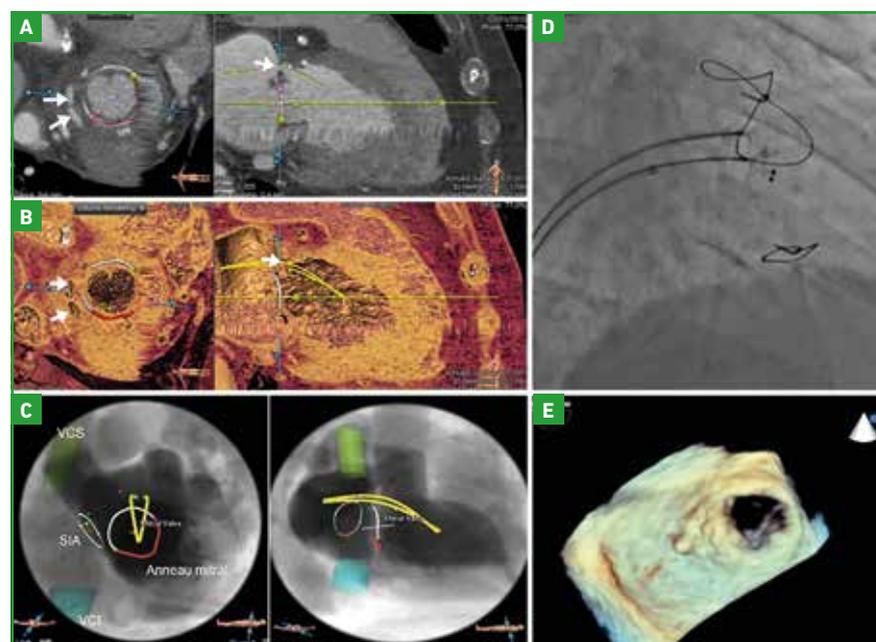


Fig. 5 : Scanner cardiaque avec traitement par le logiciel 3mensio Structural Heart (Pie Medical Imaging, NL). **A :** vue de face et de profil de l'anneau valvulaire mitral permettant le repérage des *shunts* (flèches). **B :** analyse en VRT (Volume rendering technique) permettant la simulation des guides (jaune). **C :** simulation scanner de la fluoroscopie et des incidences optimales de travail. **D :** fluoroscopie avec guides et prothèse en place correspondant à la simulation scanner. **E :** vue atriale en ETO 3D après largage des deux prothèses.



Fig. 6 : Fermeture d'une fuite paraprothétique aortique. **A :** projection angiographique en profil avec positionnement d'une prothèse Vascular Plug II au niveau de la fuite. **B :** analyse échographique 3D en vue Xplan permettant de vérifier la position de la prothèse et le bon fonctionnement de la bioprothèse aortique.

■ Matériel

Il est possible d'utiliser des prothèses variées comme les prothèses de fermeture de CIV ou des prothèses de CIA ou encore des prothèses de fermeture du canal artériel. De nombreuses équipes privilégient désormais l'utilisation des prothèses vasculaires de la famille Amplatzer (AGA Medical, Plymouth, MN, USA), Amplatzer Vascular Plug II et III (AVP II et III). Ce sont des prothèses ayant un très bon profil, très flexibles avec un tressage en nitinol très fin, facilitant leur largage à travers différents types de cathéters de petite taille, ce qui diminue le risque de frottement sur la prothèse lors du franchissement de la fuite paraprothétique. L'utilisation des

Le dossier – Complications des prothèses valvulaires



Fig. 7 : Famille des prothèses Amplatzer (St Jude Medical-Abbott). A : Amplatzer Septal Occluder. B : Amplatzer Muscular VSD Occluder. C : Amplatzer Duct Occluder. D : Amplatzer Vascular Plug II. E : Amplatzer Vascular Plug III. F : Amplatzer Vascular Plug IV.



Fig. 8 : Prothèses Occlutech avec deux modèles disponibles (carré et rectangulaire).

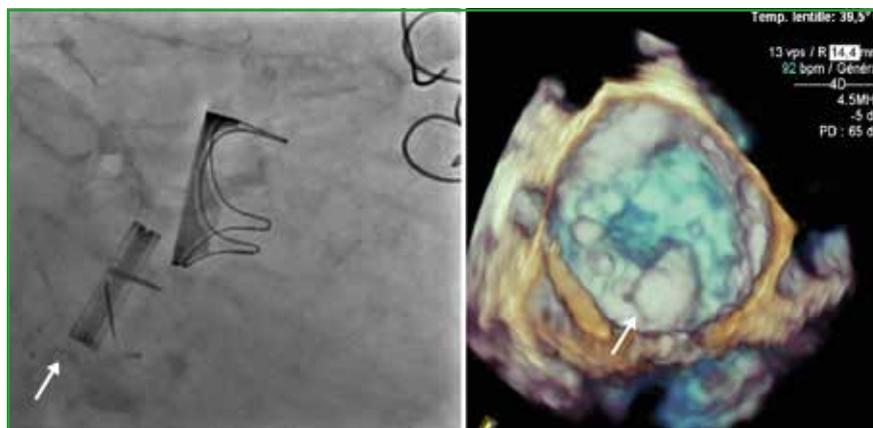


Fig. 9 : Blocage partiel d'une alette de valve mécanique mitrale après la mise en place de la prothèse (flèche).

autres types de prothèses de type CIA ou CIV est possible. Ces dernières ont cependant un profil un peu moins bon et sont constituées de fibres de nitinol plus larges qui les rend plus rigides, d'où un éventuel risque supplémentaire d'hémolyse notamment en cas de *shunt* résiduel (fig. 7).

Il existe depuis peu des prothèses spécifiques dédiées à la fermeture des fuites paraprothétiques (Occlutech Paravalvular Leak Device, Occlutech GmbH, Jena, Germany), ayant une forme carrée ou rectangulaire. L'utilisation de ces prothèses, spécialement étudiées pour diminuer le risque de blocage de ailettes des prothèses mitrales, peut se faire par voie antérograde ou rétrograde (fig. 8).

Pour les *shunts* de petite taille, souvent pourvoyeurs d'hémolyse, il est possible d'utiliser une seule prothèse. Lors du déploiement de la prothèse sur la fuite paraprothétique, une attention particulière est apportée au mouvement des ailettes afin d'éviter leur blocage puisque les prothèses sont souvent positionnées au ras de l'anneau valvulaire. En cas de blocage, la prothèse doit être retirée et sera repositionnée en changeant d'angle. Le cas échéant, il pourra être nécessaire d'utiliser une prothèse de plus petite taille. Lorsque la fuite est oblongue, il est souhaitable d'utiliser différentes prothèses en introduisant plusieurs guides. Il est possible de positionner les prothèses les unes après les autres mais il est parfois souhaitable d'essayer d'obtenir un positionnement simultané de deux prothèses pour tenter de limiter le risque de *shunt* périprothétique.

Complications potentielles liées à la procédure

L'obstruction des disques d'une prothèse mécanique est la complication la plus redoutée durant la procédure. La plupart du temps, les ailettes sont bloquées en position fermée (fig. 9).

Plus rarement, l'ailette sera bloquée en position ouverte, ce qui peut être un peu plus difficile à évaluer. L'échographie permettra alors d'objectiver une majoration considérable de la régurgitation au niveau de la valve. Plus rarement encore, une prothèse bien positionnée, sans obstruction lorsqu'elle est encore fixée sur son câble, peut légèrement basculer après le largage et entraîner un blocage secondaire d'une ailette. Il faudra alors envisager l'utilisation d'un lasso pour la recapturer. Si la prothèse ne peut pas être retirée par voie percutanée, il conviendra d'envisager une intervention chirurgicale.

■ Évaluation du résultat final

Dans la mesure où les fermetures de fuites paraprothétiques peuvent être techniquement difficiles, il est important de déterminer un objectif clinique avant la procédure. En effet, même si la fermeture complète d'un défaut peut être obtenue, il n'est pas rare de constater la persistance de *shunts* résiduels après le positionnement d'une ou plusieurs prothèses. Si l'objectif clinique est d'améliorer un tableau d'insuffisance cardiaque, il est probable que le positionnement d'une ou plusieurs prothèses permettra une réduction du volume régurgitant, et donc une amélioration clinique du patient avec notamment une diminution des pressions auriculaires gauches même en présence d'un *shunt* résiduel mineur. En revanche, si le patient est adressé pour une hémolyse, il faudra alors se fixer l'objectif d'une occlusion complète car la présence d'une régurgitation, même mineure, peu majorer l'hémolyse.

■ Conclusion

La fermeture percutanée des fuites paravalvulaires est une alternative efficace et moins invasive à la reprise chirurgicale chez des patients porteurs d'une fuite symptomatique associée à une hémolyse ou une insuffisance cardiaque. Les progrès de l'imagerie non invasive tridimensionnelle, en particulier de l'échographie transœsophagienne 3D, ont joué un rôle fondamental dans le développement de la technique et l'augmentation croissante du taux de réussite des procédures. Les progrès à venir en matière d'imagerie et de matériel de fermeture percutanée devraient permettre de consolider cette technique dans l'arsenal thérapeutique visant à traiter les patients les plus à risque.

BIBLIOGRAPHIE

- JINDANI A, NEVILLE EM, VENN G *et al.* Paraprosthetic leak: A complication of cardiac valve replacement. *J Cardiovasc Surg* (Torino), 1991;32:503-508.
- SAIA F, MARTINEZ C, GAFOOR S *et al.* Long-term outcomes of percutaneous paravalvular regurgitation closure after transcatheter aortic valve replacement: A multicenter experience. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015;8:681-688.
- IONESCU A, FRASER AG, BUTCHART EG. Prevalence and clinical significance of incidental paraprosthetic valvar regurgitation: A prospective study using transoesophageal echocardiography. *Heart*, 2003;89:1316-1321.
- DE CICCIO G, RUSSO C, MOREO A *et al.* Mitral valve periprosthetic leakage: Anatomical observations in 135 patients from a multicentre study. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006;30:887-891.
- SINNING JM, VASA-NICOTERA M, CHIN D *et al.* Evaluation and management of paravalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*, 2013;62:11-20.
- GENONI M, FRANZEN D, VOGT P *et al.* Paravalvular leakage after mitral valve replacement: Improved long-term survival with aggressive surgery? *Eur J Cardiothorac Surg*, 2000;17:14-19.
- SCHAFF HV, CARREL TP, JAMIESON WR *et al.* Paravalvular leak and other events in silzone-coated mechanical heart valves: A report from AVERT. *Ann Thorac Surg*, 2002;73:785-792.
- ECHEVARRIA JR, BERNAL JM, RABASA JM *et al.* Reoperation for bioprosthetic valve dysfunction. A decade of clinical experience. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1991;5:523-526;discussion 527
- AKINS CW, BITONDO JM, HILGENBERG AD *et al.* Early and late results of the surgical correction of cardiac prosthetic paravalvular leaks. *J Heart Valve Dis*, 2005;14:792-799.
- RUIZ CE, JELNIN V, KRONZON I *et al.* Clinical outcomes in patients undergoing percutaneous closure of periprosthetic paravalvular leaks. *J Am Coll Cardiol*, 2011;58:2210-2217.
- SORAJJA P, CABALKA AK, HAGLER DJ *et al.* Long-term follow-up of percutaneous repair of paravalvular prosthetic regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, 2011;58:2218-2224.
- SORAJJA P, CABALKA AK, HAGLER DJ *et al.* Percutaneous repair of paravalvular prosthetic regurgitation: Acute and 30-day outcomes in 115 patients. *Circ Cardiovasc Interv*, 2011;4:314-321.
- MILLAN X, SKAF S, JOSEPH L *et al.* Transcatheter reduction of paravalvular leaks: A systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol*, 2015;31:260-269.
- LÁZARO C, HINOJAR R, ZAMORANO JL. Cardiac imaging in prosthetic paravalvular leaks. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2014;4:307-313.
- JELNIN V, DUDIY Y, EINHORN BN *et al.* Clinical experience with percutaneous left ventricular transapical access for interventions in structural heart defects a safe access and secure exit. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011;4:868-874.

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

Le dossier – Complications des prothèses valvulaires

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Obstruction sur prothèse de valve mécanique

- Les obstructions organiques des prothèses mécaniques sont une urgence médico-chirurgicale et sont dominées par les thromboses.
- Chez les patients porteurs de prothèse, le pannus est généralement une complication tardive ; il est parfois associé à un thrombus. Le diagnostiquer est difficile par échocardiographie : il est mieux détecté par le scanner thoracique haute résolution et si l'on emploie une approche diagnostique globale.
- Le *mismatch* (PPM) modéré, ou disproportion patient-prothèse, est une obstruction fonctionnelle très fréquente et constitue le diagnostic différentiel d'une obstruction organique. Il est habituellement présent dès les premières échographies post-chirurgie cardiaque et persiste sur toutes les échographies de surveillance. Un algorithme approprié permet d'évoquer le diagnostic.
- L'endocardite infectieuse sur prothèse mécanique reste un diagnostic redoutable, associé à une mortalité élevée, se présentant volontiers comme une dysfonction de prothèse régurgitante, et rarement sous une forme obstructive.
- Le phénomène de restitution de pression et les gradients élevés localisés sont rarement rencontrés chez les patients porteurs de prothèses mécaniques. Le premier est la résultante d'un petit rapport entre l'aorte ascendante et l'aire valvulaire prothétique ; le second peut se voir chez les patients ayant une prothèse mécanique à double ailette, composée d'un orifice central et de deux orifices latéraux. Ils constituent néanmoins tous les deux un diagnostic différentiel rare d'augmentation des gradients transprothétiques.
- Une approche globale incluant une analyse clinique, anthropométrique, biologique, par imagerie en écho-Doppler (ETT et/ou ETO) et en coupes scanner haute résolution, qualitative et quantitative est nécessaire pour étayer les causes des dysfonctions obstructives des prothèses mécaniques.

Dégénérescence de prothèse biologique

- La dégénérescence structurelle des prothèses biologiques est caractérisée par un processus de calcification plus ou moins important mais quasi systématique.
- La dégénérescence est un phénomène constant qui va se développer progressivement au cours du temps, plus ou moins rapidement en fonction du type de prothèse, de sa position, de l'âge du patient et de différents facteurs (notamment athéroscléreux).
- À côté des mécanismes physiopathologiques classiques, la formation de thrombus sur les feuillets valvulaires pourrait jouer un rôle dans la dégénérescence valvulaire.
- En plus de l'échocardiographie (2D, 3D, ETO), le scanner (score calcique, mobilité des feuillets, recherche de thrombus sur les feuillets) et l'IRM peuvent compléter le bilan d'une dysfonction de prothèse biologique.
- Du fait de l'augmentation de l'espérance de vie dans les pays occidentaux, on assiste à une augmentation du nombre de dégénérescences de prothèses biologiques.
- Bien que le remplacement percutané (*valve-in-valve*) soit actuellement réservé aux patients à haut risque chirurgical, il pourrait offrir une solution thérapeutique à de nombreux patients qui ne sont pas réopérés du fait de leur âge et de leurs comorbidités.

Complications du TAVI

- Le taux de complications aiguës a nettement diminué depuis les débuts du TAVI, en faisant actuellement une technique fiable.
- Des risques demeurent cependant qu'il faut connaître pour mieux les anticiper et les dépister et dont il faut informer les patients. Ces risques sont mis en balance avec ceux de la chirurgie par la *heart team*, pour un patient donné, afin de choisir au mieux l'intervention à privilégier.
- Concernant les complications au long cours, les fuites paraprothétiques doivent être considérées car elles constituent un risque réel avec un véritable enjeu pronostique mais les données récentes sont en faveur d'une diminution de leur survenue.
- Enfin, dégénérescence, endocardite, thrombose sont des complications potentielles qu'il faut savoir rechercher en cas de dysfonction du TAVI mais dont la fréquence de survenue n'apparaît pour l'instant pas supérieure aux bioprothèses chirurgicales.

L'endocardite infectieuse sur prothèse valvulaire

- Les endocardites infectieuses (EI) sur prothèse représentent environ 20 % des séries d'EI et gardent un pronostic sombre.
- Les staphylocoques sont les micro-organismes les plus fréquents dans les EI sur prothèse, surtout durant la première année postopératoire. À noter une proportion non négligeable d'EI fongiques.
- Les nouvelles techniques d'imagerie telles que scanner cardiaque et PET scanner sont très souvent utiles en complément de l'ETT et de l'ETO qui restent indispensables. Elles aident à mettre en évidence notamment les lésions périannulaires qui sont très fréquentes dans les EI sur prothèse.
- Le traitement chirurgical de toute EI sur prothèse doit impérativement être discuté par des équipes expérimentées, notamment en cas de fuite sévère, d'abcès de l'anneau et d'infection à staphylocoque ou à germe virulent et les patients avec EI sur prothèse devraient donc être systématiquement transférés vers des centres disposant de CEC.

Prise en charge percutanée des fuites paravalvulaires

- Une fuite paraprothétique doit être recherchée chez un patient présentant une insuffisance cardiaque postopératoire persistante ou des signes d'hémolyse.
- L'échographie transœsophagienne est l'examen clé du diagnostic. L'apport de l'ETO 3D est une plus-value majeure dans cette indication pour augmenter les chances de succès.
- La fermeture des fuites paraprothétiques mitrales se fait généralement par voie antérograde et les fuites aortiques se ferment par voie rétrograde.
- La localisation des fuites paraprothétiques mitrales se fait par rapport aux repères anatomiques sur la vue "en face" en définissant leur position selon les cadrants d'une horloge afin de guider le cathétériseur dans son geste.
- La constitution d'un binôme cathétériseur-échographiste dédié à cette activité est fortement souhaitable pour augmenter les chances de succès d'une procédure techniquement difficile.

I Revues générales

Insuffisance cardiaque : du régime hyposodé à la combinaison de diurétiques

RÉSUMÉ : L'insuffisance cardiaque est un syndrome complexe entraînant une rétention d'eau et de sel. La congestion est un facteur de mauvais pronostic. Les outils à disposition du cardiologue pour combattre la congestion reposent surtout sur le régime hyposodé et les diurétiques. Un apport de sel ne dépassant pas 6 g par jour est conseillé dans l'insuffisance cardiaque.

Les diurétiques sont efficaces sur la congestion. La combinaison de diurétiques (diurétiques de l'anse et thiazidiques) peut être utile en cas de résistance aux diurétiques de l'anse. Les anti-aldostérones tiennent une place à part du fait de leur rôle cardioprotecteur.



S. EL HATIMI, E. BERTHELOT
Service de Cardiologie, Pôle Thorax,
Hopital Bicêtre, LE KREMLIN-BICÊTRE.

L'eau et le sodium dans le corps humain

Chez l'adulte, le corps est composé de 60 % d'eau. Le secteur intracellulaire représente 40 % de ce volume et le secteur extracellulaire 20 % (fig. 1).

Le sel gouverne, avec le potassium, tout l'équilibre hydrique de l'organisme. Le rein régule l'osmolarité extracellulaire et le contenu osmotique total, dont 90 % sont constitués par le sodium et les anions qui lui sont associés.

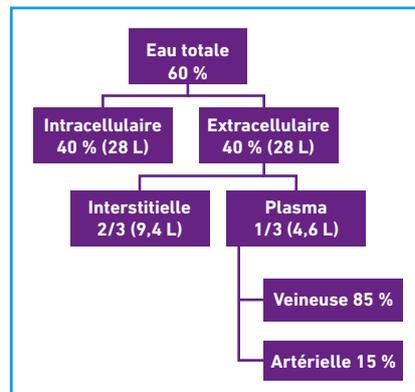


Fig. 1 : Chez un adulte de 70 kg.

Lorsqu'un sujet sain consomme 8 g de sel, 0,6 g sont retrouvés dans sa sueur et 7,4 g dans ses urines.

L'insuffisance cardiaque et la rétention d'eau et de sel

Dans l'insuffisance cardiaque, en réponse à la baisse du débit cardiaque, des mécanismes de compensation neuro-hormonaux se mettent en place. L'augmentation de la sécrétion de rénine, d'angiotensine 2 et d'aldostérone va induire une rétention hydrosodée qui, en augmentant la volémie, va augmenter le retour veineux et donc les pressions de remplissage et ainsi aggraver l'insuffisance cardiaque, ce qui constitue un cercle vicieux.

Beaucoup de signes dans l'insuffisance cardiaque résultent de la rétention d'eau et de sel en partie liés à ce cercle vicieux. Après la mise en place d'un traitement diurétique, ils sont rapidement résolus. Ils peuvent être absents chez les patients traités par des diurétiques au long cours.

Valeur pronostique de la congestion

Plusieurs études ont montré que la congestion est un facteur de mauvais pronostic dans l'insuffisance cardiaque.

Dans l'étude EVEREST, la valeur pronostique de la congestion à la sortie d'hospitalisation, à 30 jours et à 10 mois, était évaluée par un score de congestion composite. Un score de congestion élevé à la sortie était lié à une augmentation des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et à la mortalité toutes causes, à 30 jours et à 10 mois [1].

Dans une étude basée sur des registres de sécurité sociale canadiens, sur plus de 10 000 patients insuffisants cardiaques, les hospitalisations répétées pour insuffisance cardiaque étaient associées à une réduction de l'espérance de vie [2].

Comment lutter contre la congestion ?

L'arsenal thérapeutique mis à notre disposition pour lutter contre la congestion est constitué du régime hyposodé et des diurétiques. D'autres traitements ont été évalués, comme l'ultrafiltration ou les antagonistes de la vasopressine et de l'adénosine, mais ils ne seront pas traités ici.

1. Le régime hyposodé

Quelques grammes de sel sont nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme (transmission des signaux nerveux, contraction musculaire et fonctionnement rénal) en assurant une bonne hydratation.

● **Recommandations**

Les recommandations HAS et ESC de 2016 [3] préconisent, dans l'éducation du patient insuffisant cardiaque, de ne pas dépasser une dose quotidienne de 6 g de sel. Ces recommandations reposent cependant sur un faible niveau de preuve.

● **Consommation de sel et mortalité cardiovasculaire**

Une méta-analyse parue en 2014 dans le *New England Journal of Medicine* a établi qu'en 2010, la surconsommation de sel était responsable de 1,65 million de décès de cause cardiovasculaire, soit 1 décès de cause cardiovasculaire sur 10 [4]. La consommation de sel était évaluée par l'excrétion urinaire de sodium. La surconsommation de sel apparaît donc comme un facteur de risque de mortalité cardiovasculaire.

● **Consommation de sel dans l'insuffisance cardiaque**

Une étude a analysé de façon prospective, chez 123 sujets ayant une insuffisance cardiaque systolique stable, l'incidence des décompensations cardiaques selon le niveau de consommation de sel estimé par des questionnaires. La consommation de sel était de 2 g, 4 g et plus de 6 g par jour respectivement dans le 1^{er}, le 2^e et le 3^e groupe. Les trois groupes prenaient la même dose de diurétiques. Malgré ses limites, cette étude montre que les patients ambulatoires consommant des quantités plus importantes de sel sont plus à risque de décompensation cardiaque [5].

Une autre étude a évalué sur 12 mois la survie sans événement cardiovasculaire (passage aux urgences ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque et mortalité toutes causes) chez 302 patients insuffisants cardiaques selon leur classe NYHA et leur consommation de sel évaluée sur un recueil des urines des 24 heures. Pour les patients NYHA III/IV, la survie sans événement était significativement meilleure si l'excrétion urinaire de sel des 24 heures était < 6 g de sel par jour [6].

**Équivalence entre sodium et sel :
2,4 g de sodium x 2,5 = 6 g de sel**

Les études qui prouvent l'efficacité du régime hyposodé sont peu nombreuses

et ont de faibles effectifs. Les méthodes d'évaluation de la consommation de sel y sont hétérogènes. En France, un Observatoire de la prescription et de l'observance du régime hyposodé dans l'insuffisance cardiaque (OFICSEL) est en cours.

2. Les diurétiques

● **Recommandations**

La Société européenne de cardiologie [3] recommande la prise de diurétiques dans l'insuffisance cardiaque pour réduire les signes et les symptômes de congestion chez les patients ayant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) altérée. Des méta-analyses [7, 8] ont montré que, dans l'insuffisance cardiaque chronique, les diurétiques de l'anse et les thiazidiques réduisent la mortalité ainsi que l'aggravation de l'insuffisance cardiaque et améliorent la capacité à l'effort. Dans les recommandations, seuls les diurétiques de l'anse sont mis en avant (**tableaux I et II**).

● **Effets des diurétiques sur la fonction rénale et la résistance aux diurétiques**

Les diurétiques diminuent la volémie, ce qui devrait réduire le débit de filtration glomérulaire. Cependant, cet effet est contrebalancé par la réduction de la congestion veineuse.

Une étude portant sur 5 011 patients insuffisants cardiaques a comparé deux groupes appariés, l'un recevant des diurétiques et l'autre non. L'utilisation de diurétiques était associée à une baisse légèrement plus importante du débit de filtration glomérulaire [9, 10] et à un pronostic plus sombre. Cela a été mis en lien avec le fait que les patients sous diurétiques étaient au stade d'insuffisance cardiaque plus avancé.

Les diurétiques de l'anse stimulent la sécrétion de rénine, diminuent le débit de filtration glomérulaire et augmen-

I Revues générales

Classe	Exemples	Mécanismes d'action
Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique	Acétazolamide	Inhibition de la réabsorption de bicarbonate de sodium au niveau du tubule proximal
Diurétiques de l'anse	Furosémide Bumétanide Torsémide	Inhibition du cotransporteur Na/K/2Cl dans la branche ascendante de l'anse de Henlé
Diurétiques thiazidiques	Hydrochlorothiazide Métolazone	Inhibition du cotransporteur Na/Cl au niveau du tubule distal
Diurétiques épargneurs de potassium	Amiloride Triamtérène	Inhibition des canaux sodiques répondeurs à l'aldostérone dans la distalité du néphron et dans le tubule collecteur
Anti-aldostérones	Spirolactone Éplérénone	Inhibition des récepteurs à l'aldostérone en distalité du néphron et dans le tubule collecteur, inhibition du canal sodique et de la Na/K ATPase
Antagonistes de la vasopressine	Tolvaptan Conivaptan	Inhibition des récepteurs V2 en distalité du néphron et dans le tubule collecteur, réduction de la densité des aquaporines

Tableau I : Les différents diurétiques et leurs mécanismes d'action.

Effets bénéfiques potentiels	Effets indésirables potentiels
Diminution de la congestion	Hypokaliémie
Optimisation des conditions de charge ventriculaire	Aggravation de la fonction rénale
Amélioration des symptômes	Hyponatrémie
Raccourcissement de la durée d'hospitalisation	Alcalose métabolique
Diurèse dans l'insuffisance rénale chronique	Hypovolémie/Déshydratation
Diminution des réhospitalisations	Hyperuricémie

Tableau II : Effets bénéfiques et indésirables potentiels des diurétiques.

tent la réabsorption distale de sodium [11]. À long terme, l'utilisation du furosémide induit une résistance aux diurétiques, ce qui complique la prise en charge de l'insuffisance cardiaque.

● Combinaison de diurétiques dans l'insuffisance cardiaque

Lorsqu'une résistance aux diurétiques de l'anse est observée, on peut ajouter un diurétique thiazidique au traitement afin d'engendrer une diurèse synergique par "blocage séquentiel du néphron".

Dans une revue de la littérature évaluant la combinaison de diurétiques de l'anse et de diurétiques thiazidiques chez les patients insuffisants cardiaques, il apparaît que cette combinaison peut au moins doubler la sécrétion quotidienne de sodium, ce qui entraîne une perte de poids et une diminution des œdèmes, mais avec un risque d'hypokaliémie sévère, d'hyponatrémie, d'hypotension et une aggravation de la fonction rénale [12]. Aucune étude n'a été réalisée sur la mortalité.

Cette combinaison est utile dans l'insuffisance réfractaire avec résistance aux diurétiques et doit être utilisée de façon prudente et transitoire. Aucune recommandation n'est disponible.

À noter que les diurétiques thiazidiques ne sont pas indiqués si la clairance de la créatinine est $< 30 \text{ mL/min/m}^2$ (pas ou peu d'effet).

● Antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes

Les antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM) tiennent une place à part dans les classes de diurétiques. Dans les études contrôlées randomisées RALES [13] et EMPHASIS [14], respectivement l'aldactone et l'éplérénone ont montré une réduction de la mortalité chez les patients ayant une insuffisance cardiaque systolique. La réduction de la mortalité dans ces études est due à leur effet cardioprotecteur, en diminuant la fibrose myocardique et vasculaire et en contrebalançant l'hyperactivation du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAA). Dans ces études 100 % à 80 % des patients étaient aussi sous diurétiques de l'anse. Leur association est recommandée chez les patients de classe 2 à 4 avec FEVG $< 35 \%$. L'utilisation des anti-aldostérones est envisagée en l'absence d'insuffisance rénale sévère ou aiguë et en l'absence d'hyperkaliémie.

BIBLIOGRAPHIE

1. AMBROSY AP, PANG PS, KHAN S *et al.* EVEREST Trial Investigators. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial. *Eur Heart J*, 2013;34:835-843.
2. SETOGUCHI S, STEVENSON LW, SCHNEEWEISS S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J*, 2007;154:260-266.

POINTS FORTS

- L'insuffisance cardiaque entraîne une rétention d'eau et de sel.
- Un apport important de sel dans l'insuffisance cardiaque majeure le risque de décompensation cardiaque et de décès.
- Un apport de sel ne dépassant pas 6 g par jour est conseillé dans l'insuffisance cardiaque.
- Les diurétiques sont efficaces sur la congestion.
- La combinaison de diurétiques (diurétiques de l'anse et thiazidiques) peut être utile en cas de résistance aux diurétiques de l'anse.
- Les anti-aldostérones sont indiqués dans l'insuffisance cardiaque systolique du fait de leur rôle cardioprotecteur.

3. PONIKOWSKI P, VOORS AA, ANKER SD *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*, 2016;18:891-975.

4. MOZAFFARIAN D, FAHIMI S, SINGH GM *et al.* Global Burden of Diseases Nutrition and Chronic Diseases Expert Group. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*, 2014;371:624-634.

5. ARCAND J, IVANOV J, SASSON A *et al.* A high-sodium diet is associated with acute decompensated heart failure in ambulatory heart failure patients: a prospective follow-up study. *Am J Clin Nutr*, 2011;93:332-337.

6. LENNIE TA, SONG EK, WU JR *et al.* Three gram sodium intake is associated with longer event-free survival only in patients with advanced heart failure. *J Card Fail*, 2011;17:325-330.

7. FARIS RF, FLATHER M, PURCELL H *et al.* Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012;2:CD003838.

8. FARIS R, FLATHER M, PURCELL H *et al.* Current evidence supporting the role of

diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol*, 2002;82:149-158.

9. DAMMAN K, KJEKSHUS J, WIKSTRAND J *et al.* Loop diuretics, renal function and clinical outcome in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*, 2016;18:328-336.

10. ROGERS JK, JHUND PS, PEREZ AC *et al.* Effect of rosuvastatin on repeat heart failure hospitalizations: the CORONA Trial (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). *JACC Heart Fail*, 2014;2:289-297.

11. LORENZ JN, WEIHPRECHT H, SCHNERMANN J *et al.* Renin release from isolated juxtaglomerular apparatus depends on macula densa chloride transport. *Am J Physiol*, 1991;260(4 Pt 2):F486-493.

12. JENTZER JC, DEWALD TA, HERNANDEZ AF. Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2010;56:1527-1534.

13. PITT B, ZANNAD F, REMME WJ *et al.* The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*, 1999;341:709-717.

14. ZANNAD F, McMURRAY JJ, KRUM H *et al.* Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*, 2011;364:11-21.

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

Le centre hospitalier de VICHY recrute un assistant spécialiste cardiologue

■ Pour renforcer une équipe de :

- 5 PH temps plein (6 en novembre)
- 5 internes (2 FFI, 2 DES cardio, 1 DES médecine générale)

■ Le service de cardiologie comprend :

- 8 lits d'USIC
- 25 lits de cardiologie
- 10 lits d'hôpital de semaine

■ Profil de poste souhaité :

À définir avec le candidat : interventionnel, imagerie, rythmologie ou cardiologie générale

■ Activités du service :

- Imagerie : scanner coronaire et IRM cardiaque (4 demi-journées dédiées)
- Interventionnel : 2 salles Philips
1 800 coros dont 900 angioplasties en 2016
180 PM en 2016
- Plateau de consultation "classique" : ETT, ETO, épreuve d'effort, VO₂ max...
- Unité de médecine vasculaire "séparée" avec un PH, un assistant et un interne

■ Contact :

- Dr Xavier Marcaggi : 06 81 09 25 12, xavier.marcaggi@ch-vichy.fr
- Dr Vincent Tixier : 06 79 64 09 93, vincent.tixier@ch-vichy.fr

Congrès – ADA

Diabète et ADA 2017 : le congrès du changement de paradigme

RÉSUMÉ : Depuis que l'agence d'enregistrement américaine, la FDA, a demandé en 2008 que les nouveaux traitements hypoglycémisants en demande d'enregistrement soient évalués dans des essais thérapeutiques contrôlés destinés à juger de leur sécurité cardiovasculaire, les résultats d'une dizaine d'essais de ce type sont disponibles. Ces résultats ont profondément changé l'abord du traitement du diabète puisqu'à diminution sensiblement équivalente de la glycémie, certaines molécules ont des effets cliniques délétères, d'autres n'apportent aucun bénéfice clinique et, enfin, quelques rares molécules diminuent le risque d'événements cardiovasculaires majeurs. Une grande partie des communications faites lors du congrès 2017 de l'*American Diabetes Association* a consisté à analyser et évaluer les implications des divers résultats de ces essais thérapeutiques contrôlés.



F. DIÉVERT
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Les 77^{es} sessions scientifiques de l'*American Diabetes Association* (ADA) se sont tenues à San Diego (États-Unis) du 09 au 13 juin 2017. Ces sessions démontrent que nous sommes entrés dans une nouvelle ère de réflexions et de pratique pour la prise en charge des patients ayant un diabète sucré. Ainsi, le fait le plus marquant de ce congrès est que, si le raisonnement physiopathologique et les divers moyens d'atteindre une cible donnée d'HbA1c ont encore tenu une place notable, une place importante, sinon majoritaire dans les grandes sessions, a été dévolue aux résultats, aux analyses complémentaires et aux implications d'essais thérapeutiques contrôlés de grande ampleur. Et là, les changements sont profonds, faisant comprendre que la diabétologie est maintenant entrée dans le monde de la médecine reposant sur des preuves.

L'histoire de ce qui vient de se passer en diabétologie, et qui a débuté en 2007, a été racontée le dimanche 11 juin 2017, au matin, par Steven Nissen. Le sous-titre de sa présentation était : le triomphe de la médecine reposant sur les preuves.

L'histoire d'une évolution, selon Steven Nissen

1. Le coup de tonnerre de 2007

Certes, l'histoire telle que racontée par Steven Nissen est rétrospective et elle est centrée sur un acteur qui est l'orateur. Elle illustre cependant comment tout a débuté, initialement aux dépens de Steven Nissen lui-même, en 2007.

Ainsi, pour la petite, voire désormais la grande histoire, du diabète, Steven Nissen a été, en 2007, le premier auteur d'une méta-analyse publiée dans le *New England Journal of Medicine* (NEJM), indiquant qu'un hypoglycémiant commercialisé et largement utilisé, la rosiglitazone, pouvait augmenter significativement le risque d'infarctus du myocarde (IDM). Cela provoqua un large émoi tant chez les médecins qu'à l'agence d'enregistrement des médicaments aux États-Unis (la FDA) et qu'au sein du laboratoire développant la molécule, dont les ventes aux États-Unis chutèrent de 75 % dans les mois qui suivirent.

De nombreuses controverses furent ensuite publiées dont certaines allaient jusqu'à mettre en doute les compétences scientifiques (voir par exemple: *Ann Intern Med*, 2007;147:578-581) et l'intégrité de S. Nissen, certains commentateurs l'accusant d'être un "croisé anti-industrie pharmaceutique (voir par exemple: <https://www.medpagetoday.com/cardiology/coronaryartery-disease/5776>). Et, en 2009, lorsque furent publiés les résultats d'une étude conduite en ouvert (et de qualité moyenne), l'étude RECORD, ne montrant pas d'augmentation du risque d'IDM avec la rosiglitazone, de nombreux auteurs signalèrent de nouveau que ce résultat était attendu et que S. Nissen s'était probablement égaré avec des données et des méthodes "douteuses". En d'autres termes, il fallait rester confiant envers les traitements diminuant la glycémie.

Mais entretemps, en 2008, dans les suites de cette controverse, la FDA avait changé le logiciel concernant les possibilités d'accès au marché des traitements hypoglycémiant. Et, devant l'ADA, Steven Nissen a expliqué sa démarche de 2007. Pour Nissen, il y avait un paradoxe: avant 2008, les traitements du diabète étaient commercialisés depuis plus de 60 ans alors que leur effet sur le pronostic de la maladie n'était pas connu et que le critère principal permettant leur commercialisation était qu'ils faisaient baisser la glycémie. Son analyse postulait que l'absence de connaissance des effets cliniques des hypoglycémiant était liée à une mauvaise régulation du développement et de l'enregistrement de ces molécules conduisant à privilégier, comme critère d'accès au marché, la baisse de la glycémie plutôt que le bénéfice clinique connu des molécules. Son article provocateur avait donc comme objectif de montrer que des hypoglycémiant pouvaient être potentiellement nocifs afin, en quelque sorte, de forcer la main des agences de régulation pour que l'on puisse dispo-

ser d'essais thérapeutiques contrôlés évaluant ces molécules.

Et, c'est donc à la suite de cette importante controverse la mettant implicitement en cause, qu'en décembre 2008, la FDA demanda à ce que les nouveaux hypoglycémiant soient soumis à des études évaluant leur sécurité cardiovasculaire (CV). Deux remarques sont nécessaires à ce stade:

- la première est que la FDA a alors considéré qu'il n'était pas raisonnable que ces études soient conduites avant commercialisation, ce qui aurait retardé celle-ci de 5 à 7 ans. Dès lors, une molécule permettant de diminuer la glycémie et ayant un profil de sécurité acceptable pouvait être commercialisée mais son développeur devait faire en parallèle une étude évaluant à grande échelle la sécurité CV de cette molécule;
- la seconde est que le bénéfice microvasculaire des traitements hypoglycémiant était admis et le fait que la controverse portât sur le risque CV potentiel de ces molécules conduisit à faire que les études devaient principalement évaluer les effets CV de ces traitements.

2. Les retombées de la décision de la FDA

Et ainsi, depuis 2009, une vingtaine d'études de ce type ont été mises en route, devant, à terme, enrôler plus de 150 000 patients (*fig. 1*). Ces études ont été conduites en double aveugle contre placebo, chez des patients à risque élevé d'événements CV, la plupart étant en prévention CV secondaire. Les résultats de plusieurs de ces études sont maintenant disponibles (*tableau I*). Ils ont profondément changé les réflexions et concepts concernant la prise en charge du diabète de type 2, la faisant entrer dans un nouveau paradigme: celui de la médecine fondée sur les preuves.

Dans sa présentation, S. Nissen a par ailleurs indiqué qu'en poussant vers une telle démarche, il avait comme arrière-pensée que les résultats de ces

études apporteraient des connaissances nouvelles et majeures, potentiellement surprenantes, et qu'il pensait notamment qu'ils montreraient qu'il n'y a pas de corrélation entre les résultats obtenus sur la glycémie et les résultats cliniques. Puis il a fait le point sur les résultats disponibles concernant trois classes thérapeutiques: les inhibiteurs des DPP-4, les gliflozines (ou inhibiteurs du SGLT-2) et les agonistes du GLP-1. Lorsqu'il fait sa présentation, les résultats de l'étude CANVAS n'ont pas encore été divulgués.

>>> Concernant les inhibiteurs des DPP-4, pour S. Nissen, la surprise a été grande. En effet, des bénéfices cliniques étaient attendus concernant cette classe thérapeutique car les molécules de cette classe ont de multiples effets physiologiques jugés potentiellement bénéfiques et car, en 2013, une méta-analyse d'essais de faible ampleur avait indiqué que ces molécules, et en particulier la saxagliptine, pouvaient grandement réduire le risque d'événements CV. Or les études conduites à grande échelle, disponibles depuis 2013, n'ont montré aucun bénéfice de cette classe thérapeutique, mais, de plus, une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque avec la saxagliptine contribuant à montrer qu'il n'y a pas d'effet classe.

>>> Concernant les gliflozines, un bénéfice majeur et précoce a été obtenu avec l'empagliflozine en termes de réduction de la mortalité totale, de réduction de la mortalité CV et de réduction du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans l'essai EMPA-REG Outcome. Le bénéfice précoce exclut un effet médié par la diminution de la glycémie. En revanche, le risque d'amputation des orteils et du pied est augmenté avec une autre molécule de la classe, la canagliflozine, indiquant donc que, là aussi, il n'y a pas d'effet classe, au moins sur certains critères.

>>> Enfin, concernant les agonistes du GLP-1, deux succès majeurs ont été enregistrés en 2016, l'un avec le liraglutide

Congrès – ADA

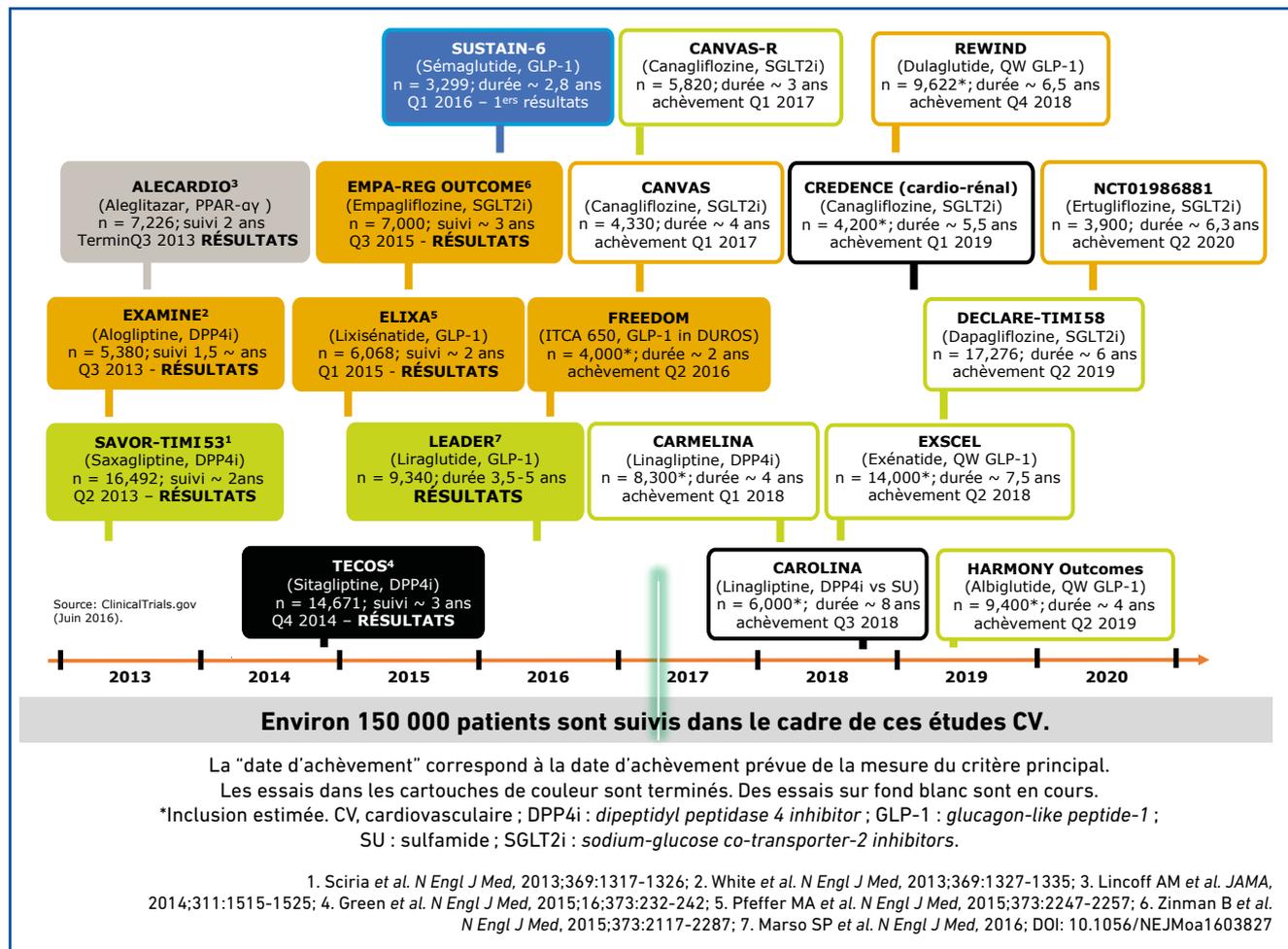


Fig. 1 : Études évaluant la sécurité CV des hypoglycémiant.

	Inhibiteurs SGLT-2		Agonistes GLP-1			Inhibiteurs DPP-4		
Essais	EMPA-REG	CANVAS	ELIXA	LEADER	SUSTAIN-6	SAVOR	EXAMINE	TECOS
Molécules	Empagliflozine	Canagliflozine	Lixisénatide	Liraglutide	Sémaglutide	Saxagliptine	Alogliptine	Sitagliptine
Décès CV, IDM, AVC	0,86 0,74-0,99	0,86 0,75-0,97	1,02 0,89-1,17	0,87 0,78-0,97	0,74 0,58-0,95	1,0 0,89-1,08	0,96 < 1,16	0,98 0,89-1,08
Décès CV	0,62 0,49-0,77	0,87 0,72-1,06	0,98 0,78-1,22	0,78 0,66-0,93	0,98 0,65-1,48	1,03 0,87-1,22	0,79 0,60-1,04	1,03 0,89-1,19
IDM non fatals	0,67 0,70-1,09	0,85 0,69-1,05	1,03 0,87-1,22	0,88 0,75-1,03	0,74 0,51-1,08	1,95 0,80-1,12	1,08 0,88-1,33	0,95 0,81-1,11
AVC non fatals	1,24 0,92-1,67	0,90 0,71-1,15	1,12 0,74-0,99	0,89 0,72-1,11	0,61 0,38-0,99	1,11 0,88-1,39	0,91 0,55-1,50	0,97 0,89-1,08
Hosp. pour insuff. cardiaque	9,65 0,50-0,85	0,67 0,52-0,87	0,96 0,75-1,23	0,87 0,73-1,05	1,11 0,77-1,61	1,27 1,07-1,51	1,07 0,78-1,15	1,00 0,83-1,20
Décès toutes causes	0,68 0,57-0,82	0,87 0,74-1,01	0,94 0,78-1,13	0,85 0,74-0,97	1,05 0,74-1,50	1,11 0,96-1,27	0,88 0,71-1,09	1,01 0,90-1,14

Tableau I : Résultats des essais thérapeutiques évaluant la sécurité CV des hypoglycémiant (juin 2017) (résultats en hazard ratio et intervalle de confiance à 95 %).

Molécule	Demi-vie	Homologie avec le GLP-1 natif	Poids moléculaire
Exénatide BID ¹	2,4 heures	53 %	4,200 kDa
Lixisénatide OD ²	3 heures	50 %	4,900 kDa
Liraglutide OD ³	13 heures	97 %	3,800 kDa
Sémaglutide OW ⁴	~ 1 semaine	94 %	4,100 kDa
Dulaglutide OW ⁵	90 heures (3,75 jours)	90 %	63,000 kDa
Exénatide OW ⁶	7-14 jours	53 %	4,200 kDa

BID : deux fois par jour ; GLP-1RA : *glucagon-like peptide-1 receptor agonist* ; OD : une fois pas jour ; OW : une fois par semaine.
¹ Byetta : résumé des caractéristiques du produit ; ² Lyxumia : résumé des caractéristiques du produit ; ³ Victoza : résumé des caractéristiques du produit ;
⁴ Kapitza C et al. *J Clin Pharm*, 2015;55:497-504 ; ⁵ Barrington et al. *Diabetes Obes Metab*, 2011;13:434-438 ; ⁶ Fineman M et al. *Clin Pharmacokin*, 2011;50:65-74.

Tableau II : Homologie, profil pharmacocinétique et poids moléculaire des agonistes du GLP-1.

dans l'étude LEADER, l'autre avec le sémaglutide dans l'étude SUSTAIN-6, études démontrant que ces molécules réduisent le risque d'IDM et d'AVC. Il s'agit d'une première concernant les traitements hypoglycémiant. Deux remarques sont là aussi utiles :

– la première est que dans les deux présentations précédant celle de S. Nissen et ayant rapporté des analyses complémentaires de l'étude LEADER, il semble que le bénéfice clinique enregistré soit indépendant de la diminution de la glycémie ;

– la seconde est relative, là encore, à l'absence d'effet classe parmi les agonistes du GLP-1 : en effet, dans l'étude ELIXA, une autre molécule de cette classe, le lixisénatide n'a montré aucun bénéfice clinique. Il avait alors été admis que ce résultat était expliqué par la durée d'action de la molécule, trop courte pour couvrir le nyctémère. Mais, pendant le congrès, il a été dévoilé qu'un essai thérapeutique, l'étude EXSCEL, évaluant une forme d'action prolongée d'un autre agoniste du GLP-1, l'exénatide, n'a pas montré de bénéfice CV (**tableau II**). De ce fait, là encore, il faut admettre qu'il n'y a pas d'effet classe.

Steven Nissen a conclu sa présentation en reconnaissant qu'après 60 ans de stagnation dans le développement des hypoglycémiant, nous sommes dans une nouvelle ère du traitement du diabète de type 2 avec des choix maintenant guidés par la médecine reposant sur des preuves.

Toutefois, si les implications des résultats des essais cliniques récents sont déjà pris en compte dans plusieurs recommandations, les évolutions en termes de modifications des pratiques et des prescriptions ne sont pas encore sensibles. Cette situation a déjà été constatée : ce fut ainsi le cas avec les statines dont l'augmentation de prescription a été décalée dans le temps, plusieurs années après la publication des premiers essais thérapeutiques discriminants. Steven Nissen souhaite qu'il n'y ait pas une telle inertie dans le domaine du diabète et a terminé en souhaitant une étroite collaboration entre cardiologues et diabétologues.

Actualités concernant l'étude LEADER

Pour rappel, l'étude LEADER est la première à avoir démontré, dans une évaluation contre placebo, en passant d'une hypothèse de non-infériorité à une hypothèse de supériorité, qu'un hypoglycémiant, le liraglutide, peut réduire le risque d'événements CV (décès CV, IDM et AVC), la mortalité CV et la mortalité totale chez des diabétiques de type 2 essentiellement en prévention CV secondaire. Pour mémoire, si l'étude EMPA-REG avait démontré un bénéfice du même ordre peu avant, ce bénéfice était lié à une réduction du risque d'insuffisance cardiaque, sans effet qui puisse être attribué à une diminution des IDM et AVC

Le liraglutide est un agoniste du récepteur au GLP-1, utilisable en une injection sous-cutanée quotidienne.

Deux présentations, faites respectivement par Richard Pratley et Stephen Bain ont fourni des analyses complémentaires de cette étude, la première concernait les événements CV majeurs, la seconde concernait les événements microvasculaires, oculaires et rénaux.

1. Concernant les événements CV majeurs

Il a été montré que :

– les récurrences d'événements CV majeurs sont aussi réduites par le traitement (735 récurrences sous placebo et 694 sous liraglutide ; HR : 0,86 ; IC95 % : 0,78-0,95 ; p = 0,004) ;

– le résultat obtenu sur le critère primaire est indépendant du type de traitement CV que les patients prenaient à l'inclusion, indépendant de l'utilisation d'insuline à l'inclusion, indépendant du fait que de l'insuline soit débutée durant l'étude, indépendant du type d'hypoglycémiant utilisé à l'inclusion (notamment de l'absence d'utilisation de sulfamides ou de glitazones) ;

– il y a moins d'hypoglycémies survenues sous liraglutide que sous placebo (HR : 0,69 ; IC 95 % : 0,51-0,93 ; p = 0,013), cela pouvant être expliqué par le fait que plus de traitements hypoglycémiant ont été introduits durant l'étude dans le groupe sous placebo ;

Congrès – ADA

– le résultat sur le critère primaire est indépendant de la survenue d'une hypoglycémie ;

– et, enfin, que le résultat sur le critère primaire paraît à la fois indépendant de la baisse d'HbA1c obtenue (en divisant la population selon la baisse d'HbA1c obtenue sous traitement et sous placebo) et indépendant aussi de la modification du poids, de la pression artérielle systolique et des valeurs plasmatiques des lipides survenues durant l'étude.

2. Concernant les événements microvasculaires

L'auteur de la communication relative aux complications microvasculaires a précisé que les données relatives à l'étude concernant les différents critères de fonction rénale ont été collectées à l'inclusion puis prospectivement alors que celles relatives aux événements oculaires sont celles rapportées comme événements indésirables lors du suivi.

Les événements rénaux ont été significativement moindres sous liraglutide que sous placebo (HR : 0,78 ; IC 95 % : 0,67-0,92 ; p = 0,003) et le débit de filtration glomérulaire a légèrement diminué dans les deux groupes comparés durant l'étude mais de façon significativement moindre dans le groupe sous liraglutide (p = 0,013). La diminution des événements rénaux dans le groupe sous liraglutide est apparue comme indépendante du statut albuminurique et du niveau de débit de filtration glomérulaire à l'inclusion, comme de l'utilisation d'un bloqueur du système rénine-angiotensine à l'inclusion.

Enfin, il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes concernant les événements oculaires même si ceux-ci ont été plus nombreux sous liraglutide (HR : 1,15 ; IC 95 % : 0,87-1,52 ; p = 0,33).

Ainsi, le liraglutide permet de diminuer le risque d'événements CV majeurs et d'événements rénaux, sans influencer le risque d'événements oculaires.

Actualités concernant l'étude SUSTAIN-6

Pour rappel, l'étude SUSTAIN-6 a démontré, dans une évaluation contre placebo, en passant d'une hypothèse de non-infériorité à une hypothèse de supériorité, qu'un hypoglycémiant, le sémaglutide, peut réduire le risque d'événements CV (décès CV, IDM et AVC) chez des diabétiques de type 2, essentiellement en prévention CV secondaire. Le sémaglutide est un agoniste du récepteur au GLP-1, utilisable en une injection sous-cutanée hebdomadaire.

Malgré un résultat globalement favorable, l'étude SUSTAIN-6 pose deux problèmes qui ont trouvé des réponses lors de ce congrès :

>>> Le premier est que l'étude SUSTAIN-6 n'a pas été faite initialement pour démontrer la supériorité du sémaglutide sur le placebo, mais pour permettre un enregistrement en termes de sécurité. La population incluse était donc relativement faible (3 297 patients) et la marge de non-infériorité par rapport au placebo était large (1,8 alors qu'une marge de non-infériorité de 1,3 est requise pour les études de sécurité CV demandées par la FDA). Si le résultat en termes de supériorité est "rassurant" il est donc faible en termes de niveau de preuve du fait du protocole de l'étude. De ce fait, il est probable qu'un grand essai répondant aux critères requis par la FDA (marge de non-infériorité à 1,3, passage à la supériorité prédéfinie...) puisse débuter prochainement en enrôlant un nombre plus important de patients.

>>> Le deuxième problème est que, si sous traitement, par rapport au placebo, le risque de néphropathie a diminué de façon significative (62 vs 100 événements ; HR : 0,64 ; IC 95 % : 0,46-0,88 ; p = 0,005), celui de rétinopathie a augmenté de façon significative (50 vs 29 événements ; HR : 1,76 ; IC 95 % : 1,11-2,78 ; p = 0,02).

Tina Vilsbøll (Copenhague, Danemark) a présenté une analyse complémentaire très détaillée des déterminants de la survenue d'une rétinopathie, critère comprenant les hémorragies vitrées, le développement d'une cécité, ou la nécessité d'un traitement intravitréen ou d'une photocoagulation.

Un des premiers éléments concerne l'ampleur et la rapidité de diminution de l'HbA1c. En moyenne, durant l'étude et par rapport au placebo, la diminution d'HbA1c a été de 0,66 % pour les patients sous sémaglutide 0,5 mg et de 1,05 % chez ceux sous la dose de 1,0 mg. Cette diminution d'HbA1c a été rapide puisque les diminutions étaient à 16 semaines de 1,2 % et 1,4 % respectivement aux doses précitées. L'ampleur de la réduction de l'HbA1c a été en moyenne plus importante à 16 semaines chez les patients ayant développé une rétinopathie que dans l'ensemble de la population traitée.

Un deuxième élément est, qu'à l'inclusion, par rapport à l'ensemble des patients inclus, ceux ayant développé une rétinopathie avaient une HbA1c plus élevée (plus de 9,0 % vs moins de 9,0 %), avaient une ancienneté du diabète plus importante et avaient plus souvent un antécédent de rétinopathie. Chez les patients sans antécédents de rétinopathie, l'incidence de celle-ci, tant sous placebo que sous sémaglutide, a été presque nulle durant l'étude.

De ce fait, l'apparition ou l'aggravation d'une rétinopathie est un événement compatible avec une aggravation d'une rétinopathie préexistante associée à une diminution rapide et intense de la glycémie. Les critères corrélés à l'incidence de rétinopathies dans SUSTAIN-6 sont les mêmes que ceux qui avaient été mis en évidence dès 1998, dans l'étude DCCT évaluant l'insuline chez les diabétiques de type 1. Ce fait est d'ailleurs signalé sur les caractéristiques de l'insuline aux États-Unis : "l'intensification ou l'amélioration rapide du contrôle glycémique".

ont été associés avec des anomalies de réfraction, des aggravations de rétinopathie diabétique et des douleurs aiguës de neuropathie périphérique, transitoire et réversible.” Cette augmentation de l’incidence de la rétinopathie avait aussi été notée dans le diabète de type 2, lors du passage des hypoglycémiant oraux à l’insuline et plus récemment au décours de la chirurgie bariatrique (*Diabetes Metab J*, 2016;40:354-364).

Quelles en seront les implications en pratique ? Faudra-t-il dépister une rétinopathie avant de débuter ce traitement ? Faudra-t-il le réserver au patient sans rétinopathie connue ? Faudra-t-il débiter le traitement à faible dose ?

Si’il est difficile de répondre à cette question, cette observation a une implication simple : si l’aggravation d’une rétinopathie est un événement transitoire, réversible et qu’elle peut être induite par un traitement hypoglycémiant d’action intense et rapide, et ce alors qu’après un certain délai, ce traitement est associé à une diminution du risque de rétinopathie, il est indispensable que dans un essai thérapeutique contrôlé, le critère rétinopathie ne soit pas pris en compte comme événement indésirable mais comme un événement évalué prospectivement, avec des examens oculaires dès l’inclusion puis de façon prospective et périodique.

■ Actualités des gliflozines

1. Le programme CANVAS

Le programme CANVAS regroupe deux études faisant partie des études d’évaluation de la sécurité cardiovasculaire demandées par la FDA pour évaluer l’existence d’un risque CV potentiel associé à un nouveau traitement hypoglycémiant : étude contre placebo, marge de non-infériorité à 1,30 avec possibilité de passer à une évaluation de la supériorité, critère primaire CV triple (décès CV, IDM non fatal, AVC non fatal). L’étude été

conduite par les événements : elle devait se terminer lorsque 688 événements du critère primaire seraient survenus et jusqu’à ce que le dernier patient inclus ait été suivi au moins 78 semaines.

Ce qui est dénommé “étude CANVAS” regroupe les résultats de deux études similaires, conduites en parallèle, dont l’une a débuté plus tardivement que l’autre. L’une, l’étude CANVAS-R avait une randomisation contre placebo en 1:1, la canagliflozine initialement prescrite à 100 mg/j pouvait être augmentée à 300 mg/j ; l’autre, l’étude CANVAS, avait une randomisation contre placebo en 1/1/1 afin d’évaluer la canagliflozine à 100 mg/j et à 300 mg/j. Dans l’expression des résultats, tous les groupes ayant reçu de la canagliflozine, quelle que soit la dose, ont été comparés aux groupes ayant reçu le placebo.

La molécule évaluée est donc un inhibiteur de la SGLT-2, une gliflozine, la canagliflozine, non disponible en France mais déjà largement prescrite aux États-Unis et dans certains pays européens. La seule étude de référence dans l’évaluation des gliflozines est l’étude EMPA-REG Outcome dont les résultats, publiés en octobre 2015, avaient montré que l’empagliflozine peut réduire la mortalité CV, la mortalité totale et le risque d’hospitalisation pour insuffisance cardiaque et peut diminuer le risque de maladie rénale, sans exercer d’effet sur le risque d’IDM et/ou d’AVC.

L’étude CANVAS a inclus 10 142 diabétiques de type 2, âgés en moyenne de 63,3 ans et dont 65,6 % avaient une maladie CV. Le suivi moyen a été de 188,2 semaines, soit 108,0 semaines dans CANVAS-R et 295,9 semaines dans CANVAS. Les données des patients de CANVAS-R ont été censurées au terme de leur suivi, ce qui peut contribuer à diminuer la précision de la mesure des incidences des événements au terme du suivi moyen du fait d’une population de référence plus faible au terme de l’étude.

Par rapport aux patients du groupe placebo, chez les patients ayant reçu de la canagliflozine, l’HbA1c a diminué en moyenne de 0,58 %, le poids de 1,60 kg, la pression artérielle systolique de 3,93 mmHg et la pression artérielle diastolique en moyenne de 1,39 mmHg.

Le résultat sur le critère primaire a été significatif en termes de non-infériorité permettant une analyse en supériorité démontrant aussi celle-ci : il peut donc être conclu que la canagliflozine réduit le risque combiné de décès CV, IDM et AVC (26,9 événements pour 1 000 patients par an dans le groupe canagliflozine versus 31,5 dans le groupe placebo ; HR : 0,86 ; IC 95 % : 0,75-0,97 ; $p < 0,001$ pour la non infériorité ; $p = 0,02$ pour la supériorité).

Le résultat a été évalué comme homogène dans tous les sous-groupes évalués, notamment que le patient soit ou non en prévention CV secondaire, sauf dans deux sous-groupes où une hétérogénéité est mise en évidence : un bénéfice est observé chez les patients recevant un bêtabloquant et chez ceux recevant un diurétique, mais pas chez ceux n’en recevant pas.

Aucun des composants du critère primaire pris individuellement n’est réduit de façon significative de même que n’est pas réduite la mortalité totale (HR : 0,87 ; IC 95 % : 0,74-1,01). Ce dernier critère servait de deuxième critère dans une analyse hiérarchisée des résultats rendant donc compte que, dans l’absolu, aucun des autres résultats fournis, même évalué comme “significatif”, ne peut être réellement considéré comme tel, la significativité n’étant à considérer que comme potentiellement indicative pour ces critères. Ces critères cependant jugés “significativement réduits” sont : le risque d’hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR : 0,78 ; IC 95 % : 0,67-0,91), la progression de la protéinurie (HR : 0,73 ; IC 95 % : 0,67-0,79) et l’altération de la fonction rénale (HR : 0,60 ; IC 95 % : 0,47-0,77).

Congrès – ADA

La mortalité CV a représenté 66 % des causes de décès.

Il y a eu significativement plus d'amputations des membres inférieurs sous canagliflozine que sous placebo (6,3 événements pour 1 000 patients par an dans le groupe canagliflozine *versus* 3,4 dans le groupe sous placebo; $p < 0,001$) et l'augmentation du risque d'amputation a concerné tant les amputations distales que les amputations majeures, c'est-à-dire au-dessus de la cheville (1,82 événements pour 1 000 patients par an dans le groupe canagliflozine *versus* 0,93 dans le groupe sous placebo pour les amputations majeures; HR: 2,03; IC 95 % : 1,08-3,82).

Il y a eu également plus de fractures osseuses chez les patients ayant reçu la canagliflozine que chez ceux ayant reçu le placebo (15,4 événements pour 1 000 patients par an dans le groupe canagliflozine *versus* 11,9 dans le groupe sous placebo; $p = 0,02$).

Il y a eu aussi plus d'infections génitales mycotiques chez les hommes sous canagliflozine (34,9 événements pour 1 000 patients par an dans le groupe canagliflozine *versus* 10,8 dans le groupe sous placebo; $p < 0,001$) et plus d'infections génitales mycotiques chez les femmes

sous canagliflozine (68,8 événements pour 1 000 patients par an dans le groupe canagliflozine *versus* 17,5 dans le groupe sous placebo; $p < 0,001$).

2. Les gliflozines après CANVAS

Au terme de cet essai, il apparaît donc qu'une deuxième gliflozine, après l'empagliflozine, peut réduire le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque – et ce dans une étude où le taux de patients en prévention CV secondaire était moindre que celui de l'étude EMPA-REG Outcome – et exerce un effet de protection rénale. Sur ces deux critères, il est donc actuellement possible d'envisager qu'il puisse y avoir un effet classe des gliflozines (fig. 2).

Mais, le résultat de l'étude CANVAS est d'interprétation difficile sur les autres critères, relativement aux résultats de l'étude EMPA-REG Outcome. Ni l'empagliflozine, ni la canagliflozine ne réduisent significativement le risque d'IDM ou d'AVC. Dans EMPA-REG Outcome, le bénéfice enregistré sur le critère primaire à 3 composantes est l'effet d'une réduction nette de la mortalité CV due pour partie à une réduction de la mortalité par insuffisance cardiaque et pour partie à une réduction

de la mortalité subite. Dans l'étude CANVAS, les causes de la mortalité totale n'ont pas été fournies, ni lors de la présentation de ses résultats, ni dans la publication simultanée dans le *NEJM*. Il n'est donc pas possible de juger si le résultat bénéfique sur le critère primaire est lié à un effet de diminution homogène des IDM et des AVC influençant la mortalité CV, chacun n'étant pas toutefois significativement diminué lorsqu'ils sont pris individuellement, ou si l'effet sur le critère primaire peut être attribué à un effet de réduction de la mortalité par insuffisance cardiaque, qui pourrait peser d'un poids important dans la mortalité CV et tirant donc l'effet clinique vers un bénéfice, sans effet de protection vasculaire spécifique.

Si, par ailleurs, la canagliflozine réduisait réellement le risque d'événements vasculaires (IDM et AVC), ce résultat est à mettre en balance avec une augmentation paradoxale des amputations des membres inférieurs, notamment des amputations majeures, élément relativisant la portée du résultat bénéfique, et ce comparativement à d'autres molécules évaluées selon des modalités similaires et n'ayant pas cet effet indésirable.

Quel sera l'avis porté par les agences d'enregistrement et par les médecins sur ces éléments ? On ne peut encore en juger. Nul doute cependant que, pour des raisons médico-légales, les patients auxquels sera prescrite la canagliflozine devront être dûment informés du risque d'amputation et du rapport bénéfice/risque de cette molécule afin qu'ils précisent leur choix spécifique quant au fait de la recevoir ou non.

Le rapport bénéfice/risque de la canagliflozine a été exprimé comme suit lors de la présentation des résultats par David Matthews : pour 1 000 patients traités pendant 5 ans par de la canagliflozine, par rapport au placebo, patients ayant les critères de ceux de l'étude CANVAS, le traitement évite 23 événements CV majeurs (décès CV, IDM ou AVC), 16 hos-

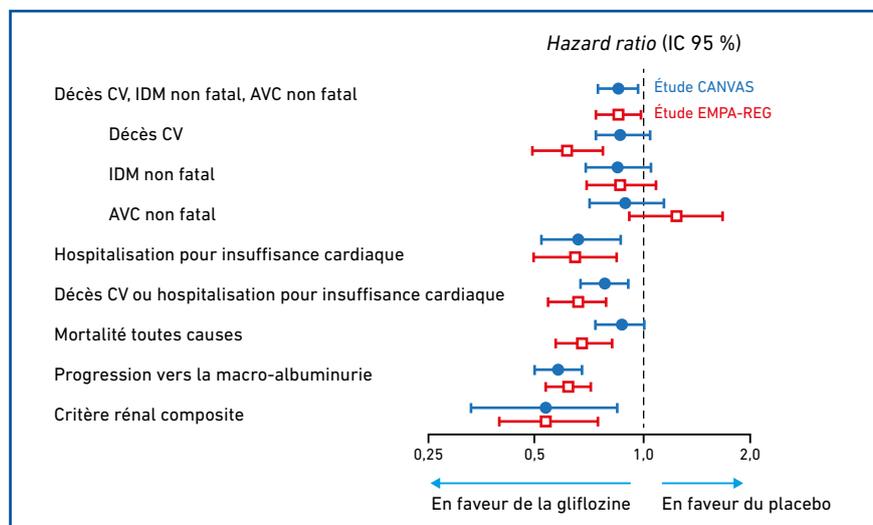


Fig. 2 : Comparaison des résultats principaux des études CANVAS et EMPA-REG Outcome.

pitalisations pour insuffisance cardiaque, 17 aggravations de la fonction rénale et induit 15 amputations, dont 10 au niveau des orteils ou des métatarses et 5 au-dessus de la cheville.

3. Les effets indésirables des gliflozines

Une session entière a été consacrée aux effets des gliflozines ou inhibiteurs des SGLT-2, en essayant de comprendre le mécanisme du bénéfice enregistré dans l'étude EMPA-REG Outcome en termes de réduction du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque observé avec l'empagliflozine et en rapportant les données concernant certains effets secondaires particuliers, l'acidocétose euglycémique et le risque de fractures osseuses, par lequel nous commencerons.

● *Le risque de fracture osseuse*

La particularité de cette session a été que les effets secondaires en termes de risque de fractures osseuses ont été présentés par une membre de la FDA. Cette oratrice a expliqué pourquoi certaines molécules de cette classe et pas d'autres ont eu des mises en garde concernant un risque augmenté de fracture. Elle a ainsi fourni toutes les données disponibles concernant trois molécules de la classe – la canagliflozine, la dapagliflozine et l'empagliflozine – concernant les marqueurs de risque de fracture, les analyses densitométriques et, enfin, les incidences de fractures sous traitement en distinguant les types, selon notamment leur origine (chute de plus de sa hauteur ou de sa hauteur par exemple...).

Au terme de l'analyse des données disponibles, il est apparu qu'il n'y a pas de critère prédictif du risque de fracture osseuse et que ce risque ne semble pas être un effet classe. Toutefois, concernant ce dernier élément, il n'est pas certain que les différences constatées entre les molécules leur soient spécifiques et elles pourraient ainsi être liées aux méthodes de recueil des fractures dans les essais d'évaluation. En l'état actuel

des connaissances, une mise en garde a été formulée uniquement pour la canagliflozine concernant une augmentation du risque de fractures, mais la FDA a demandé à ce que le risque de fracture continue à être évalué pour toutes les molécules de la classe.

● *L'acidocétose euglycémique*

L'orateur traitant du risque d'acidocétose euglycémique a rappelé que l'acidocétose est une complication rare et grave du diabète, essentiellement du diabète de type 1. Elle se développe lorsque les besoins en insuline excèdent l'insuline disponible. Cela peut provenir d'une carence spécifique au diabète de type 1 non diagnostiqué ou chez le diabétique de type 1 n'ayant pas pris son insuline, notamment à dose adaptée, ou quand les besoins en insuline sont augmentés (notamment chez le diabétique de type 2). Cette insuffisance en insuline entraîne une lipolyse dont le taux est supérieur à la capacité du foie à métaboliser les acides gras libres, induisant une céto-genèse puis une acidocétose. L'insuffisance en insuline a une autre caractéristique : une augmentation très importante de la glycémie. De ce fait, l'acidocétose se caractérise par une triade : hyperglycémie marquée (> 13,9 mmol/L), élévation des concentrations de cétones urinaires et sériques et trou anionique élevé (pH sanguin < 7,3).

La particularité de l'acidocétose pouvant survenir sous gliflozines est qu'elle est relativement euglycémique, c'est-à-dire sans élévation majeure de la glycémie : cela est dû au fait que les gliflozines abaissent la glycémie par un mécanisme indépendant de l'insuline, en éliminant le glucose par une diminution de la réabsorption du glucose filtré par le tube contourné proximal du rein. Les patients sous gliflozines ont donc besoin de moins d'insuline pour contrôler leur glycémie et auront moins d'insuline disponible pour restreindre la lipolyse.

Les facteurs favorisant l'acidocétose euglycémique en cas de prise de gliflo-

zines sont l'existence d'un manque en insuline comme dans le diabète de type 1 d'évolution lente et progressive (diabète auto-immun latent de l'adulte ou LADA) pris à tort pour un diabète de type 2 et donc non traité par insuline, et les situations d'augmentation des besoins en insuline, comme une maladie aiguë, une infection urinaire, un traumatisme, un faible apport alimentaire, une hypovolémie, une insuffisance rénale aiguë et la consommation d'alcool par exemple.

De ce fait, les patients recevant des gliflozines et leur entourage doivent être informés de la nécessité de consulter en urgence en cas de survenue de certains symptômes (nausées, vomissements, douleur abdominale, tachypnée, léthargie...) et, devant ces symptômes, le médecin ne doit pas être faussement rassuré par le fait qu'une glycémie peu augmentée ou normale ne serait pas en faveur d'un diagnostic d'acidocétose qui justifie l'injection rapide d'insuline.

● *La diminution du risque d'insuffisance cardiaque*

Concernant le bénéfice en termes de diminution du risque d'insuffisance cardiaque avec l'empagliflozine, trois grandes hypothèses sont actuellement évoquées :

- la première est celle d'un effet spécifique de la molécule, agissant sur le métabolisme myocardique (avec notamment une augmentation de la production d'ATP) et/ou sur les facteurs neuro-humoraux ou inflammatoires de l'insuffisance cardiaque ;
- la deuxième est celle d'un effet indirect, médié par une action sur la volémie avec hyperfiltration glomérulaire et diminution de la pression artérielle systolique notamment ;
- la troisième est celle d'un effet hasard dû aux modalités de l'essai clinique : erreur de type 1, voire du fait de la prescription de traitements hypoglycémisants augmentant le risque d'insuffisance cardiaque dans le groupe placebo. Le résultat de l'étude CANVAS, allant dans

Congrès – ADA

le même sens que celui de l'étude EMPAREG Outcome indique que cette hypothèse est peu plausible.

Actualités des insulines : l'étude DEVOTE

L'insuline degludec (non commercialisée seule en France, mais disponible en association fixe avec le liraglutide) a des caractéristiques la différenciant de l'insuline glargine, notamment une demi-vie couvrant la journée *versus* la demi-journée pour la glargine et surtout une variabilité d'action de 20 % *versus* 80 % pour la glargine.

L'étude DEVOTE a eu pour objectif de comparer la sécurité CV de l'insuline degludec à celle de l'insuline glargine. La sécurité CV de l'insuline glargine avait été évaluée dans l'étude ORIGIN dont les résultats ont été publiés en 2012 dans le *NEJM*. L'étude DEVOTE a été conduite en double aveugle chez 7 637 patients diabétiques de type 2 justifiant un traitement par insuline. Le traitement devait être administré en une injection par jour entre le dîner et le coucher.

Le critère primaire évalué comprenait trois événements (décès CV, IDM non fatal et AVC non fatal) avec une hypothèse de non-infériorité (marge à 1,3) et l'étude a été conduite par les événements, devant être arrêtée lorsque 633 événements du critère primaire seraient survenus.

Parmi les patients inclus, 85,2 % étaient en prévention CV secondaire ou avaient une maladie rénale, l'âge moyen était de 65,0 ans, l'HbA1c était en moyenne de 8,4 % et 84 % recevaient de l'insuline.

À 24 mois, les niveaux moyens d'HbA1c étaient similaires dans les deux groupes comparés (7,5 %) mais la glycémie à jeun était en moyenne plus basse chez les patients ayant reçu l'insuline degludec par rapport aux patients ayant reçu l'insuline glargine (1,28 g/L *vs* 1,36 g/L; $p < 0,001$ pour la différence).

POINTS FORTS

- La place des divers traitements du diabète doit maintenant prendre en compte leurs effets connus dans des évaluations à grande échelle et les traitements bénéfiques doivent avoir une place prioritaire.
- Il n'y a probablement pas d'effet classe entre les diverses molécules d'une classe pharmacologique d'hypoglycémiant.
- Lorsqu'il est fait état d'une stratégie thérapeutique à utiliser prioritairement, l'expression en passe d'être consacrée est "utiliser des molécules ayant démontré un bénéfice clinique", ce qui, en d'autres termes, quand cela n'est pas directement formulé, se résume à l'empagliflozine (molécule non encore disponible en France), au liraglutide et au sémaglutide (molécule non encore disponible en France), et peut-être à la canagliflozine dans les suites des résultats présentés de l'étude CANVAS (molécule non encore disponible en France).
- Il n'est pas certain, voire, dans certains cas, il est improbable que le bénéfice clinique enregistré avec ces molécules passe par la diminution de la glycémie.
- Il reste dommageable que ces traitements aient été principalement évalués en prévention CV secondaire et à court ou moyen terme, alors que presque 80 % des diabétiques sont en prévention CV primaire et que les traitements à leur proposer le sont pour une vie entière. En ce sens, il est souhaitable de pouvoir disposer d'essais cliniques conduits chez des diabétiques en prévention CV primaire.

Au terme d'un suivi médian de 1,99 an, un événement du critère primaire est survenu chez 325 (8,5 %) des patients sous degludec et chez 356 (9,3 %) des patients sous glargine permettant de valider la non-infériorité (HR : 0,91 ; IC95 % : 0,78-1,06 ; $p < 0,001$ pour la non-infériorité).

Les hypoglycémies majeures (évaluées selon des critères préséparés) ont été significativement plus fréquentes chez les patients ayant reçu l'insuline glargine (252 patients, 6,6 %) que chez les patients ayant reçu l'insuline degludec (187 patients, 4,9 % ; rapport de risque 0,60 ; $p < 0,001$ pour la supériorité ; *odds ratio* : 0,73 ; $p < 0,001$ pour la non-infériorité).

Les taux d'événements indésirables n'ont pas été différents entre les groupes comparés.

Cette étude montre donc que l'insuline degludec n'est pas inférieure à l'insuline glargine en termes d'incidence d'événements CV majeurs chez les diabétiques de type 2 mais expose à un moindre risque d'hypoglycémie.

L'actualisation des recommandations

L'ADA a une particularité : tous les ans, en début d'année, elle actualise ses recommandations pour la prise

en charge du diabète. Cette année les nouvelles recommandations ont été publiées dans un numéro spécial de la revue *Diabetes Care* de 142 pages. Au chapitre de la prise en charge thérapeutique du diabète de type 2, l'objectif principal reste d'obtenir une cible prédéfinie d'HbA1c et (hors HbA1c très élevée, cas où le recours à l'insuline doit être d'emblée envisagé), la metformine reste le traitement de première intention.

Puis deux recommandations principales sont faites :

- chez les patients n'atteignant pas l'objectif glycémique, l'utilisation de l'insuline ne doit pas être retardée ;
- chez les patients ayant un diabète de type 2 non parfaitement contrôlé de longue date et ayant une maladie CV établie, l'empagliflozine ou le liraglutide doivent être envisagés car ils ont démontré qu'ils peuvent réduire la mortalité CV et la mortalité totale quand ils sont ajoutés aux traitements usuels.

Ainsi, l'avancée majeure des nouvelles recommandations est que les traitements qui doivent être prescrits chez le diabétique en prévention CV secondaire

ne le sont plus en fonction de critères physiopathologiques et/ou de synergie pour diminuer l'HbA1c, mais en fonction du fait qu'ils apportent un bénéfice clinique validé. Une telle recommandation en comporte une autre en creux : s'il faut favoriser le liraglutide, agoniste du GLP-1, c'est donc qu'il ne faut pas utiliser d'inhibiteurs des DPP-4.

■ En synthèse

La diabétologie est maintenant entrée dans l'ère de la médecine fondée sur les preuves. Les présentations dans de nombreuses sessions du congrès de l'ADA 2017 ont été constituées par l'analyse de sous-groupes et de divers critères évalués dans des essais cliniques de grande ampleur, vers des tentatives d'explication des effets observés et vers les implications cliniques de ces observations.

Les résultats de plusieurs essais thérapeutiques contrôlés contribuent déjà à modifier les recommandations pour la prise en charge, notamment en prévention CV secondaire, des diabétiques de type 2. Dans ce cas, les traitements au

bénéfice clinique démontré sont promus comme devant être utilisés prioritairement.

Si la base du schéma thérapeutique reste l'obtention d'une cible prédéfinie d'HbA1c, un mouvement est déjà perceptible vers la prise en compte du bénéfice clinique des traitements et ce, au-delà de leur simple effet sur la glycémie. Les études abouties ne permettent pas d'affirmer qu'il y a un lien puissant entre l'effet sur la glycémie et l'effet clinique des traitements. Elles permettent en revanche d'affirmer qu'il y a des différences d'effets cliniques notables entre les diverses molécules d'une classe d'hypoglycémiantes faisant que les choix thérapeutiques doivent s'orienter vers des molécules spécifiques et non vers des classes thérapeutiques.

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.

www.realites-cardiologiques.com

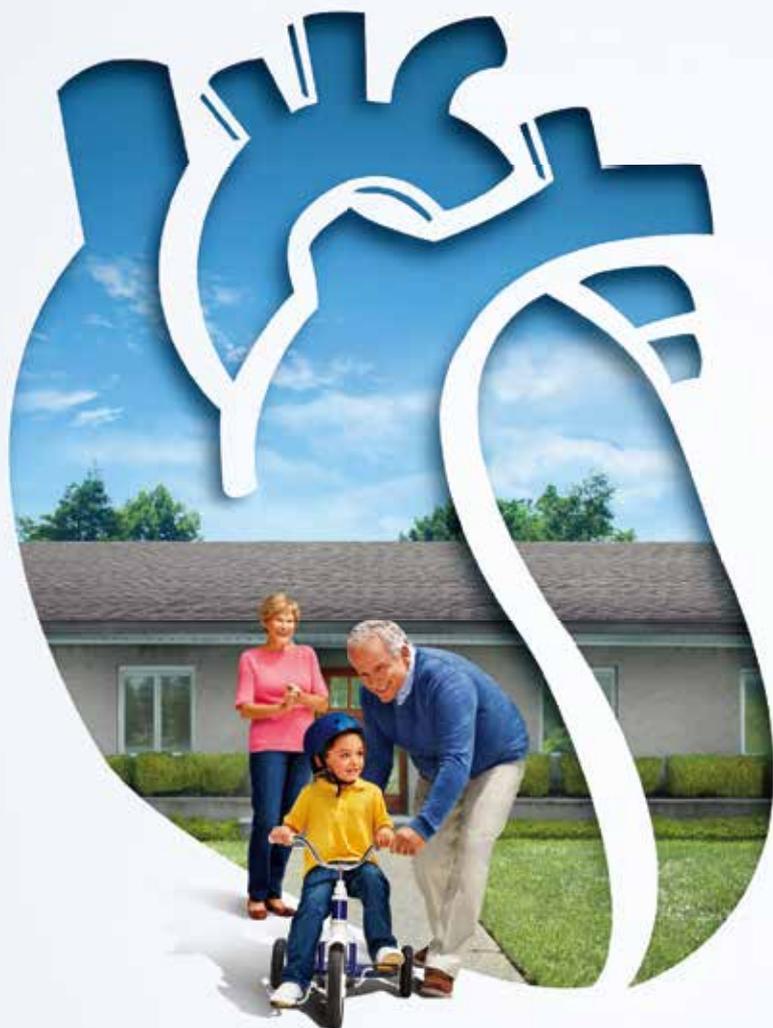


+ riche + interactif + proche de vous



Entresto™
sacubitril/valsartan

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



Agit sur
le cœur
Agit sur
la vie

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

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

Entresto™ est non remboursable et non agréé aux collectivités à la date de janvier 2017 (demande d'admission à l'étude). Prise en charge selon les conditions définies de l'article L.162-16-5-2 du Code de la Sécurité Sociale suite à l'ATU de cohorte accordée du 21/04/2015 au 03/01/2016.

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

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