

**Le dossier :**  
**Les hypertensions de la grossesse**

**Le billet du mois de F. Diévert**

**Les pièges en ETO**

**Syndrome de Brugada asymptomatique :  
que faut-il faire ?**

**Traitements percutanés : la fin des valves mécaniques ?**



ILS COMPTENT  
POUR MOI...



... JE COMPTE SUR LUI.

Nouveau

Cosimpriel®

Fumarate de

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

arginine

1 prise par  
jour



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

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

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

## Billet du mois

# Un anticoagulant associé à un antiagrégant en prévention secondaire : la balance penche du bon côté



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

*“Ce n’est pas du premier coup que l’on trouve son équilibre et la simplicité de la vie au milieu de toutes les complications de la richesse. Il y faut de l’entêtement.”*

~ in *Du monde entier au cœur du monde*, Blaise Cendrars, 1957

Le congrès 2017 de la Société européenne de cardiologie a été l’occasion de présenter, simultanément à leurs publications, les résultats d’études importantes pour la pratique ou la réflexion cardiologique. Après avoir rendu compte le mois dernier des résultats de l’étude REVEAL HPS-3 et de ses implications, nous poursuivons notre démarche avec la présentation des résultats de l’étude COMPASS, étude qui marque une avancée majeure.

En effet, pour la première fois, en prévention secondaire de la maladie athérombotique, une étude démontre que l’association d’un anticoagulant oral à un antiagrégant plaquettaire apporte un bénéfice clinique net par rapport à l’utilisation d’un antiagrégant plaquettaire seul. Ce bénéfice résulte d’une diminution significative et nette des événements athérombotiques majeurs avec en parallèle une augmentation des événements hémorragiques, mais, cette fois, la balance bénéfice/risque est favorable au point qu’il est enregistré une diminution significative de la mortalité totale. C’est la principale démonstration de l’étude COMPASS ayant évalué un anticoagulant oral direct, le rivaroxaban à faible dose.

### Cette étude pose deux grandes questions :

>>> Comment, après plusieurs échecs dans cette voie thérapeutique, est-on arrivé à démontrer que l’association d’un anticoagulant et d’un antiagrégant plaquettaire peut apporter un bénéfice clinique net ?

>>> À quels patients pourra-t-on proposer d’associer un anticoagulant, en l’occurrence le rivaroxaban à faible dose, et un antiagrégant plaquettaire, en l’occurrence l’aspirine à faible dose ?

## I Billet du mois

La première question est relative au contexte de l'étude, la seconde à ses implications. Cela va déterminer le plan général de cet article à travers trois questions : qu'y avait-il avant l'étude COMPASS ? Qu'est-ce que l'étude COMPASS ? Quelles sont les implications de l'étude COMPASS en matière de réflexion et de pratique ?

### Qu'y avait-il avant l'étude COMPASS ?

#### 1. Peu d'études ayant évalué des anticoagulants oraux en prévention secondaire...

Les études ayant évalué l'apport d'un anticoagulant oral en prévention cardiovasculaire sont peu nombreuses et relativement hétérogènes. Ainsi, une méta-analyse parue en 2003 recense principalement 6 études ayant enrôlé un total de 14 587 patients.

Plusieurs éléments rendent ces études hétérogènes :

>>> En premier lieu, la taille des populations incluses a été très variable, allant de 150 à 5 000 patients selon l'étude.

>>> Ensuite, la situation clinique a été différente selon les études, allant du post-angioplastie coronaire à un délai plus ou moins long après un syndrome coronaire aigu qui, dans certaines études, ne pouvait être qu'un syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST. Il est possible d'ajouter à ces études quelques rares autres ayant enrôlé des patients ayant une artérite ou un antécédent d'AVC.

>>> Enfin, les protocoles thérapeutiques évalués ont été différents : si toutes les études ont compris un bras aspirine seule (avec une dose comprise entre 80 et 160 mg selon les études), certaines lui ont comparé un AVK seul, d'autres un AVK seul et une association d'AVK et d'aspirine, et ce avec des INR cibles très variés, pouvant aller de 1,5 à 4,8.

#### 2. ... mais un résultat clair

Malgré cette hétérogénéité et au terme de plusieurs analyses de ces études, soit sous forme de revue générale le plus souvent, soit sous forme de méta-analyse plus rarement, deux conclusions ont pu être dégagées :

- les AVK peuvent réduire significativement le risque d'événements athérombotiques majeurs avec une réduction relative du risque pouvant atteindre 40 voire 50 % : la coagulation peut donc être une cible thérapeutique en prévention cardiovasculaire ;
- mais les AVK augmentent le risque d'hémorragie majeure, avec une augmentation relative du risque allant de 2 à 4, faisant que la balance bénéfice/risque n'est pas en faveur de leur utilisation en pratique.

Ainsi donc, la principale conclusion de la synthèse de ces études est que l'hémostasie primaire, ciblée par les antiagrégants plaquettaires, n'est pas la seule cible thérapeutique en prévention des événements athérombotiques, la coagulation est aussi une cible potentielle, et même potentiellement très efficace. Mais agir sur la coagulation expose, du moins avec les AVK, à un surrisque hémorragique non acceptable.

Comment avancer dans cette voie ? Il y avait deux possibilités complémentaires : utiliser un moyen d'action sur la voie de la coagulation qui garantisse une efficacité à moindre risque hémorragique et/ou cibler la population traitée comme à haut risque ischémique et à faible risque hémorragique. **C'est le défi qui a été lancé par les concepteurs de l'étude COMPASS : la thrombine peut-elle être une cible thérapeutique bénéfique sous certaines conditions ?**

### ■ Qu'est-ce que l'étude COMPASS ?

#### 1. Méthode

L'étude COMPASS (*Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoa-*

*gulation StrategieS*) est un essai thérapeutique contrôlé, conduit en double aveugle chez 27 395 patients ayant une maladie coronaire ou une maladie artérielle périphérique stable. Les principaux critères d'inclusion et d'exclusion sont présentés dans les **tableaux I et II**.

Les patients ont été randomisés en trois groupes pour recevoir en sus de leur traitement usuel de l'aspirine seule à 100 mg/j (ce qui définissait le groupe contrôle), ou du rivaroxaban seul à 5 mg deux fois par jour, ou du rivaroxaban à 2,5 mg deux fois par jour associé à de l'aspirine à 100 mg par jour.

Le critère primaire d'efficacité était constitué des décès CV, des IDM non fatals et des AVC non fatals. Le critère primaire de sécurité était constitué des hémorragies majeures selon la définition ISTH modifiée.

La remarque essentielle à ce stade est de constater que si, dans la prévention des accidents thromboemboliques de la fibrillation atriale, la dose de rivaroxaban proposée et validée est de 15 à 20 mg en une prise par jour, dans cette étude, les doses de rivaroxaban utilisées sont de 10 mg (deux prises de 5 mg par jour) et de 5 mg (deux prises de 2,5 mg par jour). Il s'agit donc de doses faibles, voire très faibles, dont on pouvait intuitivement penser qu'elles permettent de réduire le risque hémorragique, mais dont on ne pouvait avoir la garantie qu'elles apportent un bénéfice clinique en matière de prévention des événements athérombotiques.

#### 2. Résultats

L'étude a été arrêtée avant son terme pour un bénéfice significatif dans le groupe recevant l'association de rivaroxaban et d'aspirine par rapport au groupe recevant l'aspirine seule. Dans ce groupe, il a été observé, par rapport au groupe contrôle, une réduction du risque des événements du critère primaire d'efficacité de 24 % (379 vs 496 événements ;

**Une maladie coronaire définie par :**

- un antécédent d'infarctus du myocarde de moins de 20 ans ;
- ou une maladie coronaire multitronculaire symptomatique ou avec un antécédent d'angor stable ou instable ;
- ou des angioplasties sur plusieurs artères coronaires ;
- ou des pontages sur plusieurs artères coronaires.

**Une maladie artérielle périphérique définie par :**

- un antécédent de pontage aorto-fémoral, ou un pontage d'artères de jambe ou une angioplastie de revascularisation d'artère iliaque ou d'artères infra-inguinales ;
- ou une amputation de la jambe ou du pied pour une cause vasculaire ;
- ou un antécédent de claudication intermittente avec au moins 1 des éléments suivants :
  - > un IPS inférieur à 0,90 ;
  - > une sténose d'artère périphérique au moins égale à 50 % documentée en angiographie ou en écho-Doppler ;
  - > une revascularisation de carotide ou une lésion carotide asymptomatique d'au moins 50 % en écho-Doppler ou en angiographie.

**En cas d'atteinte vasculaire périphérique, les patients devaient avoir au moins 1 des critères suivants :**

- un âge  $\geq$  65 ans ;
- ou un âge  $\leq$  65 ans avec au moins deux territoires vasculaires différents athéromateux ou au moins deux facteurs de risque CV :
  - > tabac en cours ou présent dans l'année précédant la randomisation ;
  - > diabète sucré ;
  - > insuffisance rénale (DFG < 60 mL/min) ;
  - > insuffisance cardiaque ;
  - > AVC ischémique non lacunaire d'un mois ou plus.

**Tableau I :** Critères d'inclusion dans l'étude COMPASS.

- Justification à deux antiagrégants plaquettaire ou à un antiagrégant plaquettaire autre que l'aspirine ou à un anticoagulant oral.
- AVC moins de 30 jours avant la randomisation.
- Antécédent d'AVC hémorragique ou lacunaire.
- Insuffisance cardiaque de stade NYHA > 2.
- Insuffisance rénale évoluée (DFG < 15 mL/min).

**Tableau II :** Quelques-uns des principaux critères d'exclusion dans l'étude COMPASS dont plusieurs sont censés être en rapport avec une augmentation du risque hémorragique.

HR: 0,76; IC 95 % : 0,66-0,86;  $p < 0,001$ ) et une réduction du risque de décès (313 vs 378; HR: 0,82; IC 95 % : 0,71-0,96;  $p = 0,01$ ). L'arrêt de l'étude a été décidé après deux analyses intermédiaires préséparées ayant montré chacune un dépassement du seuil de significativité prédéfini.

Le suivi moyen a été de 23 mois et dans le groupe ayant reçu le rivaroxaban seul à 5 mg deux fois par jour, par rapport au groupe ayant reçu l'aspirine seule, il n'y a pas eu de différence significative concer-

nant les événements du critère primaire d'efficacité (448 vs 496 événements; HR: 0,90; IC 95 % : 0,79-1,03;  $p = 0,12$ ) mais plus d'hémorragies du critère primaire de sécurité (255 vs 170; HR: 1,51; IC 95 % : 1,25-1,84;  $p < 0,0001$ ).

Dans le groupe ayant reçu l'association par rapport au groupe n'ayant eu que l'aspirine, il y a aussi eu significativement plus d'hémorragies du critère primaire (288 vs 170; HR: 1,70; IC 95 % : 1,40-2,05;  $p < 0,001$ ) sans différence significative entre les groupes en termes d'hémorra-

gies fatales et d'hémorragies intracrâniennes. De même, il y a eu un bénéfice clinique net significatif en termes de comparaison entre les groupes en incluant l'ensemble des événements du critère primaire de sécurité et les hémorragies majeures (431 événements vs 534; HR: 0,80; IC 95 % : 0,70-0,91;  $p = 0,0005$ ).

Il est à noter qu'une analyse complémentaire préséparée conduite chez les patients ayant une maladie artérielle périphérique (artériopathie des membres inférieurs et/ou maladie carotide) a permis d'observer les mêmes résultats globaux significativement favorables mais, de plus, une diminution significative des événements cliniques majeurs touchant les jambes (ischémie sévère conduisant à une intervention telle qu'une angioplastie, un pontage, une amputation ou une fibrinolyse; une amputation majeure au-dessus du pied pour une cause vasculaire). Les événements périphériques étaient aussi significativement réduits sous rivaroxaban seul par rapport à l'aspirine seule.

**Toutefois, du fait d'un arrêt prématuré de l'étude, c'est le bénéfice de l'association du rivaroxaban et de l'aspirine qui est validé par rapport à l'aspirine seule, le bénéfice potentiel du rivaroxaban seul restant hypothétique pour l'ensemble de la population enrôlée.**

## Quelles sont les implications de l'étude COMPASS ?

Le résultat favorable de l'étude COMPASS peut être expliqué de deux façons, l'une qui paraît évidente et sur laquelle repose l'hypothèse du bénéfice comme préalablement envisagé, l'autre qui repose sur une analyse plus détaillée des résultats.

### 1. La voie de la coagulation comme cible thérapeutique de la maladie athérombotique

La première hypothèse censée expliquer le bénéfice observé est la plus logique.

## I Billet du mois

C'est celle mise en avant par les concepteurs de l'étude et par Eugene Braunwald dans son commentaire de l'étude : inhiber la génération de thrombine est une cible thérapeutique et le bénéfice clinique net s'exprimera si le risque hémorragique reste acceptable. Ainsi, les événements cliniques compliquant la maladie athéromateuse auraient un déterminisme thrombotique et ils pourraient être prévenus en agissant sur l'hémostase primaire **ET/OU** sur la coagulation.

L'aspirine, qui cible l'hémostase primaire (l'activation plaquettaire), a démontré qu'elle réduit le risque d'événements cliniques athérothrombotiques au prix d'une élévation acceptable du risque hémorragique dès lors que le patient est en prévention cardiovasculaire secondaire.

Dans cette voie thérapeutique, il est possible d'améliorer le bénéfice obtenu avec l'aspirine en utilisant soit un autre antiagrégant plaquettaire (essentiellement le clopidogrel, hypothèse validée dans l'étude CAPRIE), soit en associant deux antiagrégants plaquettaires (essentiellement le ticagrélor chez les coronariens, hypothèse validée dans l'étude PEGASUS). Toutefois, le bénéfice additionnel, s'il est bien réel, reste de faible ampleur et, le risque hémorragique étant augmenté, il est nécessaire de bien sélectionner les patients auxquels ces traitements doivent être proposés (haut risque ischémique et risque hémorragique acceptable tels que définis par les critères d'inclusion et d'exclusion des études pertinentes).

Comme il a été écrit plus avant, les anti-vitamines K, qui ciblent la coagulation, constituent aussi une stratégie ayant démontré une efficacité à réduire le risque d'événements cliniques athérothrombotiques (cf. études SIXTY-Plus, WARIS, ASPECT, WARIS 2 et ASPECT 2 par exemple). La thrombine est donc aussi une cible thérapeutique potentielle et en cela l'étude COMPASS ne

fait que confirmer l'hypothèse du bénéfice, en matière d'efficacité, d'une action sur la génération de thrombine. Mais le maniement des AVK est difficile et ils exposent à une augmentation du risque hémorragique, notamment du risque d'hémorragie cérébrale, qui ne permet pas d'obtenir un bénéfice clinique net. Ils ne sont donc pas préconisés chez les patients ayant une maladie vasculaire dès lors qu'ils n'ont pas une indication spécifique (comme une fibrillation atriale, par exemple).

La voie de la coagulation ayant été validée, il restait possible d'envisager un bénéfice clinique net en ciblant cette voie avec deux conditions préalables : que le traitement utilisé expose à un faible risque hémorragique et que la population traitée soit sélectionnée comme ayant un risque ischémique élevé et un risque hémorragique faible. En reposant sur ces deux prérequis, l'étude COMPASS démontre, pour la première fois, la validité de cette hypothèse. Le bénéfice se traduisant par une diminution de la mortalité totale, le résultat de cette étude constitue une avancée majeure en cardiologie. Ainsi, chez certains patients et en utilisant un certain traitement, il est possible d'obtenir un bénéfice clinique net en agissant sur la voie de la thrombine et là sont toutes l'originalité et l'innovation apportées par l'étude COMPASS. Et c'est aussi ainsi que tant la dose de rivaroxaban évaluée que les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude COMPASS prennent toute leur valeur pour la reproductibilité en pratique clinique des résultats de l'étude (voir **tableaux I et II**).

À noter que, dans le contexte d'une possibilité de minimiser le risque hémorragique, une deuxième randomisation des patients, ne recevant pas à l'inclusion d'inhibiteurs de la pompe à protons, a été effectuée afin d'évaluer l'apport du pantoprazole par rapport à un placebo afin d'évaluer s'il est possible de réduire le risque hémorragique, et d'étendre les possibilités de prescription d'un trai-

tement antithrombotique double. Les résultats de cette branche de l'étude sont prévus pour 2018.

## 2. Les antithrombines : un traitement de fond du sujet âgé à risque cardiovasculaire élevé ?

Il y a une deuxième hypothèse possible pouvant expliquer le bénéfice observé dans l'étude COMPASS, même si elle peut paraître plus surprenante. Elle résulte de la constatation que, dans cette étude, parmi les événements du critère primaire (**tableau III**), ceux qui sont significativement réduits sous l'association de rivaroxaban et d'aspirine par rapport à l'aspirine seule sont la mortalité cardiovasculaire (363 événements comptabilisés, réduction relative du risque de 22 %) et les AVC (225 événements comptabilisés, réduction relative du risque de 42 %), sans effet significatif sur les infarctus du myocarde (378 événements comptabilisés ; pas de différence significative malgré un *hazard ratio* à 0,86). Par ailleurs, il est à noter qu'alors que seulement 66 événements veineux thromboemboliques ont été comptabilisés, il y a une réduction relative du risque de 39 % (à la limite de la significativité ; HR : 0,61 ; IC 95 % : 0,37-1,00 ; p = 0,05).

Un des objectifs majeurs du traitement antithrombotique, dans cette population constituée de 88 % de patients coronariens, est de réduire le risque d'infarctus du myocarde. Or, malgré la survenue de 378 infarctus, il n'y a pas de diminution significative de ce risque alors que la mortalité CV est significativement diminuée. Cela génère donc l'hypothèse suivante : est-ce que, chez des patients âgés de plus de 65 ans en moyenne et ayant une maladie polyvasculaire, une faible dose d'antithrombine n'aurait pas un effet globalement bénéfique, allant au-delà de la prévention des accidents athérothrombotiques et prévenant par exemple certains AVC dus à une fibrillation atriale occulte et/ou des embolies pulmonaires fatales ? En d'autres termes,

Critère	Rivaroxaban + aspirine n = 9,152	Aspirine n = 9,126	Rivaroxaban + aspirine vs aspirine	
	n (%)	n (%)	HR (IC 95 %)	Valeur de p
Décès CV	160 (1,7 %)	<b>203 (2,2%)</b>	0,78 (0,64-0,96)	0,02
AVC	83 (0,69 %)	<b>142 (1,6 %)</b>	0,58 (0,44-0,76)	< 0,0001
Infarctus du myocarde	178 (1,9 %)	<b>205 (2,2 %)</b>	0,86 (0,70-1,05)	0,14

**Tableau III.** Étude COMPASS : résultats sur les composants du critère primaire d'efficacité.

est-ce que, sur un certain terrain polyvasculaire, une petite dose d'une antithrombine n'aurait pas un effet globalement bénéfique adapté à plusieurs maladies cardiovasculaires à risque thrombotique et/ou embolique élevé ?

### ■ Pour la pratique

Quoi qu'il en soit des hypothèses censées expliquer ses résultats, l'étude COMPASS valide le fait qu'un antagoniste direct de la thrombine peut améliorer le pronostic cardiovasculaire de patients âgés ayant une maladie polyvasculaire en étant ajouté à l'aspirine. Cela est obtenu aux prix d'une augmentation des hémorragies majeures mais avec un bénéfice clinique net significatif traduit notamment par une diminution de la mortalité totale.

La molécule validée dans l'étude est le rivaroxaban à 2,5 mg, deux fois par jour. Dans l'absolu, ce traitement (et à cette dose exclusivement) devient un traitement de la prévention cardiovasculaire secondaire.

Le problème alors rencontré pour la pratique clinique est le suivant : les patients inclus dans l'étude COMPASS sont des patients cliniquement stables, donc inclus à distance d'un événement CV aigu et/ou d'une récurrence de celui-ci. Chez ce type de patients, les médecins seront-ils suffisamment convaincus par la force de la médecine reposant sur les preuves qui garantissent le bénéfice du traitement, élément qu'ils ne peuvent observer dans leur expérience quotidienne, alors qu'en pratique clinique ils pourraient redouter d'être confrontés à une augmentation du risque hémorragique et à une majoration du traitement chez un patient stable (et à deux comprimés par jour), éléments qu'ils percevront directement ? En d'autres termes, les médecins appliqueront-ils ces résultats et donc prescriront-ils un tel traitement à des patients stables depuis plusieurs mois, patients qui le plus souvent souhaitent que leur traitement soit diminué ?

Pour tenter de juger des patients qui justifieront le plus aisément d'un tel traitement, certains commentateurs

ont déjà évoqué l'idée de ne le proposer qu'à ceux ayant le risque cardiovasculaire le plus élevé, comme par exemple les patients venant de faire une récurrence d'événement coronarien sous traitement bien conduit. Le problème est que, si un bénéfice peut être espéré chez ce type de patient, il ne correspond pas aux critères d'inclusion de l'étude. De plus, chez ce type de patient, la stratégie thérapeutique actuellement validée est le recours pendant 1 à 12 mois (selon le type d'événement) à une double antiagrégation plaquettaire, non compatible avec l'utilisation du rivaroxaban, selon les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude COMPASS.

Les médecins devront donc connaître les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude (qui seront potentiellement repris dans les indications d'une autorisation de mise sur le marché) puis être convaincus du bénéfice afin de proposer ce traitement en pratique clinique et avec un objectif principal : diminuer plus encore le risque d'événements cardiovasculaires majeurs en prévention secondaire.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants : honoraires pour conférences ou conseils ou défraiements pour congrès pour et par les laboratoires : Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Ménarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, sanofi-aventis France, Servier.

### COMITÉ D'HONNEUR

Pr J. Acar, Pr M. Bertrand, Pr J.P. Bounhour, 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. Lesbire, Pr S. Levy, Pr J.M. McKenna, Pr J.M. Mallion, Pr G. Motté, Pr A. Nitenberg, Pr J.Y. Neveux, Dr J.P. Ollivier, Pr J. Puel, Pr M. Safar, Pr K. Schwartz, Pr P.W. Serruys, Pr R. Slama, Pr B. Swynghedauw, Pr P. Touboul, Pr P.E. Valère

### COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J. Amar, Pr P. Amarenco, Pr M.C. Aumont, Pr J.P. Bassand, Pr J.P. Becquemin, Pr A. Benetos, Pr A. Berdeaux, Pr J. Blacher, Pr J.J. Blanc, Pr O. Blétry, Pr M.G. Bousser, Pr E. Bruckert, Pr B. Chamontin, Pr B. Charbonnel, Pr A. Cohen, Pr S. Consoli, Pr Y. Cottin, Pr J.C. Daubert, Pr J. de Leiris, Pr H. Douard, Pr J.L. Dubois-Randé, Pr H. Eltchaninoff, Pr J.L. Elghozi, Pr J. Ferrières, Pr M. Galinier, Pr J. Garot, Pr P. Gibelin, Pr T. Gilibert, Pr X. Girerd, Pr P. Guéret, Pr P.J. Guillausseau, Pr A. Hagège, Pr T. Hannedouche, Pr O. Hanon, Pr L. Hittinger, Pr B. Iung, Pr Y. Juillière, Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche, Pr A. Leenhardt, Pr J.Y. Le Heuzey, Pr D. Loisançe, Pr J. Machecourt, Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer, Dr J.P. Monassier, Pr J.J. Mourad, Pr G. Montalescot, Pr A. 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. Tafanelli, 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 : 4<sup>e</sup> trimestre 2017

## Sommaire

Octobre 2017

# n° 331



## BILLET DU MOIS

- 3 Un anticoagulant associé à un antiagrégant en prévention secondaire: la balance penche du bon côté**  
F. Diévert

## LE DOSSIER

### Les hypertension de la grossesse

- 9 Éditorial : Hypertension artérielle et grossesse: ce que doit savoir le cardiologue**  
J. Blacher

- 11 Hypertensions de la grossesse: définitions et classification**  
J.-P. Fauvel

- 13 Comment mesurer la pression artérielle au cours de la grossesse?**  
T. Denolle

- 17 Quelles sont les spécificités de la prise en charge thérapeutique des hypertension de la grossesse?**  
J. Amar

- 20 Le post-partum. Allaitement, contraception et traitements antihypertenseurs: ce que le cardiologue doit savoir**  
G. Plu-Bureau

- 23 HTA de la grossesse et devenir à long terme: un risque résiduel à ne pas négliger!**  
C. Mounier-Vehier, A.-L. Madika

- 27 En pratique, on retiendra**

## REVUES GÉNÉRALES

- 29 Traitements percutanés: la fin des valves mécaniques?**  
D. Himbert

- 36 Les pièges en ETO**  
G. Dufaitre

- 42 Syndrome de Brugada asymptomatique: que faut-il faire?**  
F. Extramiana

Un bulletin d'abonnement est en page 41.

Image de couverture :  
©Newman Studio@shutterstock.com

## Le dossier – Les hypertensions de la grossesse

### Éditorial

# Hypertension artérielle et grossesse : ce que doit savoir le cardiologue



#### J. BLACHER

Société Française d'Hypertension Artérielle ;  
Maison du Cœur, PARIS.  
Centre de Diagnostic et de Thérapeutique,  
Unité Fonctionnelle Hypertension Artérielle,  
Prévention et Thérapeutique Cardiovasculaire,  
Hôtel-Dieu, AP-HP, Université Paris-Descartes,  
PARIS.

La Société Française d'Hypertension Artérielle (SFHTA) veut jouer pleinement son rôle de société savante, c'est-à-dire aider à la transmission des données actuelles de la science, aider les médecins à mieux prendre en charge ce "tueur silencieux", aider les patients à prendre conscience de leur maladie chronique et, enfin, aider les décideurs à mettre en œuvre les décisions de santé publique les plus adaptées en matière de parcours de soins des patients. Dans cet esprit, ces dernières années, la SFHTA a publié plusieurs recommandations dans différentes situations d'HTA [1-3].

La problématique de l'HTA de la grossesse est une problématique beaucoup moins prévalente que d'autres problématiques d'HTA, notamment en cardiologie libérale. Néanmoins, la Société a tout de même voulu mettre en place un groupe de travail pour la réalisation de recommandations dans cette thématique puisqu'il a été considéré que les patientes présentant une HTA lors d'une grossesse avaient une prise en charge fortement hétérogène, pas toujours optimale et, enfin, que des complications gravissimes pourraient probablement être évitées par une prise en charge plus adaptée et/ou une meilleure organisation des soins.

En effet, l'HTA au cours de la grossesse est le premier marqueur de risque de morbidité et de mortalité maternelle et fœtale [4-8]. Dans une étude récente de population, la mortalité maternelle a été de 12/100 000 pour les femmes ayant eu une hypertension en comparaison à 2,8/100 000 si la pression artérielle était normale [4]. La disparité est cependant telle entre les régions du monde [5, 9, 10] que ce consensus n'a abordé que la problématique observée dans les pays développés où, selon l'Organisation des Nations Unies, elle représente 16 % de la mortalité maternelle [6, 9]. Sa fréquence (6 à 10 % des grossesses aux États-Unis et en Europe) [11] et la gravité potentielle des pathologies auxquelles l'HTA est associée, à la fois pour la mère et pour l'enfant, nécessitent d'uniformiser et d'optimiser les pratiques médicales. C'est l'objectif principal de ce consensus.

En effet, la survenue d'une hypertension au cours de la grossesse perturbe l'organisation "classique" des soins. Plusieurs intervenants sont sollicités : le médecin généraliste, l'obstétricien, le gynécologue, la sage-femme, le cardiologue, le néphro-

## Le dossier – Les hypertensions de la grossesse

logue. Il n'y a pas toujours de coordonnateur des soins et les décisions sont parfois prises avec retard. Ces éléments ont incité la SFHTA, en partenariat avec le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), à élaborer un consensus proposant des recommandations simples et opérationnelles. Sensibiliser les femmes et tous les professionnels de santé à l'HTA et à sa prise en charge, conforme aux données actuelles de la science, est l'un des enjeux majeurs de ce consensus.

Afin de favoriser l'utilité pour la pratique quotidienne de ce consensus, le groupe a volontairement limité le nombre de recommandations et leur rédaction a été la plus synthétique possible. Enfin, les recommandations ont été soumises à un groupe de lecture comprenant des médecins hospitaliers et libéraux, généralistes et spécialistes, et des sages-femmes. Pour chaque recommandation, ont été évaluées la précision, la pertinence, l'applicabilité, la correspondance à la pratique et l'utilité en employant une échelle discontinue graduée de 1 à 9 [12]. L'ensemble des relecteurs a donné sa validation finale conduisant à la publication du document.

Le groupe de travail réuni autour de sa présidente, le professeur Claire Mounier-Vehier, était un groupe de travail multidisciplinaire. La cardiologie a bien entendu été intégrée à la réflexion puisque, le plus souvent, ces femmes sont suivies par leur médecin généraliste, mais un avis cardiologique est fréquemment demandé. Les membres du groupe ont travaillé intensément en tentant d'être le plus près possible à la fois des faits prouvés mais aussi des hypothèses et des perspectives les plus raisonnables à ce jour. L'enthousiasme de la présidente explique

en partie l'implication des membres du groupe et la qualité du document final [13]. Les recommandations issues de ces réflexions ont bien entendu vocation à être diffusées auprès des généralistes et des cardiologues, des autres spécialistes de l'HTA, des sages-femmes, des gynécologues et des obstétriciens.

Nous avons l'ambition que ces recommandations puissent favoriser une optimisation du parcours de soins de la femme enceinte hypertendue. Dans ce dossier de *Réalités cardiológicas*, nous avons synthétisé les argumentaires de la partie la plus cardiologique de ces recommandations, bref, ce que tout cardiologue prenant en charge une femme enceinte hypertendue devrait savoir.

Bonne lecture !

### BIBLIOGRAPHIE

1. Société française d'hypertension artérielle. Guidelines of the French Society of Hypertension: blood pressure measurements in the diagnosis and monitoring of hypertensive patients. *Presse Med*, 2012;41:221-224.
2. Blacher J, Halimi JM, Hanon O *et al*. Société française d'hypertension artérielle. Management of arterial hypertension in adults: 2013 guidelines of the French Society of Arterial Hypertension. *Presse Med*, 2013;42:819-825.
3. DENOLLE T, CHAMONTIN B, DOLL G *et al*. Management of resistant hypertension. Expert consensus statement from the French Society of Hypertension, an affiliate of the French Society of Cardiology. *Presse Med*, 2014;43:1325-1331.
4. THORNTON CE, DAHLEN HG, OGLE R *et al*. Birth outcomes and induction success in hypertensive women: A population

- based data linkage study (2000-2011). *Pregnancy Hypertens*, 2015;5:73.
5. Kassebaum NJ, Bertozzi-Villa A, Coggeshall MS *et al*. Global, regional, and national levels and causes of maternal mortality during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 2014;384:980-1004.
6. MAGEE LA, PELS A, HELEWA M, REY E *et al*. SOGC Hypertension Guideline Committee. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*, 2014;4:105-145.
7. Ananth CV, Peltier MR, Kinzler WL *et al*. Chronic hypertension and risk of placental abruption: is the association modified by ischemic placental disease? *Am J Obstet Gynecol*, 2007;197:273.e1-7.
8. MCCOWAN LM, BUIST RG, NORTH RA *et al*. Perinatal morbidity in chronic hypertension. *Br J Obstet Gynaecol*, 1996;103:123-129.
9. KHAN KS, WOJDYLA D, SAY L *et al*. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*, 2006;367:1066-1074.
10. RONSMANS C, WENDY J GRAHAM, on behalf of The Lancet Maternal Survival Series steering group. Maternal mortality: who, when, where, and why? *Lancet*, 2006;368:1189-1200.
11. GILLON TE, PELS A, VON DADELSZEN P *et al*. Hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review of international clinical practice guidelines. *PLoS One*, 2014;9:e113715.
12. LIKERT RA. A technique for the development of attitude scales. *Educational and psychological measurement*, 1952;12:313-315.
13. MOUNIER-VEHIER C, AMAR J, BOIVIN JM *et al*. Hypertension and pregnancy. Expert consensus statement from the French Society of Hypertension, an affiliate of the French Society of Cardiology. *Presse Med*, 2016;45:682-699.

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

## Le dossier – Les hypertensions de la grossesse

# Hypertensions de la grossesse : définitions et classification

**RÉSUMÉ :** Une augmentation de la pression artérielle (PA) est fréquente au cours de la grossesse, en particulier au cours de la première grossesse. Il n’y a pas une hypertension au cours de la grossesse mais des “hypertensions”, de mécanismes et de conséquences différents pour la mère et le fœtus. Connaître le niveau de PA avant la grossesse est essentiel pour différencier les hypertensions chroniques préexistantes des hypertensions gestationnelles dont la physiopathologie dépend d’une anomalie de la perfusion utéro-placentaire. L’apparition d’une protéinurie définit la prééclampsie qui, dans ses formes sévères, témoigne d’une atteinte viscérale.

Il existe une grande différence en ce qui concerne la prévalence de l’hypertension artérielle (HTA) et de ses complications au cours de la grossesse entre les différentes régions du monde si bien que nous n’aborderons dans ce document que la problématique observée dans les pays développés.



**J.-P. FAUVEL**

Service de Néphrologie, Hypertension et Dialyse, Hôpital Édouard Herriot, Université Cl Bernard Lyon 1, LYON.

### Aspects épidémiologiques

La fréquence de l’hypertension artérielle au cours de la grossesse est estimée entre 6 et 10 % des grossesses aux États-Unis et en Europe [1] :

- une hypertension chronique préexistante est observée dans 1 à 5 % des grossesses ;
- une hypertension gestationnelle sans protéinurie apparaît dans 5 à 6 % des grossesses ;
- une prééclampsie se développe dans 1 à 4 % des grossesses, mais beaucoup plus fréquemment en présence de facteurs de risque. Le risque de récurrence d’une prééclampsie au cours des grossesses ultérieures est de 20 à 25 % [2].

L’hypertension artérielle au cours de la grossesse reste, par ses complications, la première cause de morbidité et mortalité maternelles [3, 4] et fœtales [3]. Dans une étude récente de population, la mortalité maternelle a été de 12/100 000 pour les femmes ayant eu une hypertension en comparaison à 2,8/100 000 si la PA était normale [3].

### Définitions

L’hypertension artérielle lors de la grossesse ou dans le *post-partum* immédiat (période couvrant les 6 semaines qui suivent l’accouchement) est définie comme suit (**tableau I**).

Définitions de l’HTA au cours de la grossesse	
HTA lors de la grossesse	PAS $\geq$ 140 mmHg ou PAD $\geq$ 90 mmHg
HTA légère à modérée	PAS = 140-159 mmHg ou PAD = 90-109 mmHg
HTA sévère	PAS $\geq$ 160 mmHg ou PAD $\geq$ 110 mmHg

**Tableau I :** HTA : hypertension artérielle. PAS : pression artérielle systolique. PAD : pression artérielle diastolique.

## Le dossier – Les hypertensions de la grossesse

Elle peut se présenter sous l'un des trois aspects suivants :

- **Hypertension artérielle chronique** (préexistante à la grossesse ou constatée avant la 20<sup>e</sup> SA). La survenue d'une protéinurie après la 20<sup>e</sup> SA, chez une femme ayant une HTA chronique, définit l'HTA chronique avec prééclampsie surajoutée.

- **Hypertension artérielle gestationnelle** sans élévation pathologique de la protéinurie (constatée après la 20<sup>e</sup> SA).

- **Prééclampsie** définie par une HTA (contrôlée ou non) associée à une protéinurie pathologique découverte après la 20<sup>e</sup> SA chez des femmes précédemment normotendues, non protéinuriques [2, 5]. La fréquence de la prééclampsie augmente chez les patientes à haut risque (hypertension chronique sévère, HTA gestationnelle, antécédent de prééclampsie, Doppler utérin pathologique, grossesse multiple, diabète insulino-dépendant) [6]. La prééclampsie est dite "précoce" lorsqu'elle survient avant 34 SA. Une prééclampsie peut survenir dans le *post-partum* immédiat.

Une recherche de protéinurie par bandelette ou recueil urinaire doit être réalisée au moins une fois par mois chez toute femme enceinte. Un résultat supérieur ou égal à 1+ à la bandelette nécessite une confirmation au laboratoire sur un échantillon matinal ou sur un recueil urinaire des 24 heures. Une protéinurie supérieure à 300 mg/24 h ou un ratio protéinurie/créatininurie  $\geq$  30 mg/mmol (ou  $\geq$  300 mg/g) sont pathologiques.

**La prééclampsie est sévère** [6] lorsqu'elle est associée à au moins l'un des critères suivants :

- Une HTA sévère.
- Une atteinte viscérale définie par au moins l'un des critères suivants :
  - une oligurie inférieure à 500 mL par 24 heures, ou une créatininémie supérieure à 135  $\mu$ mol/L, ou une protéinurie supérieure à 3 g par 24 heures ;
  - un œdème aigu du poumon ;
  - une douleur en barre épigastrique persistante ;
  - des signes neurologiques persistants (troubles visuels, céphalées, réflexes ostéo-tendineux vifs et polycinétiques, convulsions) ;
  - un hématome rétroplacentaire ;
  - un HELLP syndrome.

**Le HELLP syndrome** est une prééclampsie grave s'accompagnant d'une hémolyse intravasculaire et d'une cytolysé hépatique. Sa fréquence est d'environ 1 pour 100 000 grossesses aux États-Unis et en Europe [4].

**L'éclampsie** se caractérise par des crises convulsives tonico-cloniques. Elle survient habituellement au décours d'une grossesse compliquée de prééclampsie mais elle peut être inaugurale et précéder l'HTA et la prééclampsie. L'éclampsie est rare en Europe, avec une incidence de 1,5 à 3 pour 10 000 grossesses. L'incidence de la mortalité maternelle associée à une éclampsie est faible (0,4-1,4 %) dans les pays occidentaux, et même nulle en Finlande [7]. La mortalité périnatale, en

cas d'éclampsie, récemment rapportée à 6 pour 100 éclampsies en Finlande [7], reste très élevée, même dans les pays industrialisés bénéficiant de réanimations néonatales performantes [8].

### BIBLIOGRAPHIE

1. GILLON TE, PELS A, VON DADELSZEN P *et al.* Hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review of international clinical practice guidelines. *PLoS One*, 2014;9:e113715.
2. STEEGERS EA, VON DADELSZEN P, DUVEKOT J *et al.* Pre-eclampsia. *Lancet*, 2010; 376: 631-644.
3. THORNTON CE, DAHLEN HG, OGLE R *et al.* Birth outcomes and induction success in hypertensive women: A population based data linkage study (2000-2011). *Pregnancy Hypertens*, 2015;5:73.
4. MAGEE LA, PELS A, HELEWA M *et al.* SOGC Hypertension Guideline Committee. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can*, 2014;36:575-576.
5. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*, 2013;31:1925-1938.
6. SIBAI B, DEKKER G, KUPFERMINTZ M. Pre-eclampsia. *Lancet*, 2005;365:785-799.
7. JAATINEN N, EKHOLM E. Eclampsia in Finland; 2006 to 2010. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2016;95:787-792.
8. DOUGLAS KA, REDMAN CW. Eclampsia in the United Kingdom. *BMJ*, 1994; 309:1395-1400.

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

## Le dossier – Les hypertensions de la grossesse

# Comment mesurer la pression artérielle au cours de la grossesse ?

**RÉSUMÉ :** L'hypertension artérielle (HTA) est associée à de fortes morbidité et mortalité périnatales. Néanmoins, l'existence d'une HTA par effet "blouse blanche", de bon pronostic, est fréquente durant la grossesse et doit être éliminée avant de débiter un traitement médicamenteux dont le bénéfice est encore discuté en présence d'une HTA légère à modérée.

Bien évaluer le niveau tensionnel chez une femme enceinte hypertendue est donc très important. En consultation, il convient d'utiliser un appareil automatique huméral homologué. Pour confirmer le diagnostic d'HTA, surveiller la pression artérielle durant la grossesse et alerter l'obstétricien lorsque survient une HTA sévère et, enfin, pour adapter le traitement antihypertenseur, MAPA et automesure doivent être privilégiées. Si ces deux techniques peuvent être utilisées pour éliminer une HTA par effet blouse blanche, l'automesure, si possible avec télétransmission, doit être préférée après une formation préalable pour une surveillance prolongée d'une femme enceinte hypertendue.



**T. DENOLLE**  
Centre d'excellence en HTA,  
Hôpital Arthur Gardiner, DINARD.

Proposer une valeur seuil de pression artérielle (PA) pour définir une HTA au cours de la grossesse est arbitraire car le risque de complications est relié de façon continue au niveau de PA. Si les recommandations antérieures n'utilisaient que la diastolique pour définir une HTA préexistante, les définitions les plus récentes utilisent les niveaux de PA systolique et diastolique. Plusieurs techniques de mesure de la PA s'offrent au médecin : la mesure clinique (manuelle au sphygmomanomètre à mercure ou automatique) ou l'utilisation maintenant large des mesures en dehors du cabinet : mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) ou automesure.

### Comment mesurer la PA en consultation ?

#### 1. Avoir des conditions de mesure et d'interprétation correctes

La PA doit être mesurée au cabinet médical par les mêmes techniques que celles

utilisées chez la femme non enceinte :

- avant toute mesure de la PA, il est nécessaire d'observer un repos de 5 minutes ;
- en consultation, dans le cadre du diagnostic et du suivi d'une femme enceinte, la mesure de la PA doit être réalisée en position assise ou demi-assise, le bras dénudé, détendu et positionné à la hauteur du cœur. Classiquement, la PA était mesurée en décubitus latéral gauche mais cette pratique n'a jamais montré sa supériorité en termes pronostiques ;
- le brassard doit être adapté au morphotype de la patiente ;
- si la pression artérielle est systématiquement plus élevée dans un bras, le bras avec les valeurs plus élevées devra être utilisé pour toutes les mesures ultérieures de la pression artérielle.

#### 2. Tenir compte du terme de la grossesse

Physiologiquement, la pression artérielle diminue de 10 à 15 mmHg dans les 16 à 18 premières semaines de gros-

## I Le dossier – Les hypertensions de la grossesse

sesse et la pression artérielle est d'environ 100/60 mmHg à la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse. Elle augmente ensuite progressivement vers ses valeurs d'avant la grossesse, atteignant un plateau à partir de la 36<sup>e</sup> semaine. Il est donc indispensable de prendre en compte le terme de la grossesse pour interpréter les résultats de la pression artérielle [1]. La baisse physiologique de la pression artérielle existe aussi chez les femmes souffrant d'hypertension chronique. Ainsi, une hypertension chronique peut-elle être "masquée" dans la première moitié de la grossesse et n'apparaître qu'au cours du dernier trimestre, conduisant le clinicien à classer l'HTA comme gestationnelle.

### 3. Quelle technique de mesure utiliser ?

**>>> La mesure de la PA par méthode stéthacoustique** est difficile au cours de la grossesse. Au cours d'une grossesse normale, le débit cardiaque est augmenté si bien que les bruits de Korotkoff ne disparaissent que tardivement (phase V) et de nombreux auteurs ont proposé d'utiliser la phase IV (diminution des bruits) pour la détermination de la diastolique. En 2014, les Canadiens recommandent d'utiliser la phase V de Korotkoff pour déterminer la diastolique.

### >>> La mesure automatique de la pression artérielle lors de la grossesse

C'est la raison pour laquelle les recommandations récentes de la SFHTA/CNGOF [2] proposent d'utiliser un appareil électronique huméral homologué même en consultation.

#### • Disposer du matériel homologué

Jusqu'en août 2012, une liste des appareils homologués dans l'HTA de l'adulte était régulièrement mise à jour (liste sur le site de l'ANSM). Cependant, chez la femme enceinte, leur nombre est très restreint ([www.dablededucational.org](http://www.dablededucational.org)) et, malheureusement, beaucoup d'appareils non homologués dans la grossesse

sont encore régulièrement utilisés. Par ailleurs, beaucoup d'entre eux perdent leur validité lorsque survient une prééclampsie car il existe alors souvent une sous-estimation importante de la pression artérielle avec certains appareils. Enfin, il convient d'éviter l'utilisation des appareils au poignet même homologués et de préférer les appareils huméraux car la valeur de PA des appareils au poignet est très dépendante de la position du poignet.

#### • Connaître les valeurs de référence en fonction de la technique utilisée

De plus, il faut interpréter les valeurs mesurées en fonction de la technique utilisée. L'hypertension artérielle lors de la grossesse ou dans le *post-partum* immédiat (période couvrant les 6 semaines qui suivent l'accouchement) est définie en mesure clinique par une pression artérielle  $\geq 140/90$  mmHg. En revanche, pour les mesures effectuées en dehors de la consultation, il faut interpréter les valeurs mesurées en fonction de la tech-

nique utilisée. Pour la MAPA, la moyenne diurne est utilisée. Pour l'automesure, il est recommandé d'utiliser la "règle des 3" (3 mesures à 1 minute d'intervalle matin et soir pendant 3 jours de suite) et de réaliser la moyenne des 18 mesures ainsi effectuées. Les valeurs de référence chez la femme enceinte sont beaucoup plus basses en MAPA (**tableau I**) [3-6] et en automesure (**tableau II**) [7] qu'avec la mesure clinique et même qu'en dehors de la grossesse avec ces techniques de mesure. Néanmoins, le seuil diagnostique pour définir l'HTA (pour l'automesure et la MAPA diurne dans la grossesse) dans la recommandation française comme dans les recommandations européennes [2, 8] est le même que dans la population générale (135/85 mmHg) afin d'éviter un surtraitement pouvant être délétère pour le fœtus.

#### • Choisir la technique de mesure en fonction de son indication

Si la mesure clinique (auscultatoire ou automatique) permet un dépistage

Terme (semaines de grossesse)	N	PAS	PAD
Halligan [6]			
9-16	98	131	84
18-24	98	131	81
26-32	98	134	84
33-40	94	137	88
Contard [3]			
12	48	127	82
24	48	127	83
36	48	131	88
Churchill [5]			
18	209	134	84
28	209	135	84
36	209	141	80
Brown [4]			
9-17	11	130	77
18-22	83	132	79
26-30	141	133	81
31-40	47	135	86

Tableau I : Valeurs supérieures de la normale pour la MAPA diurne (moyenne + 2 ET).

Terme	Automesure (moyenne + 2 ET)	Automesure (95 <sup>e</sup> percentile)
1 <sup>er</sup> trimestre	118/73	116/70
2 <sup>e</sup> trimestre	117/73	113/70
3 <sup>e</sup> trimestre	121/80	118/76

**Tableau II :** Valeurs supérieures de la normale pour l'automesure [7].

simple en consultation, elle ne permet pas d'éliminer un effet blouse blanche, particulièrement fréquent chez la femme enceinte, ni un suivi à distance. L'utilisation des méthodes de mesure en dehors du cabinet médical est alors recommandée.

La MAPA est simple mais son inconfort, en particulier durant la nuit, entraîne l'arrêt de l'enregistrement chez près de 15 % des patientes [9] et permet difficilement la répétition de cette technique pour surveiller au long cours une femme enceinte hypertendue. À l'inverse, il apparaît que l'automesure est parfaitement acceptée par la patiente même pour une surveillance de longue durée. Cependant, l'automesure, à l'inverse d'une surveillance en hospitalisation ou même sur 24 heures avec la MAPA, nécessite de ne revoir la femme enceinte que plusieurs jours plus tard en la laissant mesurer elle-même sa pression artérielle à domicile avec le risque de survenue d'une HTA sévère ou compliquée au cours de cette surveillance à domicile [10]. Ainsi, il apparaît qu'il est peut-être dangereux de laisser un appareil d'automesure à une femme enceinte hypertendue sans une équipe prête à la prendre en charge en cas d'aggravation et après une bonne formation préalable.

MAPA et automesure n'apportent pas les mêmes informations. Seule la MAPA permet d'obtenir le niveau tensionnel nocturne. Sa valeur a été corrélée avec le risque ultérieur de prééclampsie et inversement corrélée au poids de naissance [11], mais cette technique est rarement à disposition immédiate en service d'obstétrique.

À l'inverse, l'automesure, technique peu onéreuse et bien diffusée, permet une surveillance au long cours de la pression artérielle de la femme enceinte. Néanmoins, du fait du risque de survenue d'une HTA sévère en quelques jours, la télétransmission des résultats à l'équipe médicale apporte une sécurité certaine. Il est probable que cette technique, surtout associée à la télétransmission des résultats, puisse permettre d'éviter des consultations répétées et des hospitalisations chez ces femmes hypertendues pendant leur grossesse. Malheureusement, l'automesure avec télétransmission n'est encore une technique utilisée que par de rares centres en France. Cela nécessite des appareils adaptés à télétransmettre les résultats à un serveur qui possède un système d'alerte permanente afin d'avertir à tout moment l'équipe médicale en charge de la femme enceinte en cas d'apparition d'une HTA sévère. Certains appareils ont même été couplés à un contrôle de la protéinurie.

#### 4. Quelles indications pour ces techniques ambulatoires ?

Ces techniques peuvent être proposées dans plusieurs indications.

- Lors de la découverte d'une HTA au cours de la grossesse chez une femme habituellement normotendue afin d'éliminer une HTA par effet blouse blanche dont le pronostic est rassurant [10, 11], la MAPA ou l'automesure sont toutes les deux adaptées pour cette indication.
- Pour une surveillance prolongée chez une femme enceinte qui présente une HTA préexistante à la grossesse ou une

HTA gravidique légère à modérée ne nécessitant pas d'hospitalisation, l'automesure est particulièrement adaptée. Néanmoins, du fait du risque d'aggravation rapide, une surveillance quotidienne des résultats, si possible par télétransmission par l'équipe médicale, est nécessaire.

- Pour surveiller l'efficacité d'un traitement antihypertenseur d'autant qu'une baisse trop importante de la pression artérielle peut être préjudiciable pour le fœtus, les deux techniques peuvent être utilisées. La MAPA permet de mieux préciser l'efficacité du traitement sur tout le nyctémère. Quant à l'automesure, en particulier avec télétransmission, elle permet une surveillance prolongée plus facilement.

#### ■ Conclusion

Si la mesure clinique, en utilisant un appareil automatique huméral homologué dans la grossesse, permet un dépistage simple en consultation, elle ne permet pas d'éliminer un effet blouse blanche particulièrement fréquent chez la femme enceinte avant d'envisager un traitement médicamenteux dont l'efficacité n'a pas été clairement démontrée en présence d'une HTA légère à modérée lors de la grossesse. L'utilisation des mesures de la pression artérielle en dehors de la grossesse doit alors être conseillée. La MAPA permet d'éliminer rapidement une HTA par effet blouse blanche et d'apprécier la pression artérielle sur les 24 heures. L'automesure, à l'inverse de la MAPA, permet une surveillance de la femme jusqu'à son accouchement en la maintenant à domicile et en lui évitant une prise en charge médicale trop contraignante, ce qui est très apprécié par la patiente et sa famille... Néanmoins, un contact étroit entre la femme enceinte hypertendue à son domicile et le médecin est indispensable. L'automesure avec télétransmission représente certainement dans

## Le dossier – Les hypertensions de la grossesse

cette situation la technique d'avenir. Toutefois, la mesure de la pression artérielle ne constitue qu'un des paramètres utilisés par l'équipe médicale pour décider de la prise en charge la mieux adaptée à cette patiente à risque. Une étroite collaboration entre le médecin généraliste, l'équipe obstétricale et le cardiologue est donc indispensable, surtout si l'on décide de maintenir la femme enceinte hypertendue à domicile.

### BIBLIOGRAPHIE

1. MACDONALD-WALLIS C, SILVERWOOD RJ, FRASER A *et al.* Gestational-age-specific reference ranges for blood pressure in pregnancy: Findings from a prospective cohort. *J Hypertens*, 2015;33:96-105.
2. MOUNIER-VEHIER C, AMAR J, BOVIN JM *et al.* Hypertension et grossesse. Consensus d'experts de la Société Française d'Hypertension Artérielle, Filiale de la Société Française de Cardiologie. *Presse Med*, 2016;45:682-699.
3. CONTARD S, CHANUDET X, COISNE D *et al.* Ambulatory monitoring of blood pressure in normal pregnancy. *Am J Hypertens*, 1993;6:880-884.
4. BROWN MA, ROBINSON A, BOWYER L *et al.* Ambulatory blood pressure monitoring in pregnancy: What is normal? *Am J Obstet Gynecol*, 1998;178:836-842.
5. CHURCHILL D, BEEVERS DG. Differences between office and 24-hour ambulatory blood pressure measurement during pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1996;88:455-461.
6. HALLIGAN A, O'BRIEN E, O'MALLEY K *et al.* Twenty-four hour ambulatory blood pressure measurement in a primigravid population. *J Hypertens*, 1993;11:869-873.
7. DENOLLE T, DANIEL JC, CALVEZ C *et al.* Home blood pressure during normal pregnancy. *Am J Hypertens*, 2005;18:1178-1180.
8. PARATI G, STERGIU G, ASMAR R *et al.* ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens*, 2008;26:1505-1526.
9. WALKER SP, PERMEZEL MJ, BRENNER SP *et al.* Patient satisfaction with the SpaceLabs 90207 ambulatory blood pressure monitor in pregnancy. *Hypertens Pregnancy*, 2004;23:295-301.
10. DENOLLE T, WEBER JL, CALVEZ C *et al.* Diagnosis of white coat hypertension in pregnant women with teletransmitted home blood pressure. *Hypertens Pregnancy*, 2008;27:305-313.
11. EGUCHI K, OHMARU T, OHKUCHI A *et al.* Ambulatory BP monitoring and clinic BP in predicting small-for-gestational-age infants during pregnancy. *J Hum Hypertens*, 2016;30:62-67.

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

PP-RELI-FRA-0023 - Visa n°170166804982/PM003-VI © Pfizer PFE France. SAS au capital de 110 275 337 € - RCS Paris 807 902 770 - TVA FR 71 807 902 770 - 2325 avenue du Dr. Lannelongue F-75014 Paris, localitaire-gérant d'Hospira France

## Prévention cardiovasculaire secondaire

# RESITUNE®

Acide acétylsalicylique

## Un cœur à prendre

Comprimés gastro-résistants

75 mg
 100 mg

NOUVEAU

Pour demander un échantillon

[www.pfizerpro.fr/info-resitune](http://www.pfizerpro.fr/info-resitune)

Remboursement Séc. Soc. 65% - agréé Collect.

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

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

## Le dossier – Les hypertensions de la grossesse

# Quelles sont les spécificités de la prise en charge thérapeutique des hypertensions de la grossesse ?

**RÉSUMÉ :** L'hypertension artérielle de la grossesse dans ses différentes formes (hypertension pré-existante, hypertension gestationnelle et prééclampsie) est associée à une augmentation du risque maternel et de la grossesse. Le contrôle de l'hypertension artérielle diminue le risque maternel mais n'améliore pas le pronostic de la grossesse et pourrait, s'il est excessif, compromettre le développement du fœtus.

Le traitement antihypertenseur sera à proposer aux patientes à haut risque cardiovasculaire soit du fait du niveau de pression artérielle lui-même, soit du fait des comorbidités ou des facteurs de risque associés. L'objectif manométrique sera une pression artérielle systolique inférieure à 160 mmHg et une pression artérielle diastolique comprise entre 85 et 100 mmHg. Les molécules utilisables sont le labétalol, la nifédipine, la nicardipine et l'alpha-méthyl dopa. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les sartans, les inhibiteurs de la rénine et les antialdostérones sont contre-indiqués du fait des risques majeurs pour le fœtus.



**J. AMAR**  
Fédération de Cardiologie,  
CHU de TOULOUSE.

### Définitions

On distingue trois formes d'hypertension pendant la grossesse :

- l'hypertension artérielle (HTA) chronique définie par des PAS/PAD  $\geq$  140/90 mmHg avant la grossesse ou avant la 20<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée (SA), présente chez 1 à 5 % des femmes [1] ;
- l'hypertension artérielle gestationnelle définie par des PAS/PAD  $\geq$  140/90 mmHg survenant à partir de la 20<sup>e</sup> SA en l'absence de protéinurie : cette forme d'hypertension complique 5 à 6 % des grossesses [2] ;
- enfin, la prééclampsie définie par la coexistence d'une HTA et d'une pro-

téinurie après 20 SA chez des femmes précédemment non protéinuriques : elle concerne 1 à 4 % des grossesses [3].

### Bases épidémiologiques de la stratégie thérapeutique

#### 1. L'HTA sévère, un risque à court terme pour la mère

L'hypertension artérielle sévère avec sa conséquence potentielle, l'hypertension artérielle maligne, fait courir un risque à la patiente à court terme. À cet égard, une augmentation de 47 % de l'incidence des accidents vasculaires céré-

Cet article est issu du travail du Consensus d'experts de la Société Française d'Hypertension Artérielle (SFHTA), avec le partenariat du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). Ce consensus est téléchargeable à l'adresse suivante : [http://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2015/11/Recommandations\\_HTA\\_et\\_grossesse\\_dec\\_2015202.pdf](http://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2015/11/Recommandations_HTA_et_grossesse_dec_2015202.pdf).

## I Le dossier – Les hypertensions de la grossesse

braux dans la période de la grossesse et, de façon encore plus marquée, de 83 % dans la période du *post-partum* a été observée aux États-Unis au cours des 20 dernières années. En valeur absolue, cela représente une incidence passant respectivement, pour les périodes de 1994-1995 et 2006-2007 (durant lesquelles ont été réalisées les enquêtes), de 0,15 à 0,22/1 000 délivrances et de 0,12 à 0,22/1 000 délivrances. L'augmentation de la prévalence des antécédents cardiovasculaires ou de l'hypertension chez les patientes semble pouvoir expliquer cette tendance. De fait, cela suggère qu'un contrôle de l'hypertension artérielle chez les patientes à haut risque pourrait contenir, voire inverser, cette tendance.

### 2. Le contrôle de l'hypertension artérielle : pas de bénéfice sur le risque d'éclampsie

Les niveaux de preuve, notamment la revue de la littérature effectuée dans le cadre de la collaboration *Cochrane* [4], et plus récemment l'étude d'intervention CHIPS [5], démontrent que le traitement antihypertenseur ne réduit pas le risque d'éclampsie mais qu'il diminue de moitié le risque d'hypertension artérielle sévère. Les recommandations

de la Société Française d'Hypertension Artérielle reprennent ces niveaux de preuve en soulignant qu'il n'est pas possible d'exclure que cette réduction de l'incidence de l'HTA sévère associée au traitement se fasse au détriment de la croissance fœtale.

### 3. Objectifs thérapeutiques

Compte tenu des niveaux de preuve, dans toutes les formes d'hypertension artérielle de la grossesse, l'objectif de la prise en charge thérapeutique est en priorité de réduire le risque de complications cardiovasculaires chez la mère et ensuite de ne pas nuire au développement du fœtus.

### 4. Qui traiter ?

En accord avec ces objectifs thérapeutiques, la sélection des patientes à traiter a pour but d'identifier celles chez lesquelles l'absence de traitement antihypertenseur fait courir un risque pendant la période de la grossesse, soit du fait du niveau de pression artérielle, soit en raison du niveau de risque global. Par conséquent, le traitement antihypertenseur est à réserver aux patientes ayant une hypertension artérielle de haut degré

manométrique, c'est-à-dire supérieure ou égale à 160/110 mmHg en consultation, et aux patientes hypertendues en prévention secondaire ou cumulant les facteurs de risque (**fig. 1**).

### 5. Quels objectifs manométriques ?

On dispose, pour répondre à cette question, d'un essai randomisé de forte puissance : l'étude d'intervention CHIPS [5]. Celle-ci a comparé deux objectifs de PA diastolique chez des patientes enceintes hypertendues (hypertension préexistante ou hypertension gravidique), soit 85 mmHg et 100 mmHg avec, dans les deux groupes, une PA systolique cible inférieure à 160 mmHg. Le critère primaire était le pronostic de la grossesse et du nouveau-né. Il n'a pas été observé de différence significative tant sur le critère primaire que sur les critères secondaires "durs". L'essai avait une puissance de 80 % de chances de mettre en évidence une différence de 15 % sur le critère primaire. De fait, l'absence de bénéfice observé paraît interprétable. Il est très probable qu'un contrôle strict de l'hypertension artérielle n'améliore pas le pronostic de la grossesse. À cet égard, ces résultats sont cohérents avec les études de plus faible ampleur et les méta-

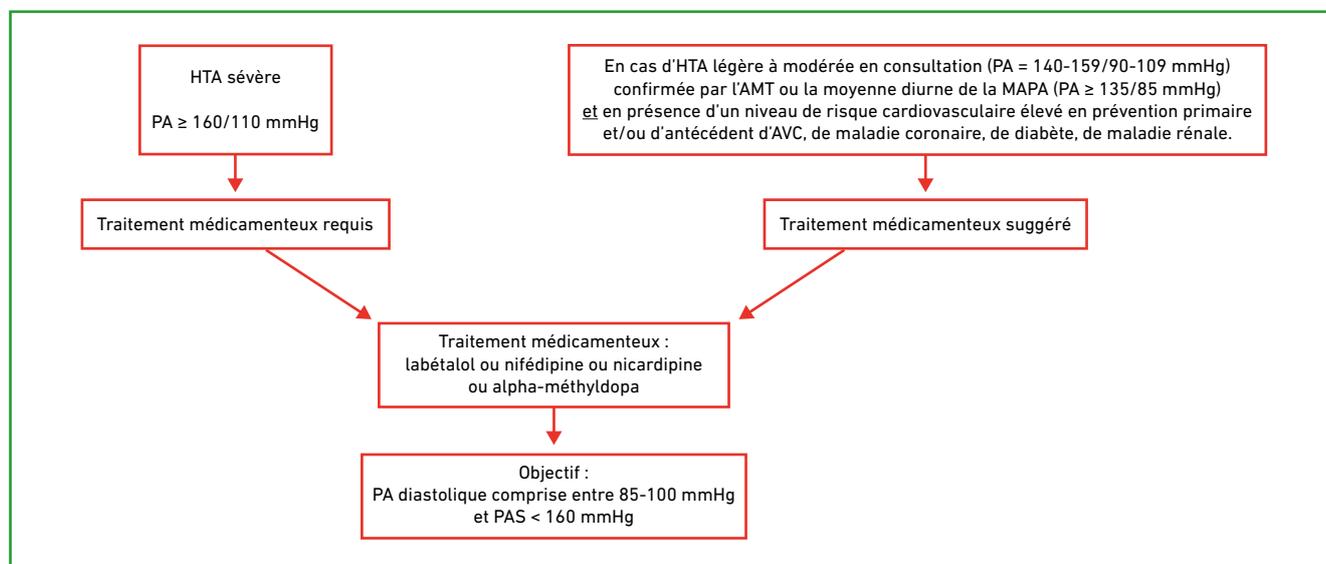


Fig. 1 : Prise en charge thérapeutique de l'HTA pendant la grossesse.

analyses publiées avant l'étude CHIPS. S'appuyant sur ces résultats, le consensus français propose comme objectif manométrique une PAS inférieure à 160 mmHg et une PA diastolique comprise entre 85 et 100 mmHg.

## ■ Comment y parvenir ?

### 1. Moyens non pharmacologiques

Le régime hyposodé, l'activité physique et la perte de poids n'ont pas démontré d'efficacité pour améliorer le pronostic maternel ou fœtal et ne sont donc pas à proposer [6].

### 2. Traitement pharmacologique de première intention

Seuls quatre médicaments sont à utiliser en première intention : le labétalol, la nifédipine, la nicardipine et l'alpha-méthylidopa [7]. Il faut insister ici sur le fait que ce sont des molécules qui sont proposées et qu'il ne faut pas étendre ces propositions à l'ensemble des classes auxquelles appartiennent ces molécules.

### 3. Traitement pharmacologique à éviter en règle générale (sauf avis spécialisé)

L'aténolol a été associé à une hypotrophie fœtale et ne doit pas être prescrit [8, 9]. Concernant les diurétiques, les thiazidiques sont à éviter compte tenu de leur action pharmacologique qui peut limiter l'expansion du volume plasmatique liée à la grossesse. À l'image des autres molécules antihypertensives, l'effet des diurétiques sur la prévention de l'éclampsie n'a pas été démontré [10] mais il n'a pas été non plus montré d'effet délétère [11]. De fait, les thiazidiques sont à considérer comme une indication de dernière ligne dans la prise en charge de l'hypertension de haut degré préexistante à la grossesse après évaluation spécialisée de l'hypertension artérielle et obstétricale.

### 4. Les traitements antihypertenseurs contre-indiqués en cours de grossesse

Les antialdostérones [12], compte tenu de l'effet tératogène décrit en modèle animal et des effets antiandrogènes, sont contre-indiqués. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II et les inhibiteurs de la rénine (aliskiren) sont à proscrire à tous les stades de la grossesse : ils sont fœtotoxiques et en particulier néphrotoxiques [19]. Ils sont associés à un risque de mort *in utero* ou d'insuffisance rénale du nouveau-né irréversible. Ils sont aussi responsables de malformations par hypoplasie des os de la voûte du crâne. Ces effets délétères ont été notés en particulier lorsque ces molécules sont administrées au cours des deux derniers trimestres de la grossesse [13]. Une étude rapportée en 2006 [14] avait observé une augmentation du risque de malformation cardiaque de l'enfant en association avec une exposition au 1<sup>er</sup> trimestre mais ce résultat n'a pas été répliqué.

### 5. Après l'accouchement

La sélection des molécules se fait en fonction de leur passage dans le lait maternel afin de minimiser l'impact sur le nouveau-né. Lors de l'allaitement, le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) [7] autorise l'utilisation des molécules suivantes : labétalol, propranolol, nifédipine, nicardipine, méthylidopa, bédazépril, énalapril, captopril, quinapril (sauf si l'enfant allaité est prématuré ou s'il a une insuffisance rénale).

## BIBLIOGRAPHIE

1. SIBAI BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2002;100:369-377.
2. SHAH DM. Preeclampsia: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2007;16:213-220.
3. ATHUKORALA C, RUMBOLD AR, WILLSON KJ *et al.* The risk of adverse pregnancy out-

comes in women who are overweight or obese. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2010;10:56.

4. ABALOS E, DULEY L, STEYN DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy (Review). The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd, 2014.
5. MAGEE LA, VON DADELSZEN P, REY E *et al.* Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med*, 2015;372:407-417.
6. MEHER S, DULEY L. Exercise or other physical activity for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006;(2):CD005942.
7. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes : <http://lecrat.fr/>
8. EASTERLING TR, BRATENG D, SCHMUCKER B *et al.* Prevention of preeclampsia: a randomized trial of atenolol in hyperdynamic patients before onset of hypertension. *Obstet Gynecol*, 1999;93:725-733.
9. EASTERLING TR, CARR DB, BRATENG D *et al.* Treatment of hypertension in pregnancy: effect of atenolol on maternal disease, preterm delivery, and fetal growth. *Obstet Gynecol*, 2001;98:427-433.
10. CHURCHILL D, BEEVERS GD, MEHER S *et al.* Diuretics for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007;(1):CD004451.
11. COLLINS R, YUSUF S, PETO R. Overview of randomised trials of diuretics in pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1985;290:17-23.
12. MIRSHAHI M, AYANI E, NICOLAS C *et al.* The blockade of mineralocorticoid hormone signaling provokes dramatic teratogenesis in cultured rat embryos. *Int J Toxicol*, 2002;21:191-199.
13. From the Centers for Disease Control and Prevention. Postmarketing surveillance for angiotensin-converting enzyme inhibitor use during the first trimester of pregnancy--United States, Canada, and Israel, 1987-1995. *JAMA*, 1997;277:1193-1194.
14. COOPER WO, HERNANDEZ-DIAZ S, ARBOGAST PG *et al.* Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med*, 2006;354:2443-2451.

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

## ■ Le dossier – Les hypertensions de la grossesse

# Le post-partum. Allaitement, contraception et traitements antihypertenseurs : ce que le cardiologue doit savoir

**RÉSUMÉ :** Dans le contexte des désordres hypertensifs de la grossesse, la période du *post-partum* doit être extrêmement surveillée. En effet, plusieurs spécificités, propres à cette période, doivent tenir compte des chiffres de la pression artérielle. Ainsi, la présence ou non d'un allaitement rendra l'utilisation de certains traitements antihypertenseurs très prudente.

Par ailleurs, la prise en charge contraceptive doit être adaptée et dépendra de la stabilisation ou non de la pression artérielle en *post-partum* immédiat et plus tardif. Les contraceptions mécaniques et/ou progestatives seront les plus couramment utilisées. Enfin, cette période permet d'insister sur le nécessaire suivi à long terme de ces femmes sur le plan cardiovasculaire.



**G. PLU-BUREAU**  
Unité de Gynécologie médicale,  
Hôpital Port-Royal, PARIS.

Le *post-partum* est une période de grands bouleversements comportant des particularités propres à chaque femme. Ainsi, la prise en charge en *post-partum* des femmes ayant souffert de désordres hypertensifs pendant la grossesse doit prendre en compte certaines spécificités à la fois pour la bonne gestion de l'allaitement, s'il est souhaité, et pour l'optimisation de la stratégie contraceptive. À l'aide des données récentes de la littérature, ces deux spécificités seront replacées dans le contexte des désordres hypertensifs de la grossesse en mettant en lumière les aspects importants pour la pratique clinique courante.

Dans ce contexte, la prise en charge doit être particulièrement adaptée, notamment les traitements antihypertenseurs qui doivent être compatibles avec un éventuel souhait d'allaitement. Par ailleurs, le délai d'introduction et le choix

d'une contraception compatible avec ces désordres hypertensifs seront discutés.

### ■ Allaitement

Les molécules antihypertensives compatibles avec l'allaitement doivent être connues des prescripteurs. L'impact des molécules doit être nul ou modéré sur la santé de l'enfant. Les conséquences de l'allaitement sur la santé de la mère à court et moyen terme doivent aussi être discutées. Par ailleurs, si l'allaitement artificiel est préféré, certains traitements inhibiteurs de la lactation, et notamment la bromocriptine, sont formellement contre-indiqués dans ce contexte.

#### 1. Les traitements antihypertenseurs compatibles avec l'allaitement

En France, la veille de l'ensemble de la littérature concernant les traitements

Classe thérapeutique	Molécules	Quantité ingérée par l'enfant
Bêta-bloquant	Propranolol, labétalol	1 % (dose maternelle)
Inhibiteur calcique	Nifédipine, nicardipine	
Antihypertenseur central	Alpha-méthyl-dopa	
Inhibiteur de l'enzyme de conversion	Captopril, énalapril, bédazépril, quinapril	Risque d'accumulation si enfant prématuré ou insuffisance rénale

**Tableau I :** Les différents traitements antihypertenseurs compatibles avec l'allaitement.

antihypertenseurs qui peuvent être utilisés pendant l'allaitement est effectuée par le Centre de référence sur les agents tératogènes [1]. Les résultats des études et les recommandations sont facilement consultables sur le site internet de ce centre ([www.lecrat.fr](http://www.lecrat.fr)). Le **tableau I** résume les molécules compatibles dans ce contexte.

Les classes thérapeutiques suivantes sont contre-indiquées : les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans), les diurétiques et les dérivés de la spironolactone.

## 2. Allaitement et pression artérielle

L'effet de l'allaitement sur la pression artérielle a été analysé récemment chez des femmes ayant eu un désordre hypertensif de la grossesse. Ainsi, l'étude très récente de Countouris *et al.* analyse l'impact de l'allaitement sur les chiffres de la pression artérielle en *post-partum* (en moyenne 8 mois après l'accouchement) en fonction de l'existence ou non de désordres hypertensifs pendant la grossesse [2]. Pour les femmes ayant eu une hypertension gravidique, l'allaitement prolongé semble avoir un effet bénéfique. Ces résultats nécessitent cependant d'être confirmés.

Par ailleurs, le maintien ou la modification, pendant la période de l'allaitement, d'un traitement antihypertenseur doit tenir compte :

- de l'efficacité et de la tolérance du traitement antihypertenseur suivi pendant la grossesse ;

- de l'existence d'un traitement antihypertenseur préalable à la grossesse, de son efficacité et de sa tolérance ;
- de l'indication préférentielle de certaines classes thérapeutiques (notamment les IEC) ;
- de la durée limitée dans le temps de la période de l'allaitement.

Enfin, sachant que la période du *post-partum* chez une femme ayant présenté des désordres hypertensifs pendant la grossesse coïncide avec une période d'instabilité tensionnelle, il importe de surveiller fréquemment le niveau tensionnel pendant l'allaitement, notamment chez les patientes normotendues avant la grossesse, afin de réduire autant que nécessaire (voire d'arrêter) le traitement antihypertenseur ; ou encore, plus rarement, de devoir augmenter le traitement antihypertenseur.

## ■ Contraception

Différents types de contraceptions, à la fois hormonales et non hormonales, sont disponibles. Parmi les contraceptions hormonales, il faut distinguer les contraceptions combinées (associant une molécule d'estrogène et une molécule de progestatif) et les contraceptions progestatives. Les dispositifs intra-utérins (ou stérilets) existent sous différentes formes. Soit ils sont au cuivre (non hormonal), soit ils délivrent de faibles doses de progestatifs (lévonorgestrel).

La contraception de la période du *post-partum* immédiat fait appel à des méthodes particulières. En effet, le

risque de maladie thromboembolique veineuse (MVTE) est majoré dans la période du *post-partum* immédiat. L'incidence des MVTE est estimée entre 0,5 et 3/1 000 grossesses, ce qui correspond à une augmentation de 4 à 10 fois par rapport à l'incidence rencontrée dans une population appariée non enceinte [3]. Ce risque est significativement augmenté jusqu'à 6 semaines, voire 12 semaines pour deux études récemment publiées.

Le choix de la contraception à utiliser en *post-partum* a fait l'objet de recommandations du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) en décembre 2015 [4, 5]. Pour l'ensemble des femmes, la contraception estroprogestative est contre-indiquée en raison de l'augmentation du risque de thrombose veineuse. Ce risque est dû à la fois à la situation propre du *post-partum* et à l'impact de la contraception combinée. En effet, la contraception combinée modifie les paramètres de la coagulation quelle que soit la voie d'administration (orale, transdermique, vaginale) [6], augmentant significativement le risque de thrombose veineuse [7].

Le risque de thrombose artérielle en *post-partum* est aussi augmenté mais le niveau de risque est beaucoup plus faible [8]. Ce risque artériel est néanmoins 2 fois plus important chez les femmes ayant eu une hypertension artérielle (HTA) pendant la grossesse comparativement aux femmes normotendues [9]. La contraception combinée augmente également le risque d'accident artériel [10]. Les contraceptions progestatives semblent neutres à la fois sur le risque veineux (sauf pour l'acétate de méthoxyprogestérone qui multiplie par 3 ce risque) et artériel [7].

Sur le plan tensionnel, la contraception combinée élève de façon quasi constante les chiffres tensionnels mais n'entraînerait une HTA authentique que chez 5 % des femmes initialement normotendues [11]. Ainsi, le risque relatif de développer

## Le dossier – Les hypertensions de la grossesse

une HTA après le début de l'utilisation d'une contraception combinée est de 1,5 à 3 selon les études. La plupart des études concernaient cependant les pilules de 1<sup>re</sup> génération comportant souvent 50 µg d'éthinylestradiol, voire plus. Il n'existe que peu de données concernant les pilules plus faiblement dosées en estrogènes et les voies d'administration non orales. Cependant, le mécanisme physiopathologique à l'origine des altérations tensionnelles est vraisemblablement le même pour les plus faibles dosages et les voies extra-digestives [12]. En cas d'HTA non contrôlée, l'impact des stéroïdes, même à petites doses, est mal évalué. Dans ce contexte, seules les contraceptions microprogestatives sont autorisées et restent la contraception la plus utilisée en *post-partum* immédiat. En effet, ce type de contraception n'est pas associé à des modifications significatives sur le plan métabolique et vasculaire.

Les stratégies contraceptives à distance de l'accouchement (plus de 6 semaines) dépendent de la normalisation de la pression artérielle (avec ou sans traitement).

- Si la pression artérielle est normalisée sans traitement, toutes les contraceptions hormonales ou non hormonales sont autorisées.

- Si la pression artérielle reste élevée, seules les contraceptions mécaniques ou progestatives seules (en dehors de l'acétate de médroxyprogestérone) sont autorisées. Les contraceptions estroprogestatives sont contre-indiquées.

- Enfin, si la pression artérielle est bien contrôlée avec un traitement et que la patiente n'a pas d'autres facteurs de risque vasculaire, les recommandations ne sont pas consensuelles. Selon les recommandations américaines (basées sur l'OMS), une HTA contrôlée

ou une élévation modérée de la pression artérielle (140-159/90-99 mmHg) devraient contre-indiquer toutes les contraceptions combinées, les risques dépassant alors les bénéfices d'une telle contraception. Une HTA même traitée et bien contrôlée impose donc une extrême vigilance et doit faire préférer une contraception sans estrogènes quels qu'en soient la molécule, le dosage et la voie d'administration [4, 13].

Les contraceptions non hormonales bénéficient d'une place privilégiée en cas d'HTA avérée ou suspectée. DIU au cuivre, préservatif, spermicides ou toute autre méthode barrière sont autant de choix contraceptifs à utiliser dans le respect de leurs contre-indications et efficacité respectives.

### Conclusion

Toutes les femmes ayant présenté des désordres hypertensifs de la grossesse doivent bénéficier d'une surveillance de leur pression artérielle afin d'adapter leur traitement hypertenseur. Le choix du traitement hypertenseur après l'accouchement doit tenir compte d'un éventuel allaitement. Enfin, une contraception adaptée doit être proposée afin de préparer de façon optimale une éventuelle future grossesse.

### BIBLIOGRAPHIE

1. Centre de référence sur les agents tératogènes : [www.lecrat.fr](http://www.lecrat.fr)
2. COUNTOURIS ME, SCHWARZ EB, ROSSITER BC *et al.* Effects of lactation on postpartum blood pressure among women with gestational hypertension and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 2016;215/241.e1-8.
3. MENG K, HU X, PENG X *et al.* Incidence of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: a system-

atic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015;28:245-253.

4. SÉNAT MV, SENTILHES L, BATTUT A *et al.* Post-partum: Guidelines for clinical practice--Short text. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2015;44:1157-1166.
5. RACCAH-TEBEKA B, PLU-BUREAU G. Post-partum contraception: Guidelines for clinical practice. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* (Paris), 2015 ;44:1127-1134.
6. RAPS M, HELMERHORST FM, FLEISCHER K *et al.* The effect of different hormonal contraceptives on plasma levels of free protein S and free TFPI. *Thromb Haemost*, 2013;109:606-613.
7. PLU-BUREAU G, MAITROT-MANTELET L, HUGON-RODIN J *et al.* Hormonal contraceptives and venous thromboembolism: an epidemiological update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2013;27:25-34.
8. SALONEN H, LICHTENSTEIN P, BELLOCCO *et al.* Increased risks of circulatory diseases in Late Pregnancy and Puerperium. *Epidemiology*, 2001;12:456-460.
9. WANG IK, CHANG SN, LIAO CC *et al.* Hypertensive disorders in pregnancy and preterm delivery and subsequent stroke in Asian women: a retrospective cohort study. *Stroke*, 2011;42:716-721.
10. PLU-BUREAU G, HUGON-RODIN J, MAITROT-MANTELET L *et al.* Hormonal contraceptives and arterial disease: an epidemiological update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2013;27:35-45.
11. LUBIANCA JN, MOREIRA LB, GUS M *et al.* Stopping oral contraceptives an effective blood pressure-lowering intervention in women with hypertension. *J Hum Hypertens*, 2005;19:451-455.
12. CURTIS KM, MOHLLAJEE AP, MARTINS SL *et al.* Combined oral contraceptive use among women with hypertension: a systematic review. *Contraception*, 2006;73:179-188
13. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5<sup>th</sup> ed. Geneva, 2015.

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

## Le dossier – Les hypertensions de la grossesse

# HTA de la grossesse et devenir à long terme : un risque résiduel à ne pas négliger !

**RÉSUMÉ :** La prééclampsie (PE), pathologie vasculaire spécifique de la grossesse, est aussi un facteur de risque émergent d'hypertension artérielle (HTA) chronique, d'accidents cardio-cérébro-vasculaires [1, 2], d'insuffisance rénale chronique [3] et de mortalité cardio-cérébro-vasculaire [4]. Les maladies cardio-cérébro-vasculaires sont en progression constante en Europe chez les femmes et sont même devenues leur première cause de mortalité [5]. La dysfonction endothéliale et le syndrome métabolique de la PE auraient un impact négatif sur la transition métabolique et vasculaire de la ménopause [6].

Récemment, plusieurs sociétés savantes ont considéré les HTA de la grossesse comme des situations à risque spécifiques de la femme. Paradoxalement, l'information de ces femmes à risque reste insuffisante par méconnaissance et par manque de sensibilisation des professionnels de santé [6-9]. L'éducation de ces femmes est aujourd'hui un enjeu majeur de prévention, en développant des consultations d'information et d'annonce au décours de l'accouchement, en les incitant à optimiser leur hygiène de vie. Un suivi coordonné impliquant aussi le pharmacien, les plannings familiaux et la médecine du travail doit leur être proposé [6-8, 10, 11]. La mise en place de parcours de soins structurés, selon le référentiel de la Haute Autorité de Santé ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)), répondrait à un tel objectif [12-15].



**C. MOUNIER-VEHIER, A.-L. MADIKA**  
Université de Lille, CHU de Lille,  
Service de Médecine vasculaire et HTA,  
Institut Cardio-Pulmonaire, LILLE.

Selon un rapport du *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* portant sur les différentes causes de décès en France, les maladies cardio-cérébro-vasculaires arrivent en tête chez les femmes : 1 femme sur 3 en décède chaque année [16]. Les hypertensions de la grossesse, fréquentes, identifient un sous-groupe de femmes à haut risque cardio-cérébro-vasculaire [1, 6-8, 10, 17, 18]. Pourtant, force est de constater que la prise en charge de ces femmes doit être améliorée [6, 8, 19, 20]. La gravité potentielle des HTA gravidiques, pour la mère et pour l'enfant, le risque de récurrence sur une grossesse ultérieure ainsi que le risque pour la mère de dévelop-

per à distance une HTA chronique ou une autre complication cardio-cérébro-vasculaire nous incitent à uniformiser nos pratiques professionnelles. Le lien entre PE et devenir vasculaire est très peu pris en compte dans le suivi à distance de ces femmes.

C'est dans cet objectif que la Société Française d'Hypertension Artérielle (SFHTA) et le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) viennent de publier un consensus de 22 recommandations (classées selon la méthode GRADE) pour aider les professionnels à améliorer la prise en charge des HTA de la grossesse

## Le dossier – Les hypertensions de la grossesse

(www.sfhta.eu) [21]. Les messages, simples et pratiques, concernent à la fois le diagnostic, les traitements, la prééclampsie et le *post-partum* avec des innovations comme le carnet de suivi, la consultation d'information et d'annonce après l'accouchement et la consultation préconceptionnelle. L'idée forte de ce consensus est d'accompagner les professionnels de santé dans le parcours de soins de la grossesse, tout en restant compréhensible pour le grand public. Cet article sera centré sur le devenir à long terme de ces femmes à risque.

### Prééclampsie et devenir à long terme : un risque résiduel évolutif

La grossesse est une situation physiologique de stress métabolique et vasculaire permettant la placentation et l'adaptation aux besoins métaboliques du fœtus. La prééclampsie est une pathologie propre à la femme due à un défaut de placentation, concernant 10-15 % des grossesses. À distance de l'accouchement, ces femmes gardent un risque résiduel significatif [1, 3] avec une surmortalité cardio-neuro-vasculaire [4]. Le risque relatif de développer une HTA est multiplié par 4, le risque de diabète et de syndrome métabolique par 3, le risque de coronaropathie et d'accident vasculaire cérébral par 2 (*tableau I*) [4]. Le risque résiduel et de décès cardio-neuro-vasculaire est d'autant plus important que la grossesse s'est compliquée d'accidents maternels et fœtaux ou encore que ceux-ci sont survenus précocement, avant 34 semaines d'aménorrhée (SA) [3, 11].

La récurrence des prééclampsies est aussi associée à un surrisque d'insuffisance rénale chronique [3]. La meilleure compréhension de la physiopathologie de la prééclampsie permet de sensibiliser les professionnels de santé à la prise en compte indispensable des antécédents obstétricaux pour optimiser la prévention à plus long terme de ces femmes [6, 8, 9, 11, 22].

La plupart des auteurs s'accordent sur l'hypothèse selon laquelle il y aurait un continuum du risque cardiovasculaire féminin, la dysfonction endothéliale et le syndrome métabolique étant de véritables traits d'union physiopathologiques entre la prééclampsie et la ménopause (*fig. 1*) [5, 10, 23-25]. Durant la grossesse normale, la femme présente un profil métabolique physiologique "pro-athérogène". Cet état se traduit par une hypercoagulabilité, une augmentation de l'activité inflammatoire, un débit cardiaque élevé puis, plus tardivement, par une insulino-résistance et une hyperlipidémie. Lors de chaque grossesse, la femme élèverait "physiologiquement" son risque vasculaire et

métabolique. Les femmes prééclamp-tiques auraient une réponse exacerbée avec un risque résiduel après l'accouchement restant supérieur à celui d'une femme normotendue. En cas de récurrence d'une PE, le risque résiduel serait, après chaque épisode, un peu plus élevé. Il y aurait une sorte de "mémoire additionnelle" du risque.

Selon D. Williams, la prééclampsie démasquerait des femmes ayant une susceptibilité cardiométabolique ou un terrain à risque préexistant méconnu [3]. La grossesse est parfois même la seule occasion pour certaines d'entre elles de se faire dépister et de bénéficier d'un suivi médical structuré. Suite

Risque pour la femme à distance de l'accouchement	Risque relatif
HTA chronique	× 3
Coronaropathie (infarctus fatal et non fatal)	× 2
Accident vasculaire cérébral	× 2
Maladie thromboembolique veineuse	× 2
Diabète de type 2	× 2 à 3
Syndrome métabolique	× 3
Insuffisance rénale chronique	× 2 à 3

Tableau I : La prééclampsie: un risque majoré à la ménopause, vasculaire, métabolique et rénal.

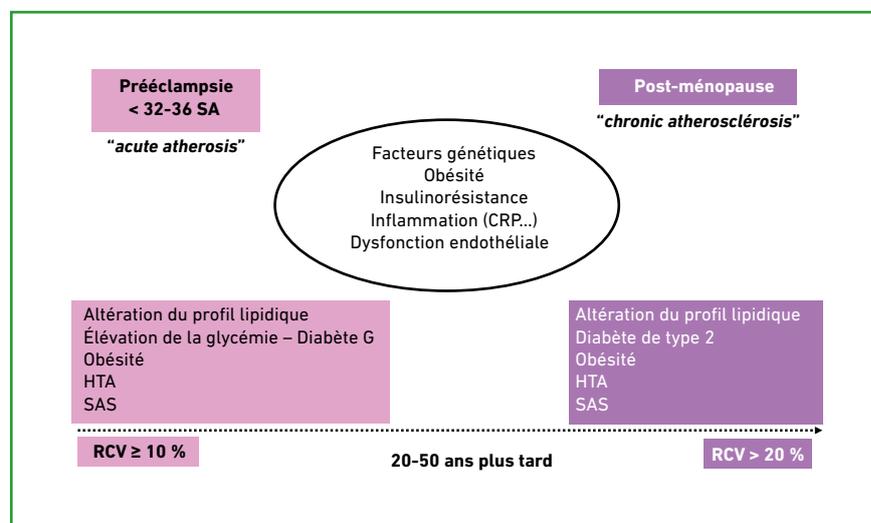


Fig. 1 : Lien physiopathologique entre la prééclampsie et la ménopause : le syndrome métabolique et vasculaire.

à ces travaux, les sociétés savantes ont publié des recommandations dédiées aux spécificités du risque cardio-neuro-vasculaire de la femme. Les HTA de la grossesse sont considérées comme des facteurs de risque émergents de la femme, la faisant appartenir à une catégorie à haut risque [6, 8, 22]. Pour toutes, les mesures d'hygiène de vie sont à initier le plus tôt possible : alimentation équilibrée, réduction du poids, arrêt du tabac, activité physique régulière, gestion du stress. Le contrôle des facteurs de risque traditionnels est un autre impératif pour une prévention efficace des accidents cardio-neuro-vasculaires.

### Le consensus français : des propositions innovantes

La SFHTA et le CNGOF proposent des actions concrètes pour optimiser le suivi après l'accouchement dans leurs recommandations 20 (grade C, classe 2) et 21 (grade B, Classe1). Il faut souligner [21] :

- la remise aux patientes, à la sortie de la maternité, d'un courrier avec des explications sur la prééclampsie, les traitements en cours et les modalités de suivi tensionnel ;
- la "consultation d'information et d'annonce" dans les 2 mois du *post-partum* : son objectif est de permettre aux femmes de bien comprendre le lien entre l'HTA de la grossesse et le devenir à plus long terme ainsi que les enjeux d'un suivi coordonné ;
- la réalisation d'un bilan à la recherche d'une cause curable d'HTA, 4 à 6 mois après l'accouchement, à personnaliser en fonction du contexte clinique ;
- la préparation d'une nouvelle grossesse avec les objectifs suivants : contrôler les facteurs de risque de la prééclampsie, évaluer le contrôle de l'HTA, substituer les traitements tératogènes, différer une nouvelle grossesse si l'HTA n'est pas équilibrée, remettre un carnet de suivi spécifique "HTA et grossesse" ;
- l'optimisation du dépistage et du contrôle des facteurs de risque dans le suivi, en particulier lors la ménopause.

Les propositions du consensus français et des recommandations internationales sont légitimes car la prévention et la prise en charge de ces femmes à risque restent très insuffisantes [6, 8, 16]. Les professionnels de santé sont encore peu informés sur les spécificités féminines du risque cardio-neuro-vasculaire et les facteurs de risque émergents. La recherche des antécédents obstétricaux doit désormais faire partie de l'interrogatoire de toute femme à risque. L'éducation précoce des femmes est un autre enjeu majeur de santé publique [4, 6, 8, 10, 22].

### Le consensus français : fédérer et informer tous les professionnels de santé

Le consensus français a d'autres objectifs pratiques avec :

- la mise en place de parcours de soins multidisciplinaires dédiés avec le médecin généraliste comme coordinateur, pour remettre la femme dans un circuit de prévention, en s'appuyant sur les plannings familiaux et la médecine du travail pour les plus précaires ;
- l'information des gynécologues, des obstétriciens et des sages-femmes sur les modalités de dépistage des facteurs de risque aux trois phases clés : contraception, nouvelle grossesse, ménopause ;
- la poursuite de formations professionnelles multidisciplinaires sur les spécificités féminines du risque cardio-cérébro-vasculaire ;
- l'information et l'implication des pharmaciens.

### Conclusion

La grossesse est une opportunité unique de dépister des femmes à risque parfois en rupture de suivi médical. L'objectif du suivi à long terme est de prévenir ou de ralentir la "transition métabolique et vasculaire" de la ménopause, à l'origine d'une surmortalité cardio-neuro-vasculaire. Le lien entre hypertensions

de la grossesse et risque vasculaire de la ménopause est le syndrome vasculaire et métabolique, d'aggravation progressive en l'absence d'une optimisation de l'hygiène de vie [9, 11, 13]. La mise en place de parcours de soins dédiés devrait permettre de mieux coordonner le suivi de ces femmes tout en améliorant les pratiques professionnelles [14].

Les campagnes d'information de la Fédération Française de Cardiologie ("Préjugés et Casting") ainsi que son *Livre Blanc* sont d'autres outils pour agir concrètement sur la prévention cardiovasculaire des femmes ([www.fedecardio.org](http://www.fedecardio.org)).

### BIBLIOGRAPHIE

1. RAY JG, VERMEULEN MJ, SCHULL MJ *et al.* Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study. *Lancet*, 2005;366:1797-1803.
2. BROWN DW, DUEKER N, JAMIESON DJ *et al.* Preeclampsia and the risk of ischemic stroke among young women: results from the Stroke Prevention in Young Women Study. *Stroke*, 2006;37:1055-1059.
3. WILLIAMS D. Long-term complications of preeclampsia. *Semin Nephrol*, 2011;31:111-122.
4. MAGNUSSEN EB, VATTEN LJ, SMITH GD *et al.* Hypertensive disorders in pregnancy and subsequently measured cardiovascular risk factors. *Obstet Gynecol*, 2009;114:961-970.
5. MOSCA L, BENJAMIN EJ, BERRA K *et al.* Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011 update: a guideline from the american heart association. *Circulation*, 2011;123:1243-1262.
6. SILVA LM, COOLMAN M, STEEGERS EA *et al.* Low socioeconomic status is a risk factor for preeclampsia: the Generation R Study. *J Hypertens*, 2008;26:1200-1208.
7. European Society of Gynecology (ESG); Association for European Paediatric Cardiology (AEPIC); German Society for Gender Medicine (DGesGM), Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C *et al.* ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular

## Le dossier – Les hypertensions de la grossesse

- Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2011; 32:3147-3197.
8. BUSHNELL C, McCULLOUGH LD, AWAD IA *et al.* American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council for High Blood Pressure Research. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2014;45:1545-1588. Erratum in: *Stroke*, 2014;45:e214. *Stroke*, 2014;45:e95.
  9. BROWN MC, BEST KE, PEARCE MS *et al.* Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*, 2013;28:1-19.
  10. HASKAMP RE, ZEEMAN GG. Preeclampsia: at risk for remote cardiovascular disease. *Am J Med Sci*, 2007;334:291-295.
  11. NEWSTEAD J, VON DAELSZEN P, MAGEE LA. Preeclampsia and future cardiovascular risk. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2007;5:283-294.
  12. MANTEN GT, SIKKEMA MJ, VOORBIJ HA *et al.* Risk factors for cardiovascular disease in women with a history of pregnancy complicated by preeclampsia or intrauterine growth restriction. *Hypertens Pregnancy*, 2007;26:39-50.
  13. ADAMS T, YEH C, BENNETT-KUNZIER N *et al.* Long-term maternal morbidity and mortality associated with ischemic placental disease. *Semin Perinatol*, 2014;38:146-150.
  14. MOUNIER-VEHIER C, BOUDGHENE F, DELSART P *et al.* Cœur, artères et femmes, un circuit de soins dédié aux femmes à risque cardiovasculaire. *Ann Cardiol Angeiol*, 2014;63:192-196.
  15. États Généraux vers un Plan Cœur. Pour une stratégie nationale de prévention, de recherche, de prise en charge et d'accompagnement des personnes touchées ou menacées par une maladie cardiovasculaire, chapitre 1, "Les femmes, les grandes oubliées de la maladie cardiovasculaire". Téléchargeable sur [www.fedecardio.org](http://www.fedecardio.org).
  16. AOUBA A, EB M, REY G *et al.* Données sur la mortalité en France: principales causes de décès en 2008 et évolutions depuis 2000. *Bull Epidemiol Hebd*, 2011;22:249-255.
  17. SAVITZ DA, DANILACK VA, ENGEL SM *et al.* Descriptive epidemiology of chronic hypertension, gestational hypertension, and preeclampsia in New York State, 1995-2004. *Matern Child Health J*, 2014;18:829-838.
  18. LU J, ZHAO YY, QIAO J *et al.* A follow-up study of women with a history of severe preeclampsia: relationship between metabolic syndrome and preeclampsia. *Chin Med J (Engl)*, 2011;124:775-779.
  19. MAAS AH, VAN DER SCHOUW YT, REGITZ-ZAGROSEK V *et al.* Red alert for women's heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women. *Eur Heart J*, 2011; 32:1362-1368.
  20. COLLINS P, ROSANO G, CASEY C *et al.* Management of cardiovascular risk in the peri-menopausal woman: a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists. *Eur Heart J*, 2007;28:2028-2040.
  21. MOUNIER-VEHIER C, AMAR J, BOIVIN JM *et al.* Hypertension artérielle et grossesse. Consensus d'experts de la Société française d'hypertension artérielle, Filiale de la Société française de cardiologie. *Presse Med*, 2016;45:682-699.
  22. European Society of Gynecology (ESG); Association for European Paediatric Cardiology (AEPIC); German Society for Gender Medicine (DGesGM), Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C *et al.* ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2011;32:3147-3197.
  23. WILLIAMS D. Pregnancy: a stress test for life. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2003;15:465-471.
  24. AL-NASIRY S, GHOSSEIN-DOHA C, POLMAN S *et al.* Metabolic syndrome after pregnancies complicated by pre-eclampsia or small-for-gestational-age: a retrospective cohort. *BJOG*, 2015 Dec;122(13):1818-23.
  25. SATTAR N, GREER IA. Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening? *BMJ*, 2002;325:157-160.

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

## Le dossier – Les hypertensions de la grossesse

### EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

#### Hypertensions de la grossesse : définitions et classification

- Il n'y a pas une hypertension au cours de la grossesse mais des hypertensions, de mécanismes et de conséquences différents pour la mère et le fœtus.
- L'hypertension artérielle chronique (observée dans 1 à 5 % des grossesses) est définie par une PAS  $\geq$  140 mmHg ou une PAD  $\geq$  90 mmHg avant la grossesse ou avant la 20<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée (SA).
- L'hypertension artérielle gestationnelle (5 à 6 % des grossesses) est définie par une PAS  $\geq$  140 mmHg ou une PAD  $\geq$  90 mmHg survenant pendant ou après la 20<sup>e</sup> SA.
- La prééclampsie (1 à 4 % des grossesses) est l'apparition d'une HTA et d'une protéinurie après 20 SA. Une prééclampsie sévère s'accompagne de signes cliniques témoignant d'une souffrance viscérale.
- Le HELLP syndrome est une prééclampsie grave s'accompagnant d'une hémolyse intravasculaire et d'une cytolysé hépatique.
- L'éclampsie se caractérise par des crises convulsives tonico-cloniques.
- L'hypertension artérielle au cours de la grossesse, en particulier la prééclampsie, reste, par ses complications, la première cause de morbidité et mortalité maternelles.

#### Comment mesurer la pression artérielle au cours de la grossesse ?

- Il est recommandé de mesurer la pression artérielle en position assise, en milieu médical, après au moins 5 minutes de repos, en utilisant un appareil électronique huméral homologué de mesure de la pression artérielle.
- En cas d'HTA légère à modérée dépistée en consultation, l'HTA doit être confirmée par des mesures en dehors du cabinet médical afin d'éliminer un effet blouse blanche. Une PAS  $\geq$  135 mmHg ou une PAD  $\geq$  85 mmHg, en dehors du cabinet médical, est considérée comme pathologique.

#### Quelles sont les spécificités de la prise en charge thérapeutique des hypertensions de la grossesse ?

- Du fait du niveau de pression artérielle, des comorbidités ou des facteurs de risque associés, il est recommandé de proposer aux patientes hypertendues à haut risque un traitement antihypertenseur.
- Le contrôle de l'hypertension artérielle pendant la grossesse ne diminue pas le risque d'éclampsie.
- Les objectifs de pression artérielle à atteindre pendant la grossesse sont spécifiques de cet état : pression artérielle systolique inférieure à 160 mmHg et pression artérielle diastolique comprise entre 85-100 mmHg.
- Le labétalol, la nifédipine, la nicardipine et l'alpha-méthyl dopa sont utilisables pendant la grossesse. Cette recommandation concerne spécifiquement ces molécules et ne doit pas être étendue à l'ensemble des classes auxquelles elles appartiennent.
- Les IEC, les sartans, les inhibiteurs de la rénine et les antialdostérones sont contre-indiqués pendant la grossesse.

## Le dossier – Les hypertensions de la grossesse

### EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

#### Le post-partum. Allaitement, contraception et traitements antihypertenseurs : ce que le cardiologue doit savoir

- Les traitements hypertenseurs doivent être adaptés après l'accouchement en fonction d'un éventuel allaitement.
- La pression artérielle doit être régulièrement contrôlée afin d'adapter les traitements antihypertenseurs, voire de les arrêter.
- La contraception estroprogestative est contre-indiquée dans la période du *post-partum* immédiat en raison de l'augmentation du risque vasculaire.
- La contraception progestative ou les dispositifs intra-utérins constituent les méthodes contraceptives de référence dans le contexte des désordres hypertensifs de la grossesse.

#### HTA de la grossesse et devenir à long terme : un risque résiduel à ne pas négliger !

- La prééclampsie identifie un sous-groupe de femmes à risque.
- Des mécanismes physiopathologiques sont communs aux hypertensions de la grossesse et aux complications vasculaires de la ménopause avec le syndrome métabolique et la dysfonction endothéliale comme acteurs centraux.
- Des consultations d'information et d'annonce en *post-partum* immédiat, avec un suivi coordonné sur le long terme dans des parcours de soins dédiés "cœur-artères et femmes", sont à mettre en place avec le soutien logistique des centres d'excellence d'hypertension artérielle et des agences régionales de santé.

[www.realites-cardiologiques.com](http://www.realites-cardiologiques.com)



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

## I Revues générales

# Traitements percutanés : la fin des valves mécaniques ?

**RÉSUMÉ :** La diminution de l'utilisation des prothèses mécaniques au profit des bioprothèses observée au cours des dernières décennies a plusieurs explications.

La première est démographique, due à l'augmentation des pathologies valvulaires dégénératives du fait du vieillissement de la population.

La deuxième est liée aux progrès de la chirurgie et à l'amélioration de la durabilité des bioprothèses, incitant des patients de plus en plus jeunes à choisir ces dernières pour privilégier leur qualité de vie et éviter les complications du traitement anticoagulant au long cours, malgré la perspective d'une réintervention ultérieure.

La troisième est liée au développement des interventions valvulaires percutanées : les implantations "valve-in-valve" par cathéter sont déjà, et seront encore plus à l'avenir, une alternative privilégiée à la chirurgie pour le traitement des dégénérescences de bioprothèses.



**D. HIMBERT**  
CHU Bichat-Claude Bernard, PARIS.

**A**u cours des deux dernières décennies, l'utilisation des prothèses mécaniques a régulièrement diminué au profit de celle des bioprothèses. La première explication tient à l'évolution des valvulopathies, moins souvent rhumatismales et plus souvent dégénératives, atteignant des sujets de plus en plus âgés. La seconde est liée aux progrès technologiques récents, avec l'augmentation de la durabilité des bioprothèses et surtout les perspectives offertes par les implantations valvulaires percutanées, en particulier la possibilité d'implantations "valve dans valve".

### Les recommandations actuelles [1]

Elles donnent trois critères de décision principaux pour le choix entre prothèses mécaniques et biologiques.

- **La préférence du patient correctement informé :** c'est la première recommanda-

tion et la seule de classe I (niveau C). Cette préférence est probablement mieux prise en compte actuellement qu'il y a 10 ou 20 ans et explique en partie l'utilisation croissante des bioprothèses. En effet, les inconvénients des prothèses mécaniques liés à l'anticoagulation au long cours (restriction des activités physiques et professionnelles, des voyages, etc.) avec leur impact psychologique et plus globalement leur retentissement sur la qualité de vie poussent de plus en plus de patients à choisir une bioprothèse.

- **Le niveau de risque d'une future réopération :** une réopération estimée à haut risque doit favoriser le choix d'une prothèse mécanique (IIa, C). Les progrès chirurgicaux des dernières décennies ont diminué ce risque, ce qui explique, là encore, que de plus en plus de patients acceptent cette perspective et optent pour une bioprothèse.

- **L'âge des patients :** la zone frontière entre prothèses mécaniques et biopro-

## Revue générale

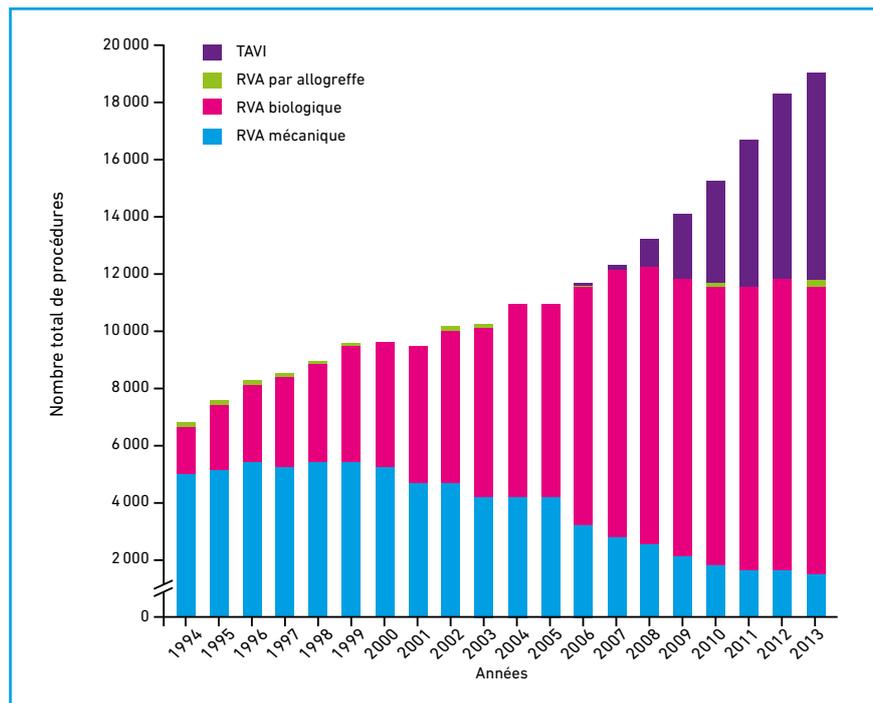


Fig. 1 : Évolution des remplacements valvulaires aortiques (RVA) isolés en Allemagne de 1994 à 2013. D'après [2].

thèses est de 60 à 65 ans en position aortique et de 65 à 70 ans en position mitrale (IIa, C). De plus en plus de patients sont opérés au-delà de ces âges et reçoivent donc des bioprothèses.

Tout cela explique que tous les registres nationaux et internationaux montrent, depuis la fin des années 1990, une diminution régulière de l'utilisation des prothèses mécaniques au profit des bioprothèses. Cette tendance s'est accentuée et accélérée depuis la diffusion du TAVI à partir de 2006/2007. Aujourd'hui, en Allemagne, les prothèses mécaniques représentent à peine 10 % des implantations, les 90 % restants se partageant entre prothèses biologiques chirurgicales et percutanées (fig. 1) [2].

### La littérature récente chez les sujets "jeunes" (50-69 ans)

Elle porte sur le seul débat encore utile puisque, chez les sujets plus âgés, l'utilisation des bioprothèses est devenue

indiscutable. Elle comporte essentiellement une étude prospective randomisée [3], une dizaine de comparaisons rétrospectives non randomisées, dont les quatre plus importantes sont les plus récentes, parues ces deux dernières

années dans le *JAMA* [4-6] et l'*European Heart Journal* [7], et des registres prospectifs avec des suivis prolongés de volumineuses cohortes, dont deux sont français, provenant des équipes de Rennes [8] et de Tours [9]. Toutes ces études aboutissent globalement aux mêmes conclusions.

● **L'espérance de vie à long terme est identique avec les prothèses mécaniques et les bioprothèses.** C'est vrai pour la survie globale après remplacement valvulaire aortique dans l'étude randomisée de Stassano et dans le registre de Chiang (fig. 2) [3, 5]. Dans le registre suédois de Glaser [7], la survie cardiovasculaire est identique avec les deux types de prothèses, mais la survie globale meilleure après une prothèse mécanique (fig. 3). Cette contradiction s'explique par le fait que l'appariement des patients comparés n'a pas permis de compenser entièrement le profil de risque plus sévère de ceux recevant une bioprothèse, responsable d'une mortalité non cardiovasculaire plus élevée que chez les patients éligibles pour une prothèse mécanique. Après un remplacement valvulaire mitral, la survie globale à 15 ans est identique pour les deux types de prothèses (fig. 4) [6].

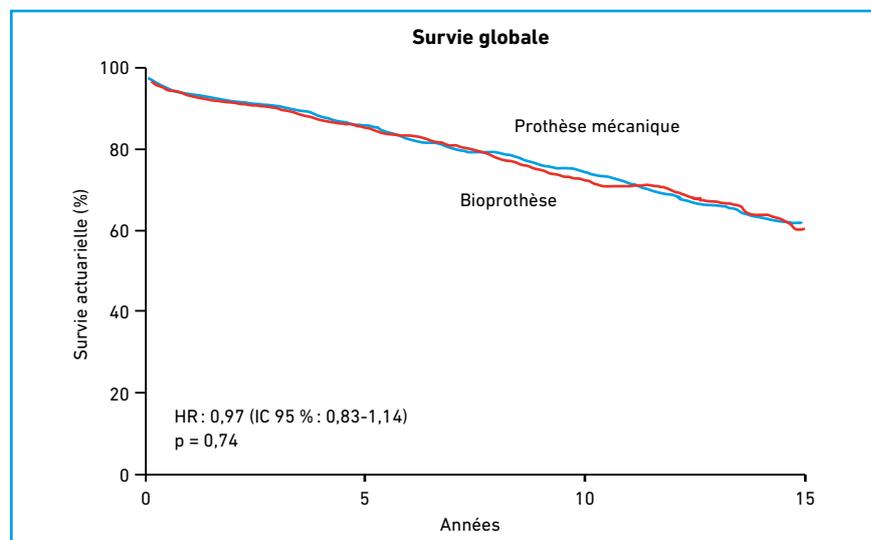


Fig. 2 : Survie à 15 ans après remplacement valvulaire aortique par prothèse mécanique ou bioprothèse chez des patients âgés de 50 à 69 ans. D'après [5].

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<sup>ÈRE</sup> 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



## Revue générale

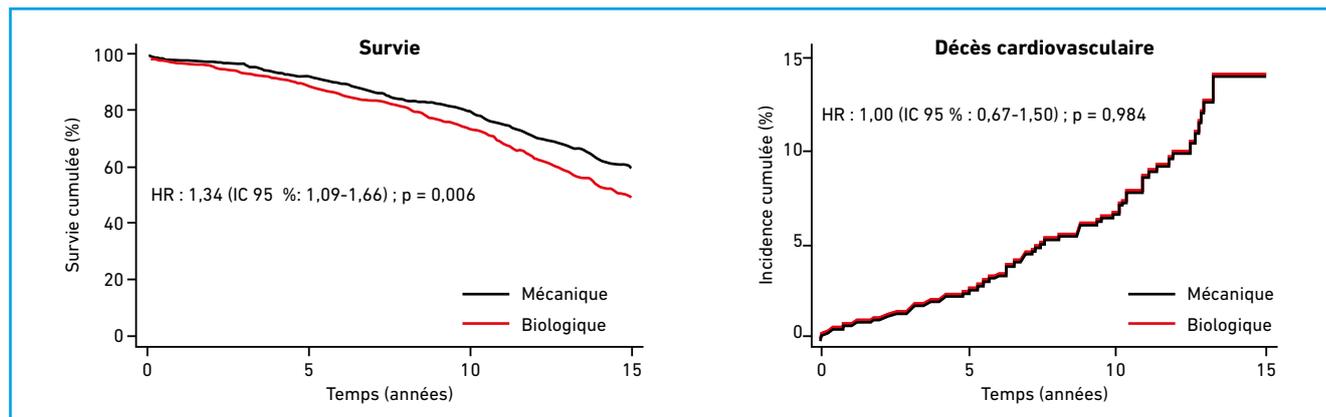


Fig. 3 : Registre suédois portant sur la survie à 15 ans après un remplacement valvulaire aortique par prothèse mécanique ou bioprothèse chez des patients âgés de 50 à 69 ans. D'après [7].

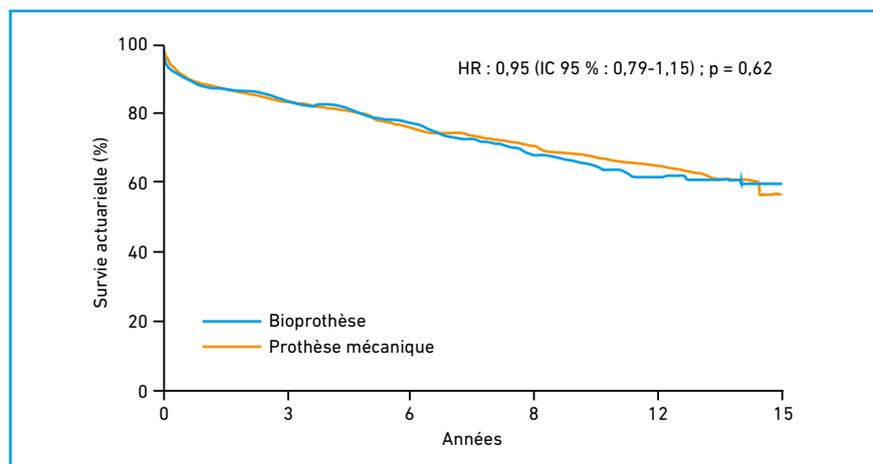


Fig. 4 : Survie à 15 ans après remplacement valvulaire mitral par prothèse mécanique ou bioprothèse chez des patients âgés de 50 à 69 ans. D'après [6].

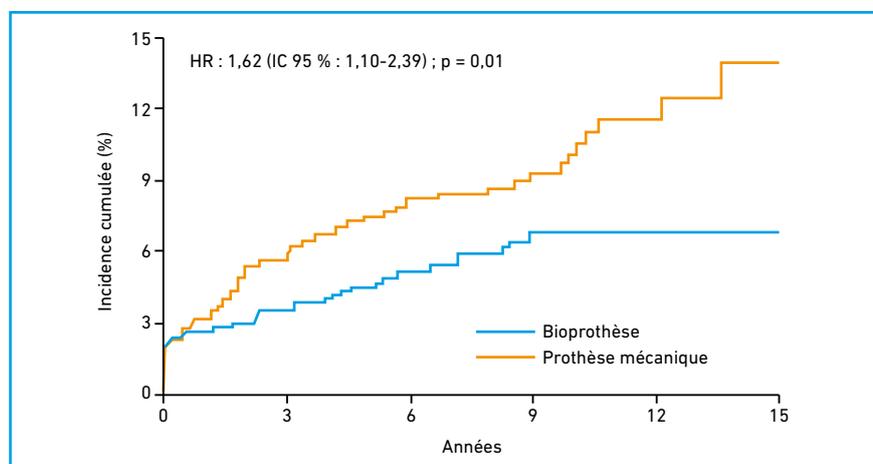


Fig. 5 : Risque d'accident vasculaire cérébral après remplacement valvulaire mitral par prothèse mécanique ou bioprothèse chez des patients âgés de 50 à 69 ans. D'après [6].

● **Le risque de réopération est plus important avec les bioprothèses et celui d'accident hémorragique grave avec les prothèses mécaniques.** C'est une constante dans toutes les études publiées. Les registres prospectifs comportant des suivis prolongés permettent de quantifier ce risque et de répondre de façon précise et concrète aux questions des patients. Par exemple, dans le registre de Ruggieri, après remplacement valvulaire aortique par une prothèse de Carpentier-Edwards, un patient opéré à l'âge de 50 ans a un risque de réopération à 20 ans de 45 % [8].

● **Le risque d'accident vasculaire cérébral est plus important avec les prothèses mécaniques qu'avec les bioprothèses en position mitrale (fig. 5).** Cette observation du registre de Chikwe est évidemment fondamentale à faire connaître aux patients et à prendre en compte dans le choix de la prothèse [6].

### L'apport des implantations valvulaires percutanées

Le développement du TAVI à partir de la fin des années 2000 est venu renforcer la tendance préexistante en faveur des bioprothèses. Il a permis à de nombreux patients à haut risque, auparavant récusés, d'être discutés en

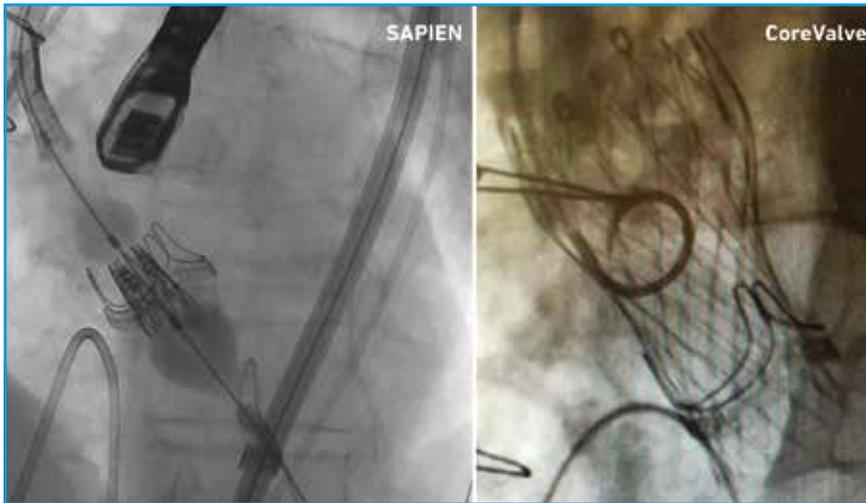


Fig. 6 : Implantation valvulaire aortique par cathéter “valve-in-valve”. À gauche : SAPIEN. À droite : CoreValve.

milieu hospitalier par une *heart team* et d’être traités par voie percutanée mais aussi, pour certains, chirurgicalement. Surtout, il est rapidement apparu que les patients âgés atteints de dégénérescence de leur bioprothèse aortique constituaient une niche clinique très intéressante pour le TAVI, les implantations par cathéter “valve-in-valve” leur permettant d’éviter une chirurgie redux à haut risque (fig. 6). Plus encore, la perspective de pouvoir remplacer une réopération chirurgicale par une simple intervention percutanée a incité à proposer les bioprothèses à des patients plus jeunes.

### 1. L’expérience actuelle

Les données concernant le “valve-in-valve” en position aortique sont encore jeunes et le recul faible, mais elles sont déjà solides. Plusieurs registres multicentriques nationaux et internationaux portant sur plus de 1 000 patients sont en cours, avec des résultats encourageants. Le registre PARTNER II Valve-in-Valve a inclus 200 patients à haut risque. Leur mortalité à 1 mois est de 4 % et à 1 an de 13 %, et se compare donc favorablement aux résultats du TAVI sur valves natives (fig. 7, gauche). On observe une courbe d’apprentissage avec une amé-

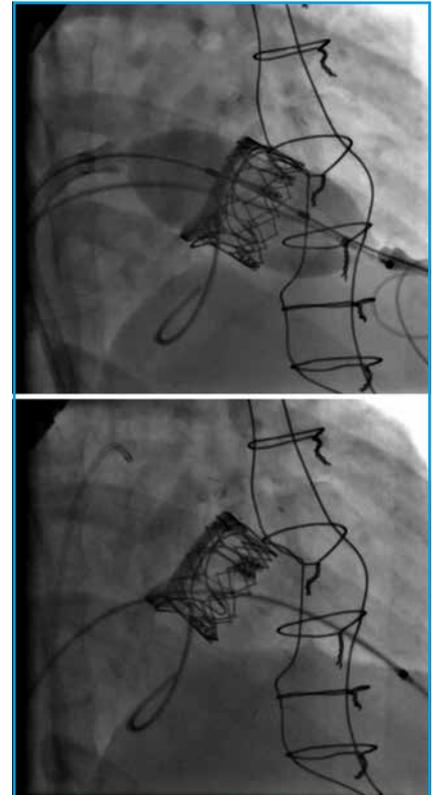


Fig. 8 : Implantation “valve-in-valve” mitrale par voie transseptale. En haut : déploiement de la prothèse SAPIEN. En bas : après implantation.

lioration des résultats obtenus chez les 100 derniers patients par rapport aux 100 premiers. Ce registre confirme que le “valve-in-valve” aortique offre une alternative thérapeutique favorable par

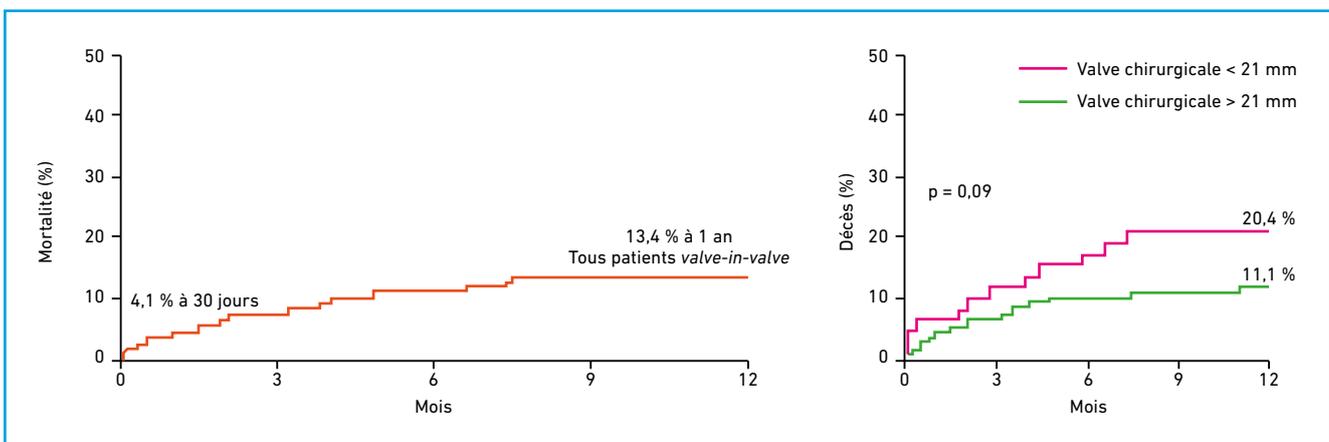
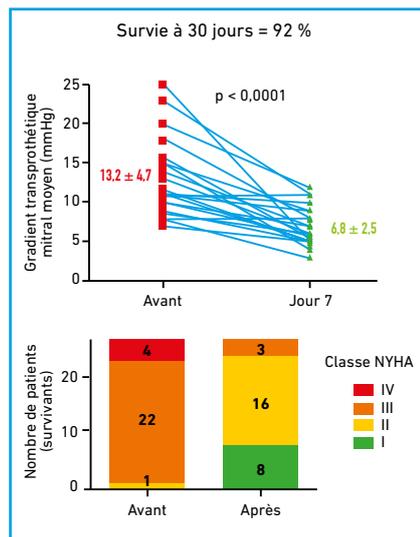


Fig. 7 : Registre PARTNER II Valve-In-Valve. À gauche : survie globale à 1 mois et 1 an après TAVI Valve-in-Valve. À droite : survie à 1 an en fonction du diamètre de la bioprothèse chirurgicale. D’après Dvir *et al.* TCT 2015, San Francisco.

## Revue générale



**Fig. 9 :** Résultats après implantation “valve-in-valve” mitrale par voie transseptale entre 2011 et 2015 à l’hôpital Bichat. **En haut :** résultats hémodynamiques. **En bas :** résultats fonctionnels. D’après Bouletti *et al.*, ESC 2015.

rapport à la chirurgie redux. Les données concernant le “valve-in-valve” en position mitrale sont moins nombreuses mais également encourageantes. La voie d’abord la plus souvent utilisée est la voie transapicale.

L’expérience de Bichat portant sur une quarantaine de patients traités par “valve-in-valve” mitral par voie transseptale depuis 2011 a été rapportée à l’ESC en 2015 (**fig. 8**). Tous ces patients étaient à très haut risque (EuroSCORE logistique : 30 % ; EuroSCORE II : 15 %), en classe III ou IV de la NYHA, certains en choc cardiogénique. La survie à 1 mois était de 92 %. La **figure 9** montre l’amélioration de l’hémodynamique, avec une diminution par deux du gradient transprothétique mitral, et de l’état fonctionnel des patients, 90 % d’entre eux restant en classe I ou II de la NYHA au dernier suivi. Les données portant maintenant sur 80 patients confirment ces résultats.

### 2. Les améliorations nécessaires

La facilité, le risque et les résultats des implantations “valve-in-valve” par voie

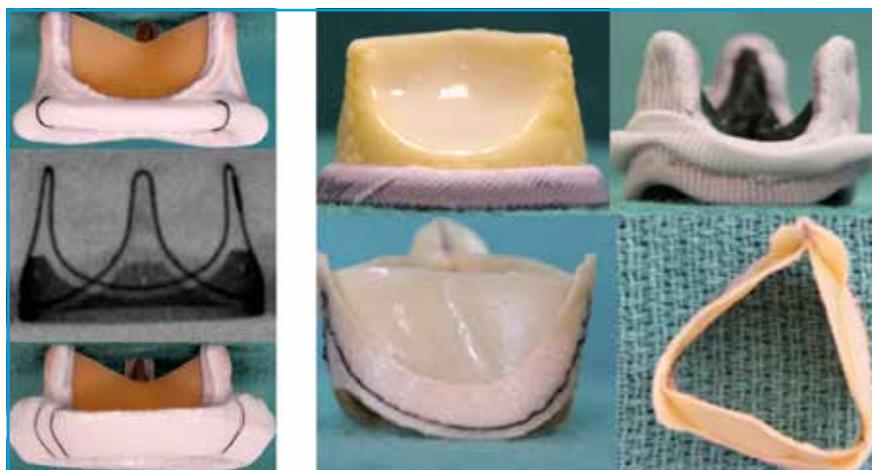
## POINTS FORTS

- Chez les sujets jeunes, la survie à long terme est identique après remplacement valvulaire par prothèse mécanique ou bioprothèse.
- Le risque de complication hémorragique grave est plus élevé chez les porteurs de prothèses mécaniques.
- Le risque d’accident vasculaire cérébral est plus élevé chez les porteurs de prothèses mécaniques en position mitrale.
- La qualité de vie est meilleure chez les porteurs de bioprothèses.
- Les implantations percutanées “valve-in-valve” sont une alternative bénéfique à la chirurgie redux pour les dégénérescences de bioprothèses chirurgicales.
- L’utilisation croissante des techniques percutanées, parallèle à la diminution de celle des prothèses mécaniques, permet d’offrir un traitement efficace à un plus grand nombre de patients souffrant de valvulopathies plus sévères.

percutanée dépendent en grande partie du type de bioprothèse chirurgicale en place. Certaines précautions systématiques doivent donc être prises lors de l’intervention chirurgicale initiale dans l’optique d’un futur “valve-in-valve”. Le première, simple, est de savoir choisir les “bonnes” bioprothèses, c’est-à-dire celles qui ont fait la preuve de leur durabilité et qui se prêteront facilement et sans risque à la future implantation.

Leurs principales caractéristiques sont :  
 – être entièrement radio-opaques (anneau et montants métalliques) ;  
 – avoir des feuillets péricardiques suturés à l’intérieur de ces montants ;  
 – avoir des feuillets courts, ne montant pas trop haut dans la racine de l’aorte.

Ces caractéristiques facilitent l’implantation et évitent le risque d’obstruction coronaire. À l’inverse, il faut donc éviter



**Fig. 10 :** Choix d’une bioprothèse chirurgicale dans l’optique d’un futur “valve-in-valve”. **À gauche :** bioprothèses à privilégier. **À droite :** bioprothèses à éviter.

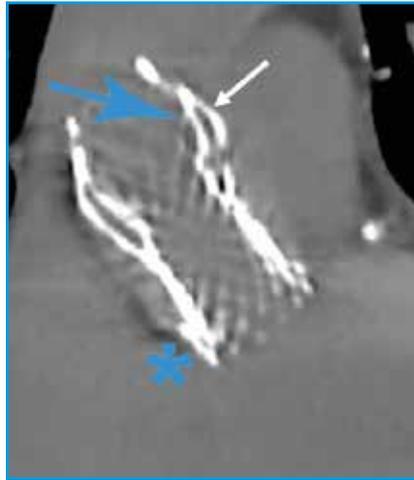
les prothèses stentées radio-transparentes, celles dont les feuillets sont cousus à l'extérieur des montants, d'autant plus qu'ils sont longs, augmentant le risque d'obstruction coronaire, et toutes les prothèses *stentless* qui cumulent tous les inconvénients (**fig. 10**).

La seconde condition d'un futur "valve-in-valve" cliniquement et durablement efficace est de mettre en place la bioprothèse chirurgicale la plus large possible, car tous les registres montrent que la survie après "valve-in-valve" est d'autant meilleure que la bioprothèse initiale est plus large (**fig. 7, droite**). Dans certains cas, en fonction du risque opératoire, une plastie d'élargissement pourrait se discuter chez les patients ayant de petits anneaux aortiques.

## ■ L'avenir

Les implantations valvulaires percutanées bénéficient de progrès technologiques extrêmement rapides. La prochaine décennie va voir se développer des dispositifs spécifiquement dédiés aux implantations "valve-in-valve" et des valves recapturables et repositionnables permettant d'assurer des implantations parfaites, sans fuite périprothétique ni risque d'obstruction coronaire. La voie fémorale va continuer à augmenter et les interventions à se simplifier pour aboutir à des procédures "stent-like", avec des durées d'hospitalisation n'excédant pas 2 à 3 jours.

Il n'y a pas aujourd'hui d'alerte sur la survenue de dégénérescence de prothèses percutanées, mais les suivis les plus longs restent inférieurs à 10 ans. Lorsque cela arrivera, il sera simple pour l'immense majorité des patients de réaliser l'implantation d'une seconde prothèse percutanée à l'intérieur de la



**Fig. 11:** Implantation "valve-in-valve-in-valve" en position aortique. **Astérisque:** bioprothèse Medtronic Freestyle posée chirurgicalement en 2002. **Flèche blanche:** 1<sup>re</sup> CoreValve implantée en 2012 pour dégénérescence de la Medtronic Freestyle (valve-in-valve). **Flèche bleue:** 2<sup>e</sup> CoreValve implantée en 2013 pour insuffisance aortique massive sur endocardite aiguë ("valve-in-valve-in-valve"). D'après Nguyen *et al. Cathet Cardiovasc Interv*, 2015;86:200-204.

première. Et à plus long terme, il est raisonnable d'envisager l'éventualité d'implantations "valve-in-valve-in-valve" chez certains patients sélectionnés. Ce type de procédure a déjà été réalisé, sans obstacle technique particulier et avec un bon résultat clinique et hémodynamique à moyen terme (**fig. 11**).

## ■ Conclusion

L'utilisation croissante des techniques d'implantation valvulaire percutanée permet à de plus en plus de patients d'être traités efficacement, malgré des valvulopathies de plus en plus sévères. Ces progrès s'accompagnent d'une diminution continue de l'utilisation des prothèses mécaniques au profit des bioprothèses chirurgicales et percutanées, qui se partagent aujourd'hui plus de 90 % du marché.

## BIBLIOGRAPHIE

1. VAHANIAN A, ALFIERI O, ANDREOTTI F *et al.* Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC)-European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*, 2012;33:2451-2496.
2. MOHR FW. Decade in review--valvular disease: Current perspectives on treatment of valvular heart disease. *Nat Rev Cardiol*, 2014;11:637-638.
3. STASSANO P, DI TOMMASO L, MONACO M *et al.* Aortic valve replacement: a prospective randomized evaluation of mechanical versus biological valves in patients ages 55 to 70 years. *J Am Coll Cardiol*, 2009;54:1862-1868.
4. DU DT, MCKEAN S, KELMAN JA *et al.* Early mortality after aortic valve replacement with mechanical prosthetic vs bioprosthetic valves among Medicare beneficiaries: a population-based cohort study. *JAMA Intern Med*, 2014;174:1788-1795.
5. 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.
6. CHIKWE J, CHIANG YP, EGOROVA NN *et al.* Survival and outcomes following bioprosthetic vs mechanical mitral valve replacement in patients aged 50 to 69 years. *JAMA*, 2015;313:1435-1442.
7. GLASER N, JACKSON V, HOLZMANN MJ *et al.* Aortic valve replacement with mechanical vs. biological prostheses in patients aged 50-69 years. *Eur Heart J*, 2016;37:2658-2667.
8. RUGGIERI VG, FLECHER E, ANSELMINI A *et al.* Long-term results of the carpentier-edwards supraannular aortic valve prosthesis. *Ann Thorac Surg*, 2012; 94:1191-1197.
9. BOURGUIGNON T, EL KHOURY R, CANDOLFI P *et al.* Very Long-Term Outcomes of the Carpentier-Edwards Perimount Aortic Valve in Patients Aged 60 or Younger. *Ann Thorac Surg*, 2015;100:853-859.

L'auteur a déclaré être consultant et proctor pour Edwards Lifesciences et Medtronic.

## Revue générale

# Les pièges en ETO

**RÉSUMÉ :** L'échographie transœsophagienne reste un outil diagnostique indispensable dans le quotidien cardiologique. L'examen nécessite un apprentissage minutieux, avec des prérequis anatomiques et une période de formation technique auprès d'une personne expérimentée. Autonome, l'opérateur devra réaliser un examen complet et systématique qu'il interprétera et orientera en fonction d'un contexte clinique. L'acquisition de compétences échographiques lui permettra d'éviter les différents pièges de l'ETO (artéfacts, variantes anatomiques au niveau du cœur droit et gauche et diagnostics alternatifs).



**G. DUFAITRE**

Service de Cardiologie, Clinique Rhône Durance, AVIGNON.

Les toutes premières échographies transœsophagiennes (ETO) ont été réalisées au début des années quatre-vingt [1].

Cette technique a été développée pour améliorer la caractérisation des fuites mitrales, rechercher une cause cardio-embolique à un événement thrombotique, mettre en évidence une endocardite infectieuse ou pour analyser l'aorte thoracique (dissection ou anévrisme) [2]. Elle est relativement simple et non invasive. Selon les séries, les taux de complications varient de 0,01 % à 0,04 % [3]. L'ETO reste un outil diagnostique précieux et

complémentaire du scanner ou de l'IRM cardiaque. Cependant, si l'opérateur n'est pas expérimenté, il peut tomber dans certains pièges... Une bonne connaissance théorique et pratique permet en partie d'éviter ces écueils.

### Les artéfacts

#### 1. Les ombres acoustiques

Les ombres acoustiques (*fig. 1*) surviennent lorsque le faisceau d'ultrasons rencontre des surfaces d'impédances acoustiques différentes [4].



**Fig. 1 :** Artéfact de réverbération.

Le faisceau est réfléchi et diffusé, entraînant une diminution de la pénétration en distalité. Ce type d'artéfact est essentiellement rencontré en cas de prothèse valvulaire et de sonde de stimulateur cardiaque ; il peut entraîner un faux diagnostic de thrombus ou végétation [4].

## 2. Les réverbérations

Les réverbérations sont dues à un phénomène répété d'aller-retour des ondes d'ultrasons entre deux surfaces fortement spéculaires. Elles sont de deux sortes :

- de type linéaire, visualisées dans le faisceau d'ultrasons et à distance des structures réfléchissantes ;
- en miroir, lorsque le signal échographique est réfléchi par le transducteur lui-même [4].

Ces deux types d'artéfacts de réverbération sont rencontrés au niveau de l'aorte thoracique [5] :

- artéfact linéaire : au niveau de l'aorte ascendante, chez 44 % des patients, il peut mimer un *flap* intimal, réflexion des ultrasons dans l'oreillette gauche (OG), observé en cas de dilatation de l'aorte ascendante supérieure aux dimensions de l'OG ;
- artéfact en miroir : au niveau de l'aorte thoracique descendante ou transverse, apparence de double vaisseau, réflexion des ultrasons sur l'interface aorte-poumon, chez plus de 80 % des patients.

Ces artéfacts doivent être différenciés d'un *flap* intimal. Quelques spécifici-

Flap intimal : diagnostic différentiel
Localisé
Peu mobile, mouvement parallèle au mur aortique postérieur
TM : amplitude de déplacement double
Localisé à une distance double de celle du transducteur/mur aortique postérieur
Couleur : pas de lumière distincte
Pulsé : bruit claqué en cas de <i>flap</i> intimal

Tableau I : Artéfacts de réverbération. D'après [9].

tés détaillées dans le **tableau I** peuvent aider au diagnostic différentiel.

## Les variantes anatomiques en échographie bidimensionnelle

### 1. Dans l'oreillette gauche

#### ● Muscles pectinés (auricule gauche)

La présence de muscles pectinés proéminents au sein de l'auricule gauche (AG) (**fig. 2**) peut être prise à tort pour un thrombus ou une tumeur [4].

Un thrombus est circonscrit, hautement réfléchissant, d'une texture différente

de la paroi atriale ; il reste immobile durant le cycle cardiaque. Sa présence est fréquemment associée à une diminution des vitesses de remplissage intra-auriculaire (< 20 cm/sec), à l'existence d'un contraste spontané, à une FA (fibrillation atriale) et à une dilatation de l'AG supérieure à 6 cm<sup>2</sup> [6, 7].

#### ● Veine pulmonaire supérieure gauche

Un pont musculaire important entre l'abouchement de la veine pulmonaire supérieure gauche (**fig. 3**) et l'AG peut amener à un faux diagnostic de thrombus. L'absence de mobilité et la localisation caractéristique doivent rétablir le diagnostic [4].



Fig. 2 : Muscle pectiné au sein de l'AG.



Fig. 3 : Éperon de la veine pulmonaire gauche.

## Revue générale

### 2. Septum atrial

Un aspect du septum atrial hypertrophié, lipomateux près de la fosse ovale ou un aspect très redondant d'un anévrisme du septum interauriculaire ne doivent pas être confondus avec un myxome sessile ou une tumeur. L'analyse systématique en multiplan permet de distinguer les différentes structures anatomiques (fig. 4) [4].

### 3. Dans l'oreillette droite

#### ● Valvule d'Eustachi et réseau de Chiari

La valvule d'Eustachi et le réseau de Chiari sont deux entités à distinguer.

La valvule d'Eustachi est une valvule de la veine cave proéminente (excès de tissu fibreux ou fibromusculaire qui barre l'entrée de la veine cave inférieure). Elle est généralement concave et s'étend vers la fosse ovale. Elle est présente chez 2 % de la population (fig. 5) [6].

Le réseau de Chiari est retrouvé chez 1 à 4 % de la population, il correspond à un réseau réticulé ou à de fines membranes (fig. 6) [6].

#### ● Crista terminalis

La *crista terminalis* (fig. 7) est un pont musculéux naissant au niveau de la jonction auricule droit/veine cave supérieure et s'étendant jusqu'à la veine cave

inférieure. Sa localisation et ses caractéristiques permettent de la différencier de structures anormales. Elle est mieux visualisée en incidence bicave [7].

### Les diagnostics alternatifs

#### 1. Dissection aortique

L'ETO est un outil clé pour le diagnostic de dissection aortique avec une sensibilité et une spécificité de 98 % (IC 95 % : 95-99 %) et de 95 % (IC 95 % : 92-97 %) respectivement [8].

Le **tableau II** énumère les différents diagnostics différentiels. On retiendra comme principaux diagnostics différentiels :



Fig. 4 : Septum lipomateux.

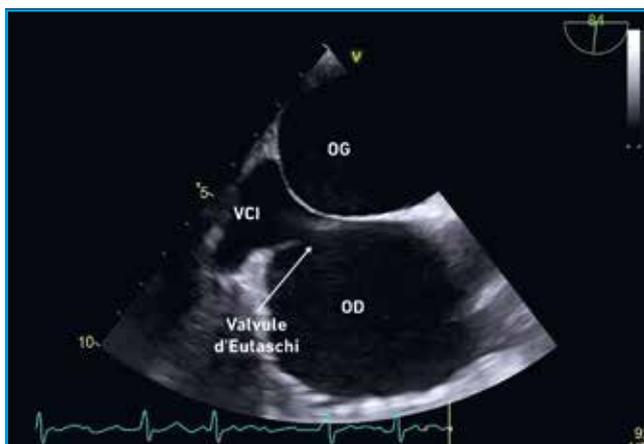


Fig. 5 : Valvule d'Eustaschi.



Fig. 6 : Réseau de Chiari.



Fig. 7 : Crista terminalis.

## POINTS FORTS

- L'ETO reste un examen utile, sain et non invasif.
- L'ETO comporte différents pièges : artéfacts, variantes anatomiques au niveau du cœur droit et gauche et certains diagnostics alternatifs.
- Le diagnostic différentiel thrombus/végétation/tumeur nécessite d'interpréter l'ETO en fonction du contexte clinique. L'ETO peut être répétée pour suivre l'évolution des images.
- L'ETO nécessite une période de formation auprès d'un opérateur expérimenté et elle demande certains prérequis.

Diagnostics alternatifs
Hématome intra-mural (dissection avec un faux chenal thrombosé)
Ulcère aortique pénétrant
Thrombus intra-luminal
Plaque d'athérome flottant
Abcès périaortique
Graisse périaortique
Tumeur aortique (exceptionnelle)

Tableau II : Dissection aortique : diagnostics alternatifs. D'après [9].

Vraie lumière	Fausse lumière
Expansion durant la systole et collapsus durant la diastole	Expansion diastolique
Peu ou pas de contraste spontané échographique	Contraste spontané échographique
Jets systoliques dirigés loin de la lumière	Thrombose partielle ou complète
Flux dirigé vers l'avant en systole	Flux inversé, retardé ou absent

Tableau III : Recommandations 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM pour le diagnostic et la prise en charge des pathologies de l'aorte thoracique. D'après [10].



Fig. 8 : Hématome de paroi.

– l'ulcère pénétrant (plaque d'athérome qui pénètre dans la limitante élastique interne), pouvant être à l'origine d'un hématome au sein de la média aortique ;  
 – l'athérome aortique complexe (risque d'embolisation augmenté en cas d'ulcération, d'épaisseur supérieure à 4 mm, d'existence de thrombi mobiles). Les plaques peu calcifiées sont plus vulnérables et donc plus sujettes à la rupture et à l'embolisation ;  
 – l'hématome intra-mural [9] (**tableau III** et **fig. 8**).

Quelques paramètres permettent d'affirmer la présence d'une dissection aortique. D'après les recommandations 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM [9], il convient de :  
 – confirmer l'existence du trait de dissection dans différentes incidences et dans différentes localisations ;  
 – montrer que le mouvement du *flap* intimal est indépendant des structures adjacentes, que le trait de *flap* ne dépasse pas la lumière aortique, et que les spectres Doppler couleur sont différents de part et d'autre du *flap* (**tableau IV**) [10].

Surtout, il ne faut pas oublier que quelques centimètres au niveau de la jonction aorte ascendante-arche aortique sont mal visualisés en raison de l'interposition d'air dans l'arbre bronchique. Le scanner est alors un allié précieux.

## 2. Prothèses mécaniques

Les différentes images présentes au niveau d'une prothèse sont colligées dans le **tableau V**. Les prothèses mécaniques sont sources de beaucoup d'artéfacts. Leur analyse nécessite la multiplication des incidences et le recours à la 3D.

## 3. Thrombus/végétation/tumeur

Ce diagnostic différentiel est parfois difficile. Le tableau clinique est essentiel. Il ne faut pas hésiter à répéter les examens par voie transthoracique et transœsophagienne. L'évolution sous traitement est

## Revue générale

Hématome intra-mural	Athérome et thrombus mural
Couche interne de la lumière aortique lisse.	Protrusion de l'intima aortique dans la lumière, aspect de la lumière et du mur aortique irréguliers.
En cas de calcifications intimes, l'hématome est externe à la calcification.	Thrombus mural interne aux calcifications.

Tableau IV : Hématome aortique intra-mural. D'après [9].

Catégories	Définition
Strands	Échos mobiles, linéaires, fins, modérément échogènes. Visibles de façon intermittente durant le cycle cardiaque mais toujours au même endroit.
Microbulles	Échos arrondis, discontinus, rapides, fortement échogènes, passagers, survenant lors des mouvements d'obturation de la prothèse.
Contraste spontané échographique	Échos petits, diffus, ressemblant à des ronds de fumée, tourbillonnant lentement.
Sutures	Échos linéaires, épais, brillants, régulièrement espacés, généralement immobiles, vus en périphérie de l'anneau, peut-être mobiles lorsqu'ils sont lâches ou anormalement longs.

Tableau V : Échos anormaux associés aux valves prothétiques.

aussi très intéressante (anticoagulation ? antibiotiques ?).

### Pour bien faire : compétence et expérience

*“L'opérateur doit être compétent, il doit être secondé par une équipe entraînée. Son matériel doit être adapté. Un contrôle de la qualité, de la validité et de la reproductibilité des examens est nécessaire. La formation individuelle repose sur l'acquisition de compétences théoriques et pratiques de façon encadrée et supervisée.”* [2]

Les différentes sociétés savantes d'échographie s'accordent à dire que l'ETO nécessite un nombre d'examens réalisés et validés pour que l'opérateur puisse être considéré comme autonome (plus de 125 ETO pour l'ESC et l'ACC/ASE). Elles préconisent aussi une remise à niveau régulière [2].

Les prérequis théoriques de l'opérateur sont principalement les connaissances basiques de l'ETT (échographie trans-

thoracique) et de l'ETO, la connaissance de l'anatomie cardiologique normale et anormale et des cardiopathies congénitales, la capacité d'adapter les techniques de son examen à la question posée et d'intégrer son examen dans un contexte clinique et paraclinique. Enfin, la capacité de critique sur la pertinence des données échographiques est indispensable [6].

Les principaux prérequis techniques sont la capacité à réaliser un examen par voie transthoracique complet, la capacité à reconnaître les structures cardiaques normales des structures anormales ou des artefacts, la capacité à conclure et analyser les données qualitatives ou quantitatives recueillies [6].

L'opérateur doit réaliser un examen complet :

- voie transœsophagienne :
- voie basse : ventricules ;
- voie haute : valves, oreillettes et gros vaisseaux ;
- en adaptant son capteur aux variations
- individuelles ;
- voie transgastrique ;
- examen de l'aorte [2].

## Conclusion

L'ETO reste un outil diagnostique de choix dans certaines pathologies cardiaques. Elle s'intègre dans une approche multiparamétrique et surtout s'interprète en fonction d'un contexte clinique. L'examen nécessite de multiples enregistrements et acquisitions permettant la confrontation en cas de doute. Les sondes multiplans permettent un balayage complet des structures cardiologiques. L'autonomie en ETO n'est obtenue qu'après une période de formation encadrée où l'opérateur acquiert des compétences théoriques et pratiques. La rigueur de cet apprentissage ainsi que le caractère systématique lors de la réalisation de l'examen permettront à l'opérateur d'éviter certains écueils dans la reconnaissance des structures anatomiques, des artefacts et des différents diagnostics différentiels. L'ETO 3D, en plein essor, est en train de se révéler un atout maître...

## BIBLIOGRAPHIE

1. DANIEL WG, ERBEL R, KASPER W *et al.* Safety of transesophageal echocardiography. A multicenter survey of 10,419 examinations. *Circulation*, 1991;83:817-821.
2. FLACHSKAMPF FA, BADANO L, DANIEL WG *et al.* Recommendations for transesophageal echocardiography: update 2010. *Eur J Echocardiogr*, 2010;11:557-576.
3. CÔTE G, DENAULT A. Transesophageal echocardiography-related complications. *Can J Anaesth*, 2008;55:622-647.
4. BLANCHARD DG, DITTRICH HC, MITCHELL M *et al.* Diagnostic pitfalls in transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 1992;5:525-540.
5. APPELBE AF, WALKER PG, YEOH JK *et al.* Clinical significance and origin of artifacts in transesophageal echocardiography of the thoracic aorta. *J Am Coll Cardiol*, 1993;21:754-760.
6. HAHN RT, ABRAHAM T, ADAMS MS *et al.* Guidelines for performing a comprehensive transesophageal echocardiographic examination: recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *J Am Soc Echocardiogr*, 2013;26:921-964.



## I Revues générales

# Syndrome de Brugada asymptotique : que faut-il faire ?

**RÉSUMÉ :** Poser le diagnostic de syndrome de Brugada est lourd de conséquences. Si le défibrillateur ne doit pas être proposé à tous les patients asymptotiques, ceux-ci doivent cependant bénéficier d'une prise en charge personnalisée et inscrite dans la durée. Ce diagnostic impose l'éviction de médicaments et des situations favorisant les arythmies ventriculaires ainsi que la reconnaissance par les patients des signes d'alerte.

Le risque de mort subite n'est pas négligeable chez les patients asymptotiques. Sa stratification passe indiscutablement par le caractère spontané ou induit de l'aspect ECG de type 1, probablement à nouveau par la stimulation ventriculaire programmée et éventuellement par les marqueurs ECG. Cette prise en charge doit s'appuyer sur l'expertise des centres de référence ou de compétences des maladies cardiaques héréditaires et être étendue aux apparentés au premier degré qui le souhaitent.

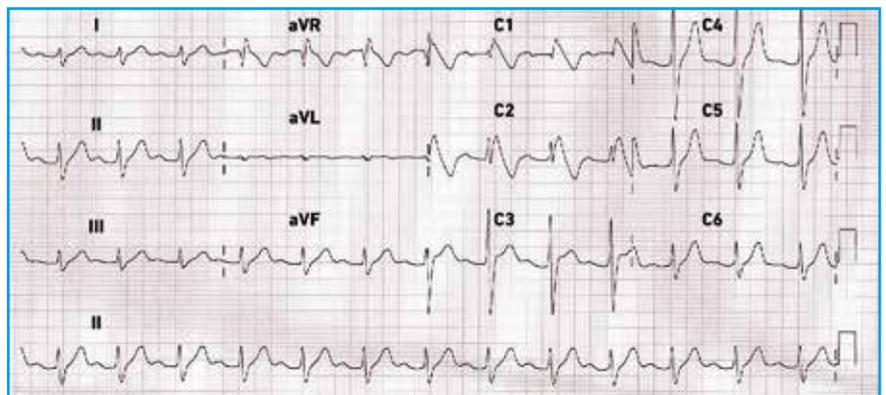


**F. EXTRAMIANA**  
Service de Cardiologie,  
Hôpital Bichat, PARIS.

Le syndrome décrit par les frères Brugada [1] est actuellement défini par l'anomalie ECG caractéristique du Brugada de type 1 (sus-décalage > 0,2 mV [2 mm] descendant du segment ST et onde T négative) enregistrée sur au moins 1 dérivation précordiale droite (V1 ou V2) au niveau du 2<sup>e</sup>, 3<sup>e</sup> ou 4<sup>e</sup> espace intercostal (**fig. 1**). Cet aspect de type 1 peut être spontané ou induit par un test pharmacologique avec un blo-

queur sodique (ajmaline ou flécaïnide en France) [2, 3]. Le syndrome de Brugada est associé à un risque de mort subite et représente une proportion importante des causes de mort subite survenant sur un cœur sain.

La prise en charge des patients avec un syndrome de Brugada symptomatique est consensuelle. Si le syndrome a été responsable d'un arrêt cardiaque récu-



**Fig. 1 :** Aspect caricatural de Brugada de type 1 en V1 et V2.

péré ou d'une syncope sans autre cause retrouvée, il est alors recommandé de proposer l'implantation d'un défibrillateur automatique (DAI) [2-4]. En revanche, la prise en charge du syndrome de Brugada asymptomatique a été, et continue d'être, l'objet de nombreuses polémiques et controverses. Nous allons essayer de répondre ici à la question titre de cet article.

## Valider le diagnostic de Brugada et le caractère asymptomatique

### 1. Valider le diagnostic

Poser un diagnostic de syndrome de Brugada comporte des implications médicales mais aussi psychologiques et familiales. Il est donc important de n'affirmer le diagnostic que sur un aspect typique (type 1 indiscutable). Un score diagnostique (dit de Shanghai) a été proposé mais n'est pas encore inclus dans les recommandations [4]. Il est également indispensable d'éliminer les diagnostics différentiels (**tableau I**). Le concept de "phénotypie" a été proposé lorsque l'aspect ECG de type 1 n'existe qu'en présence d'une cause de diagnostic différentiel chez un sujet asympto-

matique, sans antécédent familial de mort subite et avec un test à l'ajmaline négatif [5]. Il ne faut donc pas hésiter à faire un test de provocation pharmacologique à distance de circonstances aiguës associées à un aspect ECG de Brugada fugace.

### 2. Valider le caractère asymptomatique

Comme cela a été souligné en introduction, une histoire de syncope rythmique ou d'un arrêt cardiaque ressuscité constitue une indication de DAI. S'il n'y a pas beaucoup de risques de passer à côté d'un antécédent d'arrêt cardiaque, la recherche de syncope peut être parfois plus difficile. Il faut savoir rechercher des épisodes anciens (en remontant à l'enfance), des épisodes survenant dans des conditions particulières et éventuellement occultées (hyperthermie, alcoolisation aiguë, consommation de cocaïne) mais aussi rechercher des indicateurs de syncopes nocturnes (perte d'urine, réveil brusque, respiration agonique). L'interrogatoire doit donc être minutieux, initialement non dirigé puis plus directif, et prendra du temps. Il faut également garder à l'esprit que la lipothymie, qui a la même valeur diagnostique que la syncope, est encore plus difficile à affirmer ou exclure.

Le caractère asymptomatique sera également retenu si on fait la preuve qu'un arrêt cardiaque avait une autre cause indiscutable (par exemple, une occlusion coronaire aiguë) ou encore en cas de syncope de cause non rythmique. Mais compte tenu des conséquences sur la prise en charge, le diagnostic de syncope non rythmique doit être documenté. Dans le contexte du syndrome de Brugada, il faudra soit reproduire une syncope vasovagale par un test d'inclinaison, soit au mieux enregistrer l'ECG per-critique en utilisant si besoin un enregistreur d'événement implantable (type Reveal).

## Éduquer les patients pour éviter les situations à risque et minimiser le risque de mort subite

Une fois le diagnostic de syndrome de Brugada affirmé, il faudra faire éviter à tous les patients les facteurs modulateurs qui risquent de favoriser la survenue d'arythmies ventriculaires potentiellement létales.

**Il est indispensable, en premier lieu, d'éviter la prise de médicaments contre-indiqués** [6]. Il s'agit bien entendu des antiarythmiques de classe I, mais aussi d'un certain nombre de psychotropes, de médicaments d'anesthésie, d'autres médicaments à visée cardiovasculaire et de médecine générale. Il est très difficile de les mémoriser tous. Mieux vaut retenir une adresse internet pour les retrouver (<http://brugadadrugs.org> en anglais, et en français [http://www.cardiogen.aphp.fr/upload/liste\\_medic\\_brugada\\_a\\_telecharger.pdf](http://www.cardiogen.aphp.fr/upload/liste_medic_brugada_a_telecharger.pdf)). Les patients doivent savoir poser la question d'une éventuelle contre-indication dans le syndrome de Brugada avant chaque prescription. En tant que médecins, nous devons nous en assurer. Lorsque certaines prescriptions ne peuvent pas être évitées, il faut alors apporter au patient un niveau maximal de surveillance et de sécurité. À la liste

Causes aiguës	Causes chroniques
Péricardite/myocardite aiguë	Bloc de branche droit atypique
Syndrome coronaire aigu	Hypertrophie ventriculaire
Embolie pulmonaire	Repolarisation précoce
Anévrisme aortique disséquant	Dysplasie arythmogène du ventricule droit
Anomalies électrolytiques	Myopathie de Duchenne
Hypothermie	Myopathie de Steinert
Intoxication à la cocaïne	Ataxie de Friedreich
Post-défibrillation électrique	Atrophie musculaire spinale
Anomalies du système nerveux central et/ou autonome	Anomalies du système nerveux central et/ou autonome
Surdosage/intoxication avec un médicament ayant un effet de classe 1	Compression extrinsèque de l' <i>infundibulum</i> pulmonaire ( <i>Pectus excavatum</i> , tumeur médiastinale, hémopéricarde...)
Erreur de position des électrodes ECG et/ou filtres ECG inappropriés	

Tableau I : Diagnostics différentiels du syndrome de Brugada.

## I Revues générales

des médicaments, il faut également ajouter l'interdiction de la consommation de cocaïne ainsi que les alcoolisations aiguës massives.

### La gestion des épisodes hyperthermiques est le deuxième point important.

La fièvre peut, d'une part, faire apparaître ou majorer l'aspect ECG de Brugada et, d'autre part, favoriser la survenue d'arythmies ventriculaires. Il est donc indispensable d'éduquer nos patients à la gestion des hyperthermies. Ils doivent utiliser des antipyrétiques (paracétamol) devant tout épisode fébrile et, s'ils restent hyperthermiques malgré une posologie maximale (4 grammes/24 heures), il faut alors qu'ils soient hospitalisés pour être monitorés sur le plan rythmique. Par ailleurs, les bains très chauds (type "onsen" japonais) sont contre-indiqués. Les situations avec une stimulation vagale forte semblent elles aussi pouvoir être arythmogènes dans le Brugada. C'est pour cela que les repas très lourds ainsi que l'arrêt brutal après un effort intense sont déconseillés.

**Enfin, il faut apprendre aux patients les signes d'alerte** que représente la survenue de lipothymies ou *a fortiori* de syncope ou d'équivalent nocturne de syncope. Il peut aussi être envisagé de discuter avec les proches du patient de formations à la prise en charge de l'arrêt cardiaque et de l'acquisition d'un défibrillateur semi-automatique [4].

### Estimer le risque de mort subite du patient pour savoir s'il faut proposer un DAI

La question indiscutablement la plus difficile dans le Brugada asymptotique est celle de l'indication du DAI. La meilleure façon de répondre à cette question est bien entendu de s'appuyer sur la connaissance du risque de mort subite chez ces patients. Il est bien établi que ce risque est largement plus faible que chez les patients symptomatiques. Mais le risque d'événement cardiaque grave

n'est pas nul chez les patients asymptomatiques : il est estimé entre 0,8 % et 8 % après un suivi proche de 3 et 2 ans respectivement selon les études [7, 8]. Il n'est probablement pas raisonnable de proposer un DAI pour un risque de 0,8 % à 3 ans mais, d'un autre côté, il serait difficilement acceptable de ne pas protéger des patients ayant 8 % de risque d'arrêt cardiaque dans les 2 ans.

Les différences de résultats entre les premières études ont pointé l'importance de potentiels biais de sélection, d'une part, et de la durée d'exposition au risque, d'autre part. Les études plus récentes semblent converger vers une estimation du risque d'événement grave autour de 0,5 % par an [9, 10]. Ce taux de 0,5 % par an doit être interprété en tenant compte de son caractère permanent. Ainsi, dans l'étude multicentrique française [11], les patients initialement asymptomatiques mais implantés d'un DAI avaient 1 % d'événement à 1 an, mais 12 % à 10 ans. Une projection d'un patient sauvé pour 10 DAI implantés inciterait à proposer un DAI à l'ensemble des patients asymptomatiques atteints du syndrome de Brugada.

Cependant, et même dans ce sous-groupe de patients asymptomatiques, le risque d'événement cardiaque grave n'est pas homogène. La présence de certains marqueurs est associée à un risque plus important, ouvrant ainsi l'espoir d'une meilleure stratification. On distingue les marqueurs classiques que sont l'aspect de type 1 spontané et l'inductibilité d'une fibrillation ventriculaire lors de la stimulation ventriculaire programmée (SVP) d'une part, et les "nouveaux" marqueurs, essentiellement électrocardiographiques, qui ont été proposés mais sont encore à un stade précoce de validation clinique d'autre part.

#### 1. Enregistrement "spontané" d'un aspect ECG de type 1

En opposition avec un aspect enregistré après un test de provocation pharmaco-

logique, l'enregistrement "spontané" d'un aspect ECG de type 1 est retrouvé comme associé à un risque rythmique plus important dans quasiment toutes les séries publiées (voir référence [4] pour la liste complète). Ce critère est donc indiscutablement important et utile. Mais il ne faut pas occulter qu'il pâtit d'un problème de définition précise. En effet, en raison entre autres du caractère fluctuant de l'anomalie ECG dans le Brugada, la probabilité d'enregistrer un aspect de type 1 spontané va dépendre du nombre d'ECG enregistrés, de la durée d'enregistrement, de l'enregistrement ou pas d'ECG avec des dérivations droites hautes et des conditions de l'ECG (après un repas lourd, après un effort physique). À l'inverse, il est possible de voir disparaître un authentique type 1 spontané sur un ECG chez un patient stressé au moment de l'enregistrement.

On peut donc retenir que, si l'enregistrement d'un aspect de type 1 spontané est associé à un risque plus important, ce marqueur présente une forte composante probabiliste.

#### 2. Stimulation ventriculaire programmée

La question de la valeur pronostique de la stimulation ventriculaire programmée agite les spécialistes du Brugada depuis bientôt 25 ans. La dernière étude publiée apporte des arguments forts pour un nouveau retournement de tendance. Il s'agit d'une analyse de l'ensemble des données prospectives disponibles basée sur 8 études incluant 1 312 patients avec un suivi médian de 38,3 mois et signée par les équipes qui avaient défendu l'absence d'intérêt de la SVP [12]. Cette étude montre qu'une SVP positive multiplie par plus de 2,5 le risque d'événement cardiaque (HR = 2,66 ; IC 95 % : 1,44-4,49 ;  $p < 0,001$ ). Chez les patients asymptomatiques, le risque d'arrêt cardiaque ou d'arythmie ventriculaire grave est de 1,04 % (IC 95 % : 0,61-1,67) par an chez les patients avec un aspect de type 1 spontané (1,70 %/an en cas de SVP posi-

tive et 0,8 % si la SVP est négative) et de 0,27 % par an (IC 95 % : 0,07-0,68) chez les patients avec un aspect de type 1 induit (0,45 %/an en cas de SVP positive et 0,23 % si la SVP est négative). Le débat qui semblait avoir été clos par l'étude PRELUDE en 2012 [13] est donc à nouveau largement ouvert. Les taux d'événements rapportés dans cette étude de 2016 montrent que le résultat de la SVP permet de mieux renseigner – en particulier les patients asymptomatiques avec un aspect ECG de type 1 spontané – sur le niveau de risque rythmique. Il serait dommage de se priver d'un tel outil de stratification.

### 3. Nouveaux marqueurs

La recherche d'éléments de stratification alternatifs associés à une majoration du risque rythmique a été très importante depuis la description du syndrome [4]. On peut ainsi citer l'âge (avec un risque plus important autour des 4<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> décades), le sexe masculin, la présence d'une dysfonction sinusale ou d'une fibrillation atriale. Des anomalies ECG statiques (allongement de l'intervalle PR, de l'intervalle QRS, complexes QRS fragmentés, présence de potentiels tardifs, association avec une repolarisation précoce d'un aspect de type 1 sur les dérivations frontales, sus-décalage de ST en aVR, augmentation de l'onde R en aVR, allongement de l'intervalle entre le sommet et la fin de l'onde T [TpTe]) sont également associées à un risque majoré. Enfin, des paramètres électrophysiologiques dynamiques tels qu'une période réfractaire ventriculaire inférieure à 200 ms, des modifications dynamiques de sus-décalages importants, une relation QT/RR majorée, une micro-alternance de l'onde T spontanée ou une macro-alternance de l'onde T lors du test de provocation, la charge en type 1 ou encore la majoration du sus-décalage de ST en récupération de l'effort ont été décrits comme des facteurs associés à une majoration du risque d'événement (voir référence [4] pour la liste complète de références).

Ces différents "nouveaux" marqueurs ont cependant un niveau de preuve encore trop limité pour stratifier le risque chez un patient donné. Ils seront peut-être à l'avenir intégrés à des modèles prédictifs multiparamétriques. Mais on peut anticiper que cela sera difficile dans ce contexte de maladie rare avec des taux d'événements relativement faibles. Cependant, lorsque la décision d'implantation d'un DAI est difficile, il est alors tentant de regarder ces paramètres pour faire pencher la balance d'un côté ou de l'autre. L'évaluation de la balance bénéfique/risque devra aussi tenir compte du risque important de complications et de thérapies inappropriées associées au DAI dans le syndrome de Brugada [14].

### S'appuyer sur les consensus d'experts et recommandations des sociétés savantes

La prise en charge du syndrome de Brugada est traitée dans le consensus

d'experts sur les maladies rythmiques héréditaires de 2013, les recommandations européennes sur la mort subite de 2015 et dans le consensus d'experts sur les syndromes de l'onde J publié en 2016 [2-4]. Tout le monde s'accorde sur la nécessité d'éviter les médicaments contre-indiqués, les excès d'alcool et les repas trop lourds ainsi que sur l'importance de la prise en charge des épisodes hyperthermiques (recommandation de niveau I – niveau C).

La question de l'implantation d'un DAI est plus difficile. Bien que publiés avant l'étude de 2016 montrant le rôle de la SVP, le consensus d'experts sur les maladies rythmiques héréditaires de 2013 et les recommandations européennes sur la mort subite de 2015 [2, 3] considèrent que l'implantation d'un DAI peut être envisagée chez les patients asymptomatiques chez lesquels la SVP induit une fibrillation ventriculaire (recommandation de niveau IIb – niveau de preuve C). Le consensus de 2013 précise qu'il ne faut

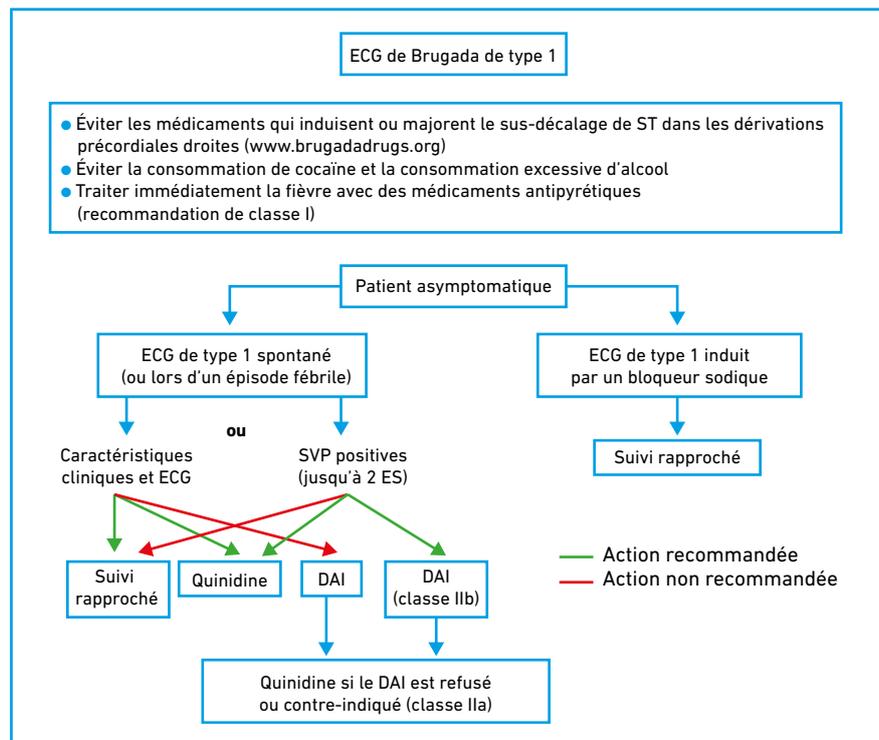


Fig. 2 : Algorithme décisionnel pour la prise en charge du syndrome de Brugada symptomatique (d'après [4]).

## Revue générale

pas proposer un DAI aux patients asymptomatiques avec un aspect de type 1 induit même en cas d'histoire familiale de mort subite [2].

Le consensus 2016 d'experts sur les syndromes de l'onde J propose un algorithme décisionnel dont une adaptation est montrée dans la **figure 2**. Dans cet algorithme, les patients asymptomatiques chez lesquels l'aspect de type 1 n'est observé qu'après un test de provocation pharmacologique doivent bénéficier d'un suivi rapproché. Par ailleurs, il ne faut pas proposer à ces patients d'autres examens de stratification (et donc pas de SVP) ni d'implantation de DAI.

L'algorithme est plus compliqué chez les patients avec un aspect de type 1 spontané. Une partie de cette complexité repose sur l'absence de choix par les auteurs de la stratégie de stratification. S'il est décidé de faire une SVP, une SVP positive orientera plutôt vers l'implantation d'un DAI ou à défaut vers un traitement par hydroquinidine. Si une stratification clinique et ECG est préférée, cela aboutira soit à un suivi rapproché, soit à un traitement par hydroquinidine plutôt qu'à un DAI (**fig. 2**). On voit bien que cet algorithme laisse une part d'incertitude, ou de marge de décision, non négligeable.

L'hydroquinidine est une alternative également proposée dans les recommandations de 2015. Ce traitement peut être proposé en cas d'indication à un DAI qui serait refusée ou contre-indiquée, ou encore chez les patients avec une arythmie supraventriculaire nécessitant un traitement antiarythmique (recommandation de niveau IIa) [3]. Le niveau de preuve justifiant l'utilisation de l'hydroquinidine dans le syndrome de Brugada est assez fort en cas d'orage rythmique ou en prévention de la récurrence des arythmies chez les patients implantés d'un défibrillateur. Pour ce qui est de la prévention primaire des événements rythmiques, le niveau de preuve est plus faible et basé sur des études observationnelles [15].

### POINTS FORTS

- Il est indispensable de connaître les médicaments et circonstances favorisant la survenue d'événements rythmiques et d'en assurer l'éviction.
- Le risque d'événement rythmique grave est proche de 0,5 % chez les patients asymptomatiques et ce risque est au moins en partie cumulable dans le temps.
- Le risque rythmique est plus important chez les patients ayant un aspect ECG de type 1 spontané et une stimulation ventriculaire programmée positive.
- Après la stratification du risque rythmique, l'implantation d'un défibrillateur automatique pourra être discutée chez et avec certains patients.
- Un dépistage doit être proposé aux apparentés du premier degré.

### Conclusion

Le diagnostic de syndrome de Brugada est indispensable pour diminuer le risque de mort subite, et ce même chez les

patients asymptomatiques (**tableau II**). En effet, ce diagnostic impose des modifications de "style de vie" avec l'éviction des médicaments et des situations à risque ainsi que la reconnaissance

Moyens	Pour quels patients ?
Éviter les médicaments contre-indiqués <a href="http://www.brugadadrugs.org">www.brugadadrugs.org</a>	Tous
Gestion des hyperthermies	Tous
Éviction des alcoolisations massives, de la cocaïne	Tous
Connaissance des signes d'alerte	Tous
Éviter les arrêts brutaux après un effort intense	Tous
Manceuvres de réanimation par les proches ± défibrillateur semi-automatique	● À discuter avec le patient et ses proches
Bilan génétique et familial des apparentés au premier degré	● Information obligatoire ● Tous les sujets qui le souhaitent
Défibrillateur automatique implantable (DAI)	● Après stratification du risque rythmique chez certains patients ayant un ECG de type 1 spontané ● Après information et discussion avec le patient
Hydroquinidine	● Contre-indication ou refus d'un DAI indiqué ● En prévention de la récurrence d'une arythmie supraventriculaire ● En alternative au DAI ?

**Tableau II :** Comment minimiser le risque de mort subite dans le syndrome de Brugada asymptomatique.

par les patients des signes d'alerte. Ce diagnostic impose également l'information du patient sur sa pathologie, sur l'existence des associations de patients, sur l'importance du suivi. Ce "counseling" des Anglo-Saxons s'applique également à la réflexion menée autour de la stratification du risque rythmique et à l'éventuelle décision d'implanter un défibrillateur à laquelle le patient doit être pleinement associé.

Enfin, le syndrome étant une maladie héréditaire avec une transmission sur un mode autosomique dominant, sa prise en charge doit obligatoirement intégrer une enquête familiale avec exploration si possible – et s'ils le souhaitent – des apparentés au premier degré du cas index. L'ensemble de cette prise en charge se doit d'inclure au minimum une consultation dans un centre de référence ou de compétences des maladies cardiaques héréditaires.

## BIBLIOGRAPHIE

- BRUGADA P, BRUGADA J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol*, 1992;20:1391-1396.
- PRIORI SG, WILDE AA, HORIE M *et al*. HRS/EHRA/APHS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPCC in June 2013. *Heart Rhythm*, 2013;10:1932-1963.
- PRIORI SG, BLOMSTRÖM-LUNDQVIST C, MAZZANTI A *et al*. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC). *Eur Heart J*, 2015;36:2793-2867.
- ANTZELEVITCH C, YAN GX, ACKERMAN MJ *et al*. J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. *Heart Rhythm*, 2016;13:e295-324.
- BARANCHUK A, NGUYEN T, RYU MH *et al*. Brugada phenocopy: new terminology and proposed classification. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2012;17:299-314.
- POSTEMA PG, WOLPERT C, AMIN AS *et al*. Drugs and Brugada syndrome patients: review of the literature, recommendations, and an up-to-date website ([www.brugadadrugs.org](http://www.brugadadrugs.org)). *Heart Rhythm*, 2009;6:1335-1341.
- ECKARDT L, PROBST V, SMITS JP *et al*. Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome. *Circulation*, 2005;111:257-263.
- BRUGADA J, BRUGADA R, ANTZELEVITCH C *et al*. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation*, 2002;105:73-78.
- PROBST V, VELTMANN C, ECKARDT L *et al*. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation*, 2010;121:635-643.
- SIEIRA J, CICONTE G, CONTE G *et al*. Asymptomatic Brugada Syndrome: Clinical Characterization and Long-Term Prognosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015;8:1144-1150.
- SACHER F, PROBST V, MAURY P *et al*. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study-part 2. *Circulation*, 2013;128:1739-1747.
- SROUBEK J, PROBST V, MAZZANTI A *et al*. Programmed Ventricular Stimulation for Risk Stratification in the Brugada Syndrome: A Pooled Analysis. *Circulation*, 2016;133:622-630.
- PRIORI SG, GASPARINI M, NAPOLITANO C *et al*. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed Electrical stimulation preDICTive valuE) registry. *J Am Coll Cardiol*, 2012;59:37-45.
- SACHER F, PROBST V, IESAKA Y *et al*. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study. *Circulation*, 2006;114:2317-2324.
- HERMIDA JS, DENJOY I, CLERC J *et al*. Hydroquinidine therapy in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2004;43:1853-1860.

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



# Une Confiance Fondée sur les Preuves Cliniques<sup>1-6</sup> et l'Expérience en Vraie Vie

- Leader mondial des AODs en prescription
- Plus de 31 millions de patients traités dans le monde à travers 7 indications.<sup>7</sup>



AODs : Anticoagulants Oraux Directs



**Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge ≥ 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident schémique transitoire.**

20 mg en 1 seule prise par jour. En cas d'insuffisance rénale modérée (CICr de 30 à 49 ml/min) : 15 mg 1x/jour. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (CICr de 15 à 29 ml/min), Xarelto® doit être utilisé avec prudence.<sup>8\*</sup>

**Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte (voir rubrique 4.4 du RCP pour les patients présentant une EP hémodynamiquement instable\*).**

15 mg 2x/jour pendant 3 semaines\*\* puis, 20 mg en 1 seule prise par jour - en cas d'insuffisance rénale modérée (CICr de 30 à 49 ml/min), après la phase aiguë des trois premières semaines, une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récurrence sous forme d'EP et de TVP.<sup>8\*</sup>

Compte tenu de l'absence d'antidote et en l'absence de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante, la prescription de Xarelto®, dans la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients ayant une fibrillation atriale non valvulaire et dans le traitement des ETEV et la prévention de leurs récurrences, est préconisée en 2<sup>ème</sup> intention, à savoir dans les cas suivants : - chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte; - chez les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR. (HAS avis Commission Transparence. Décembre 2014 - Mai 2016)

Xarelto est aussi indiqué dans :

- La prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). 10 mg en 1 seule prise par jour<sup>8</sup>. Traitement de première intention. (Avis Commission Transparence - Décembre 2014)

- La prévention des événements athérombotiques chez les patients adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques. 2,5 mg 2x/jour co-administré à de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine<sup>8</sup>. Spécialité non disponible et non remboursée.

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

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



\* L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est <15 ml/min.

\* Xarelto® n'est pas recommandé comme alternative à l'héparine non fractionnée chez les patients présentant une embolie pulmonaire hémodynamiquement instable ou susceptibles de bénéficier d'une thrombolyse ou d'une embolectomie pulmonaire dans la mesure où la tolérance et l'efficacité de Xarelto® n'ont pas été établies dans ces situations cliniques.

\*\* Dans le traitement de l'embolie pulmonaire, les données disponibles portent sur des patients ayant majoritairement reçu une HBPM, une HNF ou du fondaparinux à la phase aiguë de l'EP (24-36<sup>ème</sup> heures) (HAS, Avis de la Commission de la Transparence Xarelto® 15 et 20 mg. Juin 2013. Mai 2016).

References: 1. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91. 2. EINSTEIN-DVT : EINSTEIN Investigators, Bauersachs R et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010 Dec 23;363(26):2499-510. 3. EINSTEIN-PE : EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012 Apr 5;366(14):1287-97. 4. RECORD 1 : Eriksson BI et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358 : 2765-2775. Études retenues lors de l'évaluation du dossier d'AMM et du dossier de transparence. 5. Jessica L. Mega et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012 Jan 5; 366:9-19. Étude retenue lors de l'évaluation du dossier d'AMM. 6. Record 3 : Michael R. Lassen et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Total Knee Arthroplasty. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2776-2786. Étude retenue lors de l'évaluation du dossier d'AMM et du dossier de transparence 7. Calculation based on IMS Health MIDAS, Database: Quarterly Sales Q1 2017. 2.5-10-15-20 mg. 8. Résumé des Caractéristiques du Produit Xarelto®.