

réalités

n° 332

CARDIOLOGIQUES

L'ANNÉE
CARDIOLOGIQUE



QUOI DE NEUF
EN 2017 ?

NOUVEAU LEXUS NX 300h HYBRIDE

L'ART DE SE DISTINGUER

L'ALTERNATIVE HYBRIDE PREMIUM



Consommations (L/100 km) et émissions de CO₂ (g/km) en cycle mixte :
de 5,0 à 5,3 et de 116 à 123 (C). Données homologuées CE.

* Vivez l'exceptionnel.

 **LEXUS**
EXPERIENCE AMAZING*

■ Billet du mois

2017 : complexité, perplexité, efficacité

“Plus la connaissance progresse, plus elle s’aperçoit qu’elle ne peut aboutir”

~ Claude Lévi-Strauss



F. DIÉVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Plus qu’à l’habitude, ce billet sera à la fois très personnel et semé de plus de questions que de réponses. Faisant suite aux deux précédents, il aurait dû rendre compte d’une étude importante présentée à l’ESC, en l’occurrence ce mois-ci, l’étude CANTOS. Ce ne sera donc pas le cas mais ce n’est que partie remise au mois prochain.

Pourquoi ce décalage ? Pour trois raisons. **D’abord**, parce que ce numéro de *Réalités Cardiologiques* fait le bilan de l’année 2017 et qu’il m’est apparu plus adapté d’être en phase avec son thème : la mise en perspective d’une année et ici, en l’occurrence, la mise en perspective de notre pratique, actuelle et future. **Ensuite**, parce que je reviens du congrès du TCT, congrès de cardiologie interventionnelle qui fut, comme à l’acoutumée, très riche en données nouvelles illustrant la complexité qu’a maintenant atteint la médecine, notamment la médecine très spécialisée... qui ne fait que compléter la médecine praticienne quotidienne. Il est à noter que j’ai volontairement adopté une attitude de spectateur interrogatif en assistant à ce congrès, afin de prendre du recul pour tenter de comprendre dans quelles directions pourrait aller notre spécialité de cardiologue. **Enfin**, troisième raison (qui explique d’ailleurs mon attitude lors du TCT), parce que mes récentes semaines ont compris quelques lectures générales de mise à jour sur l’économie, la robotique, l’intelligence artificielle et le devenir possible de nos sociétés. Tous ces éléments ont contribué à me rendre très perplexe et sont à l’origine de multiples interrogations, sans encore de réelles réponses, si ce n’est celle du souhait de rester efficace en pratique. Ce billet rapporte quelques-uns des éléments à l’origine d’une nouvelle perplexité.

■ L’innovation, son coût humain et financier

“Fabuleux” ne peut-on s’empêcher de penser en regardant avec recul les procédures de cardiologie interventionnelle retransmises en direct lors du TCT depuis de grands centres nord-américains mais aussi chinois et indiens. Certes, il s’agit d’une pratique de la médecine transformée en grand spectacle, mais il n’empêche, une question en ressort : **que ne peut-on pas faire aujourd’hui par voie interventionnelle percutanée ?**

Implanter une prothèse valvulaire dans une valve mitrale native ? Oui ! Dans une valve pulmonaire ? Oui ! Poser un anneau mitral ou tricuspide par voie interventionnelle ?

I Billet du mois

Oui ! Corriger une fuite mitrale voire tricuspide ? Oui ! Fermer une communication interauriculaire ? Oui ! Créer une communication interauriculaire pour le traitement de l'insuffisance cardiaque ? Oui ! Diminuer le volume ventriculaire par un système en forme de parachute afin de diminuer la contrainte ventriculaire gauche ? Oui... Oui... Oui !

Et encore, implanter une valve aortique dans une autre valve, en l'occurrence une bioprothèse ? Oui ! Et cela, en déchirant/découpant préalablement la *cusp* de la bioprothèse qui aurait pu recouvrir l'*ostium* de la coronaire gauche, avec en parallèle des sondes mesurant les pressions aortiques et ventriculaires gauches, une sonde d'entraînement électrosystolique, un dispositif de protection contre les embolies cérébraux, une sonde d'échocardiographie transœsophagienne à sa place et manipulée par son échocardiographe dédié, une équipe prête à faire un choc électrique (et qui d'ailleurs le fera lors de la survenue d'une fibrillation ventriculaire suite à l'inflation du ballonnet dans la valve aortique), et donc une équipe d'anesthésie, et donc plusieurs intervenants et du personnel paramédical, et donc plus de 10 personnes présentes dans la salle d'intervention. Toutes nécessaires, toutes utiles, toutes compétentes dans leur domaine hyperspécialisé pour un geste thérapeutique, simple dans son principe, et de fait très complexe dans sa réalisation, ce que tend à faire oublier l'habitude.

Quel sera l'avenir de ces innovations ?

On ne peut le dire mais, en tout cas, elles ouvrent de nouvelles voies thérapeutiques qui justifient de nouvelles évaluations à l'encontre des méthodes considérées comme la référence à un moment donné.

Et puis au TCT, en matière de présentation, il y a eu les résultats d'une analyse économique comparant le remplacement valvulaire aortique par méthode chirurgicale et par voie percutanée

(TAVI). Et qu'apprend-t-on ? Peu importe qu'une technique soit un peu moins onéreuse que l'autre, ce qui surprend, c'est la valeur absolue des chiffres présentés. Ainsi, aux États-Unis, le coût de traitement d'un rétrécissement valvulaire aortique, tant par chirurgie que par TAVI, est compris entre 80 000 et 100 000 dollars la première année. Et encore, surprise, les coûts des honoraires médicaux pour le TAVI ne sont "estimés" qu'à 3 800 dollars, moins élevés que ceux de l'équipe chirurgicale (5 400 dollars). En revanche, le coût de la valve TAVI, pour sa part, est de 38 500 dollars, celui de la valve chirurgicale de 16 400 dollars. Ce qui grève le coût de la chirurgie, qui est la technique la plus onéreuse au final, c'est le coût de la prise en charge hospitalière, soit 37 400 dollars pour la chirurgie contre 19 417 dollars pour le TAVI.

Et ainsi, des questions diverses et variées ne peuvent manquer d'être posées

La première concerne le nombre de médecins nécessaires au bon fonctionnement du système de santé. Ainsi, il est écrit partout que l'on manque de médecins en France mais, dans notre cas, pour traiter une seule personne, d'un seul problème, dans le cadre d'un TAVI, il a fallu mobiliser pendant au moins 3 heures au moins une demi-douzaine de médecins hyperspécialisés. Si l'on prend en compte des soins de médecine générale qui seraient effectués avec un tel nombre de médecins, c'est probablement de l'ordre d'une centaine de personnes qui auraient été prises en charge dans un même délai, certes pour des problèmes le plus souvent plus simples, mais aussi pour un coût moindre en matière d'honoraires médicaux et en tout cas pour un service rendu tout aussi nécessaire et à un plus grand nombre. Former, à volume constant, selon le principe du *numerus clausus*, des médecins dont une partie ira vers l'hyperspécialisation ne peut donc qu'aggraver la pénurie de médecins de premier recours. Quelles déci-

sions prendre ? Augmenter le nombre de médecins disponibles et donc modifier ou le principe du *numerus clausus* ou le nombre d'étudiants admis en deuxième année ? Limiter l'accès aux hyperspécialités pour augmenter, par effet de vase communicant, le nombre de médecins de premier recours ? Comment ? Par des mesures incitatives ou par des mesures coercitives ? Mais, faisant cela, on sacrifie probablement l'innovation et on altère la qualité des soins.

Faut-il former plus de médecins alors que le système de santé est déjà financièrement déficitaire ? Les économistes répondent à cette question de façon simple : l'augmentation de l'offre augmente la demande, ce qui majore les coûts de la santé. Il faut donc qu'il y ait de la croissance et des emplois qui généreront des entrées de charges sociales. En revenant à notre cas, celui du coût estimé du traitement du rétrécissement aortique, et en prenant les données présentées au TCT pour les États-Unis, on peut calculer que le coût d'une seule maladie chez une seule personne revient au salaire annuel cumulé de 5 personnes (en prenant la valeur moyenne du salaire en France) ou plus justement aux charges sociales dévolues à la santé que versent plus de 30 salariés pendant 1 an. Combien d'emplois seront nécessaires pour que le système devienne pérenne ? Le système pourra-t-il tenir ? Et ce, en sachant que la population vieillit par le haut comme disent les démographes et que la prévalence du rétrécissement valvulaire aortique augmente et augmentera de ce fait ? Sachant aussi que le coût de prise en charge d'une telle maladie ne peut être supporté par une seule personne – le malade – et que la mutualisation des coûts est donc nécessaire, le système français reposant sur la solidarité nationale peut-il rester pérenne en l'état ? Ou, si l'emploi et la croissance ne sont pas au rendez-vous, des ajustements structurels majeurs sont-ils à envisager ? Et lesquels ? Qui serait prêt à accepter, par exemple, que les médecines non validées en matière de bénéfice clinique propre (comme l'homéopathie

et les cures thermales probablement) ne soient plus prises en charge pour tout ou partie par la solidarité nationale ? Qui serait prêt à accepter un haut degré de rationalisation des coûts médicaux en fonction du bénéfice démontré, et uniquement cela, comme tente de le faire l'Angleterre ? Quelles conséquences d'une telle régulation et démarche sur l'ensemble de la chaîne de soins qui va de la recherche d'innovation à la consultation dite de confort ? L'innovation, pour "fabuleuse" qu'elle puisse paraître, pose des questions majeures concernant le financement du système de santé, questions qui ne seront pas résolues, comme certains attentistes le pensent, par le retour de la croissance.

La complexité et les capacités cognitives

Avant l'avènement de la coronarographie, certains mouraient d'une sténose du tronc commun coronaire gauche sans que l'on connaisse la cause du décès. C'était la période simple de l'ignorance sur laquelle on pouvait greffer des schémas explicatifs idéologiques...

Puis la compréhension du mécanisme de l'infarctus du myocarde et de la mort subite, la pratique de la coronarographie, l'évaluation de la chirurgie de pontage coronaire, ont permis de prolonger la survie de patients ayant une sténose du tronc commun. La sténose du tronc commun relevait donc, autant que faire se peut, de la chirurgie cardiaque. C'était la simplicité d'essence positiviste, d'une première attitude thérapeutique validée contre un traitement médical qui était encore rudimentaire.

L'angioplastie est alors arrivée et a légitimement voulu se comparer à la chirurgie. Il a fallu plusieurs années et de nombreuses études pour juger quelle modalité de prise en charge de la sténose du tronc commun, c'est-à-dire de la chirurgie ou de l'angioplastie, était la meilleure. Dans cette évaluation,

il y a d'abord eu le temps des registres concluant que l'angioplastie était faisable avec un risque de plus en plus acceptable. Puis est venu le temps des essais thérapeutiques dédiés, comparant spécifiquement l'angioplastie et la chirurgie coronaire comme traitement de la sténose du tronc commun. Nous sommes dans ce temps. Ainsi, lors du TCT de 2016, deux études spécifiques ont été présentées, les études NOBLE et EXCEL, dont les résultats ont paru divergents, l'un paraissant favorable à la chirurgie, l'autre en faveur de la non-infériorité de l'angioplastie. Dans l'étude NOBLE ayant enrôlé 1 201 patients, la chirurgie de pontage est ainsi significativement supérieure à l'angioplastie pour réduire le risque de mortalité, IDM non procédural, AVC et nouvelle revascularisation à 5 ans. Dans l'étude EXCEL ayant enrôlé 1 905 patients, l'angioplastie est significativement non inférieure à la chirurgie de pontage avec un suivi moyen de 3 ans pour réduire le risque de décès, d'AVC, d'IDM, dont les infarctus périprocéduraux. On voit que ni la taille des populations, ni les critères de jugement, ni la durée de suivi n'étaient identiques dans ces deux essais, tous éléments propices à la publication d'analyses multiples de ces essais.

Et cela n'a pas manqué. En effet, dans l'année ayant suivi la parution de ces études, que s'est-il passé ? Plusieurs sessions du TCT nous l'ont rappelé dans l'hypothèse où un épisode de la saga aurait manqué. Le premier élément, le plus troublant, est que sont parues dans ce délai pas moins de 18 méta-analyses comparant angioplastie et chirurgie dans le traitement de la sténose du tronc commun. Plus troublant encore, 6 de ces méta-analyses sont parues dans des numéros consécutifs d'une même revue (*American Journal of Cardiology*). Temps perdu et travail inutile ? Ou bien chacune de ces méta-analyses apporte-t-elle un élément nouveau et utile ? Très difficile à dire et encore plus difficile à juger car cela nécessite de lire les 18 travaux, de les comparer, de juger de

leurs méthodes respectives (fréquentiste, bayésienne, de registres, de sous-groupes, d'études dédiées, de données assemblées, pairées, individuelles...) pour apprécier quel est le résultat le plus fiable, le plus pertinent... Et ce, tout en sachant qu'en parallèle, de nombreuses analyses interprétatives et explicatives des résultats des études EXCEL et NOBLE ont été publiées, de même que plusieurs sessions de plusieurs congrès ont été consacrées à ces résultats comme lors de l'euroPCR (rapportées dans un article d'*EuroIntervention*). Ainsi, s'intéresser au seul traitement des seules lésions du tronc commun pourrait presque devenir un métier à temps complet. Et la fin d'année confirme ce jugement puisque, lors du TCT 2017, ont été présentés et commentés, d'une part, une nouvelle méta-analyse comparant chirurgie et pontage et, d'autre part, un essai thérapeutique comparant deux techniques différentes d'angioplastie des lésions distales du tronc commun, l'étude DKCRUSH. Cette dernière a comparé l'angioplastie avec deux stents et double *kissing* à l'angioplastie dite provisionnelle ne traitant avec un stent que l'artère d'amont, en l'occurrence le tronc, et la branche principale d'aval, en l'occurrence, l'IVA. Cette étude montre que le double *kissing* est supérieur au stent provisionnel pour réduire l'incidence des nécessités de revascularisation de la lésion cible. Le double *kissing* doit-il devenir la référence validée du traitement du tronc commun ou l'étude DKCRUSH a-t-elle des limites rendant nécessaire de relativiser sa portée ? Les experts étaient partagés dans leurs commentaires, et c'est un euphémisme de l'exprimer comme cela.

En parallèle, lors de diverses sessions, il a été rappelé qu'il est nécessaire d'évaluer le degré de sténose par une approche fonctionnelle (FFR ou iFR), de dilater par un ballon de grand diamètre le stent d'amont dans le double *kissing*, etc. Et donc qu'il y a de multiples "raffinements techniques" permettant une amélioration de la qualité des résultats de l'angio-

I Billet du mois

plastie en matière de réduction du risque de complication, c'est-à-dire de thrombose de stent et de resténose... Quelle est donc la technique de référence, c'est-à-dire celle qui garantit les meilleurs soins au patient ? Combien d'outils procéduraux (FFR, échographie endocoronaire, OCT, ballons divers et variés...) faut-il utiliser pour garantir ces meilleurs soins et à quel coût ?

Par ailleurs, il a aussi été rappelé qu'il existe plusieurs techniques d'angioplastie des lésions de bifurcation et qu'il y a une typologie des lésions de bifurcation (Medina) en différenciant plusieurs types, et que certaines techniques d'angioplastie sont plus appropriées à certains types de lésions, même si elles n'ont pas encore toutes été évaluées comparativement... Enfin, il existe de nombreux modèles de stents coronaires et de nombreux traitements adjuvants de l'angioplastie, notamment en matière de traitements antithrombotiques et de leurs associations, de durée de ces traitements et de leurs doses, sans oublier la variété des contextes cliniques pouvant moduler les modalités de prise en charge, comme l'ischémie silencieuse, l'angor stable, le syndrome coronaire aigu avec et sans sus-décalage du segment ST. Et donc, en prenant des chiffres, assurément approximatifs et donc faux, mais permettant d'illustrer le problème évoqué dans les lignes précédentes, on peut imaginer 7 types différents de lésions du tronc commun, 4 techniques différentes d'angioplastie des bifurcations coronaires, 8 stents actifs différents disponibles, 4 situations cliniques différentes, une douzaine de possibilités de traitements antithrombotiques différents... Ces simples chiffres rendent compte du fait qu'il y a déjà plus de 10 000 possibilités d'essais thérapeutiques contrôlés différents nécessaires pour évaluer toutes les combinaisons thérapeutiques possibles face à une lésion du tronc commun. Et le chiffre pourrait encore être multiplié en n'évaluant pas que les détails techniques de l'angioplastie mais en faisant des com-

paraisons avec la chirurgie de pontage et ses diverses techniques. On comprend dès lors qu'il est impossible d'évaluer toutes les possibilités de traitement du tronc commun coronaire gauche et que toute stratégie adoptée en pratique repose sur une part d'inconnue, d'extrapolations et d'interprétations, et que ces interprétations prennent en compte de multiples variables.

Si l'on revient aux méta-analyses parues en 2016-2017 concernant le traitement du tronc commun, qu'ont-elles apporté de nouveau ? Essentiellement des différences de méthodes comme on l'a dit, l'une d'entre elles étant notamment d'évaluer les résultats avec des suivis différents : 3 mois, 1 an, 3 ans, 5 ans, voire plus. Ainsi, une des dernières méta-analyses parues (on n'ose plus dire la dernière) a reconstruit une courbe de Kaplan-Meier moyenne à partir des données de 4 études différentes (encore une nouvelle technique de méta-analyse...). Que nous apprend cette méthode ? Globalement, qu'avec un recul moyen de 5 ans, les deux techniques – angioplastie et pontage – sont associées à des risques similaires de décès, d'infarctus du myocarde et d'AVC, mais que :

- le pronostic global est meilleur les 2 premières années avec l'angioplastie, équivalant à 5 ans, mais diverge au-delà de 5 ans et est alors en faveur du pontage ;
- le risque d'AVC est plus élevé avec la chirurgie, le risque d'IDM plus élevé avec l'angioplastie et le risque de nouvelle revascularisation ultérieure beaucoup plus élevé avec l'angioplastie ;
- ce résultat global est le même quel que soit le score Syntax, et ce, que des stents actifs de première ou de deuxième génération soient utilisés (ouf, enfin une donnée simplificatrice !).

Comment alors être efficace et prendre une décision ? Le patient, assurément, doit exprimer son choix, mais celui-ci doit-il être exprimé avant ou après une décision collégiale du type *HeartTeam*, lorsque celle-ci est convoquée ? Connaissant les résultats des

évaluations comparatives entre pontage et angioplastie, qui du médecin ou du patient doit choisir le mode de prise en charge ? En quoi le passage par l'équipe pluridisciplinaire, la *HeartTeam*, change-t-il la réponse potentielle à la question précédente ? Le mode de prise en charge doit-il être différent selon l'espérance de vie du patient ? Doit-il être différent selon les résultats obtenus par les centres chirurgicaux et de cardiologie interventionnelle (lorsque l'on a accès à ces résultats) ? Doit-il être différent selon la technique d'angioplastie qui sera utilisée ?

Étendons le problème aux suites du traitement de la lésion du tronc commun chez un patient dont on supposera qu'il a plus de 65 ans : quelle doit être la prise en charge des paramètres lipidiques ? Obtenir un LDL inférieur à 0,70 g/L ou beaucoup plus bas ? Le diminuer de 50 % voire plus par rapport à sa valeur de base quelle que soit celle-ci ? Et avec quel(s) traitement(s) ? Quelle est la cible tensionnelle ? Moins de 150/90 mmHg comme le préconisent les recommandations de 2017 de l'*American College of Physicians* ? Ou moins de 130/80 mmHg comme le préconisent les recommandations de l'*American Heart Association*, elles aussi parues en 2017 ? Quelle doit être la nature du traitement antithrombotique et quelle doit être sa durée ?

On aura compris la difficulté et le caractère transitoire, relatif et évolutif des textes de recommandations de bonnes pratiques et la difficulté à juger de la valeur de l'arrêt du 27 avril 2011, du Conseil d'État en France. Pour mémoire, celui-ci peut être interprété comme donnant aux recommandations de pratique "force de loi", ce qui pose un réel problème face à l'évolution des données et à leur complexité. Cet arrêté est arrivé à cette conclusion par un raisonnement très juridique dont les étapes sont les suivantes :

- les recommandations de la HAS sont des décisions "faisant grief" et ont donc un caractère obligatoire en ce sens

qu'elles doivent obligatoirement être appliquées par le médecin ;
 – les médecins ont l'obligation déontologique et légale d'assurer des soins consciencieux, attentifs et conformes aux données de la science ;
 – les données acquises de la science ressortent notamment des recommandations de bonnes pratiques ;
 – le médecin, lorsqu'il respecte les données acquises de la science, suit, par la force des choses, les recommandations et donc les recommandations de bonne pratique ont "un caractère obligatoire" : bien soigner selon l'état de l'art, c'est soigner selon les recommandations.

Comment rester efficace ou le principe du rasoir d'Ockham

Face à la complexité, on ne peut rester dans des abîmes de perplexité, il faut bien agir au quotidien. La perplexité doit cependant tenir son rang : engendrer des questions, fournir des cadres d'analyse pour anticiper et agir demain. Mais, pour l'action du jour, elle ne doit servir principalement qu'à faire prendre conscience du caractère relatif de toute décision et de toute action, même si celles-ci reposent sur une analyse du passé et du présent et ont des conséquences pour l'avenir.

Comment gérer le présent ? Certains ont des recettes qui, pour encore futuristes qu'elles apparaissent, seront à l'évidence à prendre en compte. Il en est ainsi du raisonnement suivant : le nombre de travaux de recherche en médecine devient tellement gigantesque, varié et complexe, qu'un moteur de recherche usuel (PubMed ou Google) ne peut plus permettre au médecin, ou à une équipe médicale, d'accéder à toutes les données de la science dans un domaine, et encore moins d'analyser ces données. Pour les futurologues, de toute évidence, cette tâche doit être dévolue à des machines et surtout à l'intelligence artificielle soumise au processus d'apprentissage en profondeur (*deep learning*). Ces prospectivistes prédisent ainsi que les

machines devraient pouvoir prochainement explorer le réseau mondial des données numériques afin de collecter les données pertinentes et d'en produire une analyse "prédigérée" en quelque sorte. Certaines études indiquent déjà que dans quelques domaines (diagnostic, analyse d'images numérisées...), la machine est supérieure à l'homme.

Plus encore, la machine pourrait aussi résoudre paradoxalement une partie du problème dit de la pénurie de médecins, car elle menace de toute évidence l'existence, peut-être, mais en tout cas certainement le mode de fonctionnement de certaines spécialités. En premier lieu, il y a la radiologie pour laquelle les futurologues annoncent que cette spécialité devrait perdre 80 % de ces effectifs dans les 10 à 15 ans à venir, l'analyse des images étant dévolue aux machines, la pratique des examens au personnel paramédical, voire aux machines. Mais tout cela, c'est pour demain, ce sont certes des éléments à prendre en compte, mais cela ne résout pas le problème de la pratique aujourd'hui de "soins consciencieux, attentifs et conformes aux données de la science".

Une autre voie pour résoudre le problème d'efficacité consiste à penser que les choses doivent rester simples, que toutes ces interrogations sont futiles, que c'était mieux dans le passé, que tout ça, c'est pour les experts, et cela tout en espérant que ces experts jugés "hors sol" n'aient pas un jour à nous juger, mais cette fois-ci, dans un procès pour erreur ou faute... Et que de toute façon, aux prochaines élections, elles verront bien, toutes ces élites détachées du réel, ce que l'on pense de leurs élucubrations...

Mais vouloir revenir au passé ne résout pas plus mon problème d'aujourd'hui que de se projeter dans l'avenir.

Que faire ? Pour ma pratique quotidienne, j'aime utiliser un principe de raisonnement philosophique apparenté au rationalisme et qui est dénommé le rasoir

d'Ockham. Ce principe est rappelé dans les lignes qui suivent, dont plusieurs sont adaptées de sa description dans Wikipédia. Il s'agit d'un principe de simplicité, d'économie ou de parcimonie qui est formulé comme suit : "*Les hypothèses suffisantes les plus simples sont les plus vraisemblables*". En d'autres termes : "*Pourquoi faire compliqué quand on peut faire simple ?*". Simple ne veut pas dire simpliste : ce n'est pas l'hypothèse la plus simpliste, la plus évidente ou la plus conventionnelle qui est forcément la bonne, et ainsi le rasoir ne prétend pas désigner quelle hypothèse est vraie, il indique seulement laquelle devrait être considérée en premier. Mais pourquoi le terme de rasoir ? Parce qu'en philosophie, le terme "rasoir" désigne un principe ou une règle générale qui permet d'éliminer, donc de "raser", des explications improbables d'un phénomène. Pourquoi avoir recours à des notions de philosophie pour rendre compte d'une attitude du type "*pourquoi faire compliqué quand on peut faire simple*" ? Parce que ce recours analyse les tenants et aboutissants consistant à choisir une solution simple face à un problème complexe.

Ainsi donc, il est nécessaire d'être conscient de la complexité, de savoir la prendre en compte ou de savoir la déléguer aux réflexions des experts du domaine, tout en sachant qu'eux aussi ne peuvent plus rendre compte parfaitement de l'accumulation des données dans leur domaine spécifique. Pour agir, il faut donc adopter des principes généraux et globaux en tenant pour accessoires les détails, et ce tel que saint Thomas d'Aquin l'exprimait : "[...] *Ce qui peut être accompli par des principes en petit nombre ne se fait pas par des principes plus nombreux*." Simplifier les choses n'est pas les rendre trop simples, mais en diminuer seulement le degré de complexité. La complexité n'étant pas négligée toutefois et le caractère relatif de toutes décisions et actions doit être constamment présent à l'esprit car, pour résumer une des facettes du principe

COMITÉ D'HONNEUR

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

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

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

Sommaire

Novembre 2017



n° 332

L'Année cardiologique Quoi de neuf en 2017 ?

BILLET DU MOIS

3 **2017 : complexité, perplexité, efficacité**
F. Diévert

36 **Quoi de neuf dans le SCA et en cardiologie interventionnelle ?**
O. Barthélémy

44 **Quoi de neuf dans les dyslipidémies ?**
F. Delahaye

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

10 **Quoi de neuf en insuffisance cardiaque ?**

M. Galinier, E. Cariou, O. Lairez, P. Fournier, C. Delmas, C. Biendel-Picquet, J. Roncalli

49 **Quoi de neuf en rythmologie et stimulation ?**
F. Extramiana

56 **Quoi de neuf en imagerie par IRM et scanner ?**
F. Sanguineti, J. Garot

18 **Quoi de neuf pour le cardiologue en diabétologie ?**
F. Diévert

63 **Quoi de neuf en échographie cardiaque ?**
C. Meuleman

24 **Quoi de neuf en hypertension ?**
X. Girerd

28 **Quoi de neuf dans les valvulopathies ?**
D. Himbert

Un bulletin d'abonnement est en page 8.

Image de couverture :
©LTDean@shutterstock.com

L'année cardiologique

Quoi de neuf en insuffisance cardiaque ?



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

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

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

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

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

L'insuffisance cardiaque est une pathologie aux multiples visages. Ainsi, en l'absence cette année de grands essais thérapeutiques positifs, les progrès portent sur la prise en charge de sa complication rythmique la plus fréquente, la fibrillation atriale, et de ses comorbidités, carence martiale et diabète. En revanche, le traitement de ses formes à fraction d'éjection préservée et aiguë reste toujours en échec.

La bendopnée : nouveau symptôme d'insuffisance cardiaque

Bien que la première description d'une insuffisance cardiaque remonte au papyrus Ebers, un nouveau symptôme a été récemment rapporté [1, 2] : la bendopnée, définie par la survenue d'une dyspnée en antéflexion, typiquement lorsque le patient se chausse, et secondaire à une augmentation des pressions de remplissage. À l'heure où le dosage des peptides natriurétiques de type B et l'échocardiographie Doppler ont tendance à prendre le pas sur la clinique, il est réconfortant d'enrichir notre champ sémiologique !

Ainsi, si la dyspnée d'effort demeure le symptôme le plus fréquent dans l'insuffisance cardiaque et sa classification par le score de la NYHA une aide précieuse pour nos décisions thérapeutiques, son caractère non spécifique doit conduire à la recherche de symptômes plus spécifiques, traduisant une augmentation des pressions de remplissage, comme l'orthopnée et la bendopnée, bien que cette dernière puisse survenir chez les sujets âgés et/ou obèses en dehors de

toute insuffisance cardiaque. La fréquence de la bendopnée au cours de l'insuffisance cardiaque est estimée entre 28 et 49 % selon les deux séries qui lui ont été consacrées [1, 3], qui ont toutes deux mesuré le temps d'apparition de cette difficulté respiratoire en position penchée en avant, variant de 8 à 12,5 s en moyenne, et devant par définition survenir en moins de 30 s. Lors de l'examen clinique, l'existence d'une bendopnée est reliée à une fréquence plus élevée d'hépatomégalie et de reflux hépato-jugulaire. À l'échocardiographie-Doppler, ce nouveau symptôme est plus fréquemment associé à une dilatation des cavités auriculaires gauches et droites ainsi qu'à une élévation des pressions artérielles pulmonaires systoliques, mais non à la valeur de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, étant aussi bien retrouvé dans les insuffisances cardiaques à fraction d'éjection réduite que préservée. La bendopnée participe à l'altération de la qualité de vie des patients, à l'origine d'une limitation subjective chez 80 % d'entre eux (55 % ne pouvant plus se chausser eux-mêmes) majorée par une augmentation de l'index de masse corporelle.

Un récent travail, portant sur 250 patients hospitalisés pour décompensation d'une insuffisance cardiaque, a tenté de déterminer sa signification pronostique à court terme. La présence d'une bendopnée est reliée significativement à un stade de la NYHA plus sévère et à un taux de mortalité à 6 mois plus élevé (RR : 1,39 ; IC 50 % : 1,07-1,79 ; p = 0,025) en analyse univariée. Relation avec la mortalité non retrouvée en analyse multivariée sauf chez les patients en stade III ou IV de la NYHA. Cependant,

les patients qui décèdent ont un temps d'apparition de la dyspnée en position penchée en avant plus bref (11,2 s) que ceux qui survivent (14,6 s ; p = 0,01).

Il reste maintenant à déterminer les effets de nos traitements sur ce nouveau symptôme qui, s'il apparaît plus fréquent dans les formes sévères de la maladie, mérite d'être recherché chez tous nos patients, voire chez les sujets à risque de développer une insuffisance cardiaque.

Insuffisance cardiaque et fibrillation atriale

Insuffisance cardiaque et fibrillation atriale sont deux pathologies fréquemment associées, participant à l'aggravation l'une de l'autre. Au cours de l'insuffisance cardiaque, l'incidence de la fibrillation atriale augmente avec la sévérité de la maladie, passant dans les essais thérapeutiques de 10 à 40 % du stade I au stade IV de la NYHA et intéres-

sant jusqu'à 60 % des patients dans les registres où la population est plus âgée. Ses conséquences sont particulièrement graves. À court terme, il s'agit d'un des principaux facteurs déclenchant des décompensations et, à long terme, la perte de la systole auriculaire participe à l'altération de l'état hémodynamique et, chez les patients antérieurement en rythme sinusal, elle est associée à une diminution de la survie.

En dehors des cas de tachycardiomyopathie dont la fibrillation atriale est la principale cause, il n'était cependant pas clairement établi si l'aggravation du pronostic constatée en cas de fibrillation atriale était reliée à cette dernière, en faisant un véritable facteur aggravant, ou si elle ne représentait qu'un marqueur d'une atteinte plus sévère. Au cours de la fibrillation atriale, l'incidence de l'insuffisance cardiaque varie de 30 à 60 % au cours des essais thérapeutiques les plus récents. Elle augmente le risque thromboembolique comme le rappelle le C de "Congestive Heart Failure" (première lettre de l'acronyme "CHADS₂-Vasc₂"), majore le risque hémorragique du fait de la fragilité et de la plurimédication des patients insuffisants cardiaques, et diminue l'efficacité et la sécurité des AVK en réduisant le temps passé à l'équilibre.

Sa prise en charge thérapeutique demeurerait incertaine, deux attitudes étant possibles : le contrôle du rythme ou le simple contrôle de la fréquence cardiaque. Jusqu'à présent, la stratégie de contrôle du rythme ne s'était pas révélée supérieure à celle du contrôle de la fréquence pour réduire la morbi-mortalité au cours de l'insuffisance cardiaque [4], où seule l'amiodarone peut être utilisée en raison des effets proarythmogènes ou inotropes négatifs des autres antiarythmiques [5]. L'utilisation des techniques d'ablation semblait donc séduisante, le retour en rythme sinusal étant associé à une augmentation de la fraction d'éjection, à une amélioration de la qualité de vie et de la performance à l'effort.

Au cours de l'étude AATAC-HF [6], ayant inclus 203 patients présentant une FA persistante et une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFER, FE < 40 %) en stade III de la NYHA, équipés d'un défibrillateur automatique implantable avec ou sans resynchronisation, naïfs d'amiodarone ou sous une faible dose de cet antiarythmique, l'ablation des veines pulmonaires associées dans 80 % de ces cas à la réalisation de lignes additionnelles – dont une deuxième procédure était autorisée dans les 3 mois suivant la première – en comparaison au traitement par amiodarone, a diminué, après un suivi de 1 à 6 mois, de 2,5 fois le risque de récurrence de fibrillation atriale, qui était le critère primaire, le maintien en rythme sinusal étant associé à un gain de 9,6 % de la fraction d'éjection. De plus, avait été observée dans le groupe ablation une diminution significative du risque d'hospitalisation urgente de -45 % et du risque de décès de -50 % qu'il restait à confirmer par un essai spécifique, ce qui a justifié la réalisation de l'étude CASTLE-AF présentée à Barcelone.

Cet essai a inclus 363 patients présentant une ICFER (FE ≤ 35 %) en classe II ou plus de la NYHA et une fibrillation atriale symptomatique, paroxystique

ou persistante, après échec ou intolérance d'un antiarythmique, implantés d'un défibrillateur automatique, avec ou sans stimulation multisite et suivis par télésurveillance à domicile. Après randomisation, 179 patients ont été traités par ablation (comportant systématiquement une isolation des veines pulmonaires associées ou non à d'autres lésions additionnelles selon la décision de l'opérateur, procédure pouvant être répétée en cas de récurrence) et 184 par traitement conventionnel. Il s'agissait de patients relativement jeunes, 62 ans en moyenne, le plus souvent en stade II de la NYHA, présentant majoritairement une fibrillation atriale persistante, très bien traités et recevant très souvent de l'amiodarone. Après un suivi médian de 37,8 mois, le critère primaire, associant les décès totaux et les hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque, est significativement réduit de 38 % (fig. 1) dans le groupe ablation, réduction portant autant sur la mortalité toute cause (-47 %) que sur les hospitalisations (-44 %). Parmi les critères secondaires, on observe une réduction significative de 51 % de la mortalité et de 28 % des hospitalisations cardiovasculaires. Ce bénéfice est associé à une majoration de la fraction d'éjection de 5 % la première année et de 8 % à la fin

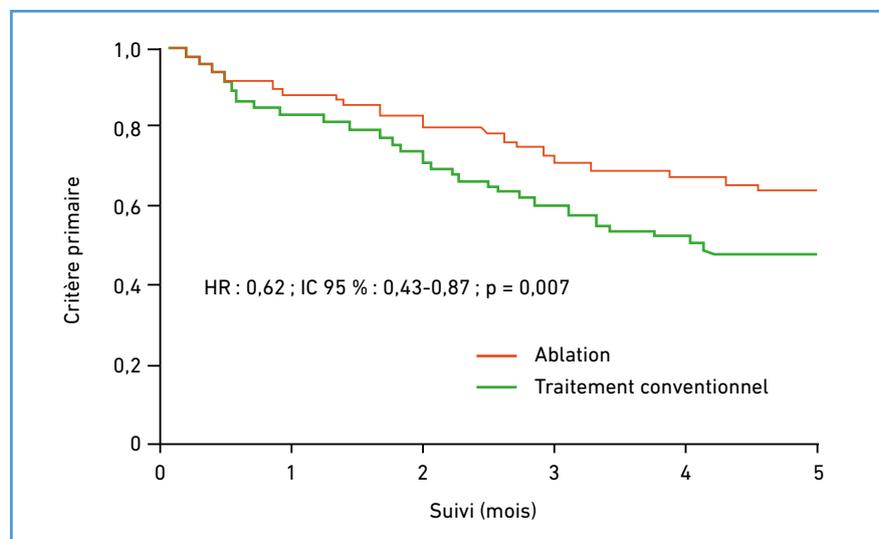


Fig. 1 : Étude CASTLE-AF. Critère principal de jugement (mortalité et hospitalisation pour insuffisance cardiaque).

L'année cardiologique

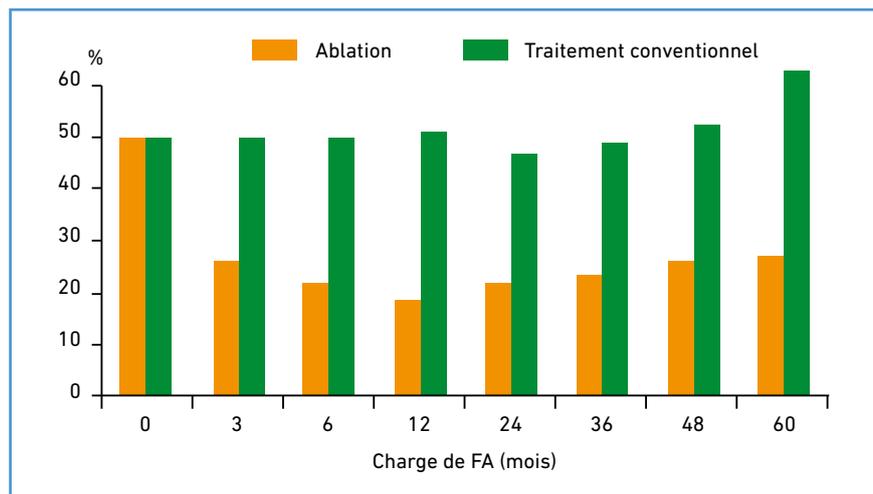


Fig. 2 : Étude CASTLE-AF : charge de FA issue de l'interrogation des DAI.

de l'étude et à une diminution d'environ 50 % de la charge en fibrillation atriale qui se maintient au long cours, avec un suivi pouvant atteindre 5 ans (fig. 2). L'analyse en sous-groupe révèle l'homogénéité des résultats, notamment quelle que soit la classe de la NYHA ou le type de FA. Les effets secondaires sont attendus et rares, avec dans le groupe ablation 3 épanchements péricardiques, 3 hématomes sévères mais moins d'AVC.

Cette petite étude par le nombre de patients inclus, confirmant les données de l'essai AATAC-HF, en démontrant une amélioration considérable du pronostic des patients présentant une ICFer et une FA après ablation par radiofréquence, pourrait bouleverser nos pratiques à condition d'une bonne sélection des patients auxquels proposer une telle procédure. Dès à présent, une méthode ablatrice peut être proposée précocement sans attendre – à la différence des patients non insuffisants cardiaques – l'échec du traitement antiarythmique chez deux types de patients présentant une ICFer et une FA paroxysmique ou persistante : ceux chez lesquels on découvre de manière concomitante ces deux pathologies et donc suspects de tachycardiomyopathie – dont la maladie régressera avec le retour en rythme sinusal – et les patients connus porteurs

d'une dysfonction ventriculaire gauche dont l'état clinique s'aggrave lors d'un passage en FA pour enrayer le cours évolutif de la maladie.

Les centres d'insuffisance cardiaque et de rythmologie doivent donc plus que jamais travailler de concert et confirmer ces premières données par un essai thérapeutique d'envergure.

Revoir les modalités de correction de la carence martiale au cours de l'insuffisance cardiaque

La carence martiale est une des comorbidités les plus fréquentes au cours de l'insuffisance cardiaque aiguë ou chronique. Son dépistage par le dosage de la ferritinémie et du coefficient de saturation de la transferrine est une recommandation de classe I. La carence martiale est à l'origine d'une diminution des capacités d'effort, d'une altération de la qualité de vie et d'une mortalité accrue, indépendamment de la présence ou non d'une anémie dont elle est la principale cause.

En France, pour la corriger, la Haute Autorité de Santé (HAS) préconise en première intention l'utilisation du fer *per os*, qui est sûre, facile et peu coûteuse,

mais dont l'efficacité n'avait pas, jusqu'à présent, été testée dans l'insuffisance cardiaque. Ce n'est qu'en cas d'intolérance de la voie orale ou d'inefficacité de l'administration de 100 à 200 mg de fer ferreux par jour pendant au moins 4 mois que la HAS demande d'utiliser la voie veineuse. Or, l'hypersécrétion hépatocyttaire d'hepcidine, favorisée par l'état inflammatoire caractérisant l'insuffisance cardiaque dans ses formes évoluées, pourrait diminuer, à côté de l'œdème des villosités intestinales, l'absorption digestive du fer au cours de cette pathologie et rendre moins efficace la voie orale. Ainsi, certains spécialistes préconisent d'emblée le recours à la voie intraveineuse malgré son caractère contraignant – puisque ne pouvant être réalisée qu'en milieu hospitalier en raison du risque de réactions anaphylactiques – et coûteux.

Deux études, IRONOUT-HF [7] et EFFECT-HF [8], rapportées à l'AHA, ont apprécié les effets de ces deux modalités de correction de la carence martiale, par voie orale ou par voie intraveineuse, au cours de l'insuffisance cardiaque sur les capacités d'effort, estimées par l'étalon or, l'exploration cardiopulmonaire permettant la mesure du pic VO_2 , paramètre pronostique majeur au cours de cette maladie. Ces deux essais ont inclus des patients présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (FE < 40 % pour IRONOUT-HF, ≤ 45 % pour EFFECT-HF), symptomatiques et une carence martiale, définie par une ferritinémie < 100 µg/L ou entre 100 et 300 µg/L avec un taux de saturation de la transferrine < 20 %, avec ou sans anémie. Les 225 patients de l'étude IRONOUT-HF ont été randomisés pour être traités en double aveugle, soit par un traitement oral de 150 mg x 2/j de polysaccharose de fer, soit par placebo. La différence entre le pic de VO_2 atteint après 16 semaines et celui à l'inclusion, critère primaire d'efficacité, n'est pas significative entre les patients sous traitement par fer *per os* et ceux sous placebo (0,30 mL/kg/min; IC 95 % : -0,27-0,87; p = 0,30). Cette absence d'effet est expliquée par une cor-

rection très insuffisante de la ferritinémie et du coefficient de saturation de la transferrine, en particulier chez les patients ayant les concentrations d’hepcidine les plus élevées (fig. 3). Le taux d’événements indésirables est similaire dans les deux groupes démontrant la bonne tolérance du traitement martial *per os*.

Les 174 patients de l’étude EFFECT-HF ont été randomisés pour être traités ou non en ouvert par voie intraveineuse à

l’aide du fer carboxymaltose. La variation du pic VO_2 après 24 semaines de traitement par rapport à la valeur à l’inclusion constitue là encore le critère primaire. La dégradation du pic VO_2 est significativement plus faible chez les patients recevant du fer intraveineux que chez ceux recevant le traitement standard (-0,2 vs -1,2 mL/kg/min; $p = 0,02$) (fig. 4).

Bien que la différence entre les durées de traitement – 16 semaines dans

IRONOUT-HF et 24 semaines dans EFFECT-HF – limite les possibilités de comparaison et celles d’observer un éventuel bénéfice du fer *per os*, ces résultats qui confirment les données des études FAIR-HF et CONFIRM-HF (lesquelles avaient observé sous l’effet du fer carboxymaltose une amélioration des capacités d’effort sous-maximal appréciées par la distance de marché au test de 6 minutes), plaident pour l’utilisation de la voie intraveineuse pour corriger une carence martiale au cours de l’insuffisance cardiaque. Cette conclusion obéit ainsi aux récentes recommandations de classe IIa et de niveau A de la Société Européenne de Cardiologie, les résultats neutres de l’essai IRONOUT-HF étant compatibles avec les données physiopathologiques. Ainsi, en dehors des cas de carence martiale absolue où il existe peut-être encore une place pour le fer *per os*, en cas de carence martiale fonctionnelle, secondaire à l’hypersécrétion d’hepcidine, c’est la voie intraveineuse qui devrait être utilisée. Il faut donc revoir les modalités de correction de la carence martiale en cardiologie.

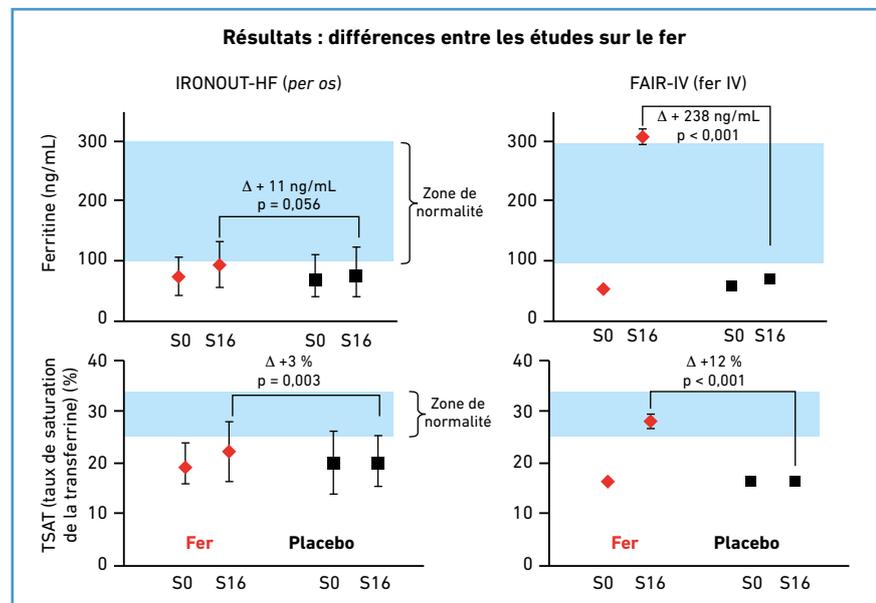


Fig. 3 : Étude IRONOUT : effets de la supplémentation en fer par voie orale sur la ferritine et le taux de saturation de la transferrine.

Insuffisance cardiaque et diabète

Le diabète, du fait de sa prévalence croissante, constituera dans les années à venir une des principales causes d’insuffisance cardiaque tant à fraction d’éjection réduite (ICFER) que préservée (ICFEP). Dès à présent, l’insuffisance cardiaque représente la principale cause de décès et l’événement cardiovasculaire le plus fréquent des patients diabétiques de type 2.

Dans les registres, comme au cours des essais thérapeutiques consacrés à l’insuffisance cardiaque chronique, la prévalence du diabète varie de 24 à 48 % dans l’ICFER et de 30 à 43 % dans l’ICFEP. Au cours de la récente étude PARADIGM concernant l’ICFER, où 30 % des 8 399 patients inclus avaient un diabète connu, la prévalence des anomalies de la glycorégulation a été étudiée chez

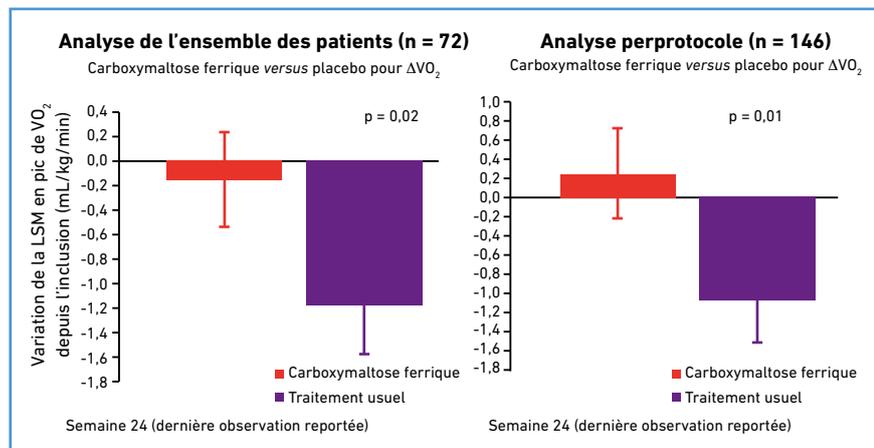


Fig. 4 : Étude EFFECT-HF : résultats sur le critère primaire. Variation du pic de VO_2 entre la semaine 24 et le début de l’étude.

L'année cardiologique

les patients n'ayant pas de diabète connu à l'admission. Un diabète non diagnostiqué, défini par une HbA1c > 6,5 %, a été retrouvé chez 13 % des patients et un prédiabète, défini par une HbA1c entre 6 et 6,4 %, chez 26 % des sujets, seuls 26 % des patients étant finalement non diabétiques (HbA1c < 6 %) [9]. Ces résultats confirment des données plus anciennes faisant état d'une prévalence de 12 % de l'intolérance au glucose aussi bien au cours de l'ICFèr que de l'ICFèp [10].

L'existence d'un diabète est associée à un risque accru de morbi-mortalité. Ainsi, au cours du programme CHARM, par rapport aux patients insuffisants cardiaques non diabétiques, l'existence d'un diabète multiplie par 1,8 le risque de décès cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, par 1,7 le risque de décès toute cause et par 1,84 le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, valeur pronostique plus marquée dans l'ICFèp que dans l'ICFèr [11]. Au cours de l'essai PARADIGM, par rapport aux patients non diabétiques, les diabétiques connus ont un risque de mortalité cardiovasculaire et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque augmenté de 64 % et les patients ayant un diabète méconnu un risque de 39 % [9], confirmant des données antérieures ayant identifié chez les insuffisants cardiaques chroniques un surrisque identique chez les patients diabétiques ou intolérants au glucose [10]. Le diabète constitue ainsi une des principales comorbidités de l'insuffisance cardiaque chronique, nécessitant une prise en charge spécifique d'autant que l'existence d'un diabète pourrait favoriser le risque de mort subite, comme cela est suggéré par l'étude LIFE chez les hypertendus avec hypertrophie ventriculaire gauche électrocardiographique [12].

Au cours de l'insuffisance cardiaque aiguë, la prévalence d'un diabète connu est d'environ 40 %. De plus, dans un récent registre de la Société Européenne de Cardiologie, ayant inclus

6 926 patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque aiguë, la prévalence d'une hyperglycémie à jeun > 1,26 g/L ou la découverte d'une HbA1c ≥ 6,5 % est de 9,6 % [13]. En comparaison aux patients non diabétiques, l'existence d'un diabète augmente, de manière indépendante, de 77 % la mortalité hospitalière ainsi que de 16 % la mortalité et de 32 % les réhospitalisations à 1 an (fig. 5). Au cours du registre GREAT, ayant inclus 6 212 patients présentant une insuffisance cardiaque aiguë, une glycémie élevée est un prédicteur indépendant de mortalité à J30 (RR : 2,19), que la fraction d'éjection soit réduite ou préservée et indépendamment de l'existence ou non d'un diabète antérieur [14].

Enfin, les registres et les récents essais thérapeutiques consacrés au diabète de type 2 confirment que la survenue d'une insuffisance cardiaque chez un patient diabétique est un facteur de très mauvais pronostic, l'apparition d'une insuffisance cardiaque chronique étant associée à un risque de mortalité à 3 ans de 40 % et la survenue d'une insuffisance cardiaque aiguë à une augmentation de

25 à 30 % du risque de mortalité à 3 ans au cours des études TECOS et EMPAREG OUTCOME [15, 16].

1. Effets des médicaments hypoglycémiant sur le risque d'insuffisance cardiaque

Peu de données sont disponibles pour apprécier l'effet du contrôle glycémique, indépendamment de la classe utilisée, sur la fonction cardiaque. Une amélioration du *strain* longitudinal a été rapportée après amélioration du contrôle glycémique. Cependant, les différents essais d'intervention sur le contrôle glycémique permettent de conclure à l'absence d'effet significatif d'un contrôle intensif sur le risque de développer une insuffisance cardiaque [17].

Quant aux effets des différentes classes d'hypoglycémiant sur le risque de développer une insuffisance cardiaque, ils sont très hétérogènes. Certains ont des effets négatifs comme les glitazones qui majorent le risque de décompensation cardiaque par un mécanisme de rétention hydrosodée et non par un effet

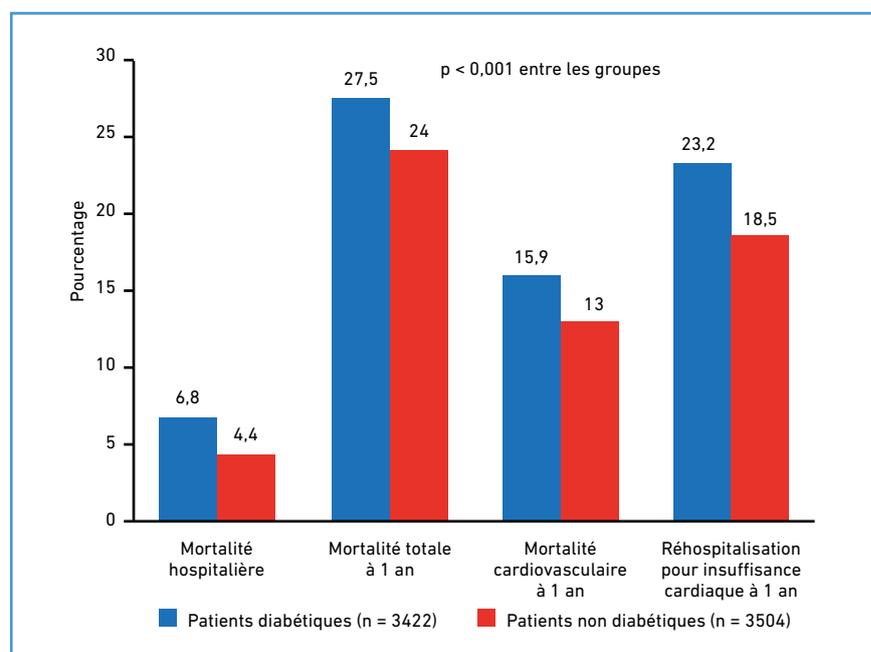


Fig. 5 : Valeur pronostique du diabète au cours de l'insuffisance cardiaque aiguë. D'après [13].

propre sur la fonction myocardique, ce qui a conduit à les contre-indiquer chez les patients insuffisants cardiaques. Parmi les inhibiteurs de la DPP4, la saxagliptine augmente de manière significative de 27 % et l'alogliptine majore de manière non significative de 19 % le risque de développement d'une insuffisance cardiaque par rapport au placebo, risque encore majoré par un taux élevé de peptides natriurétiques à l'inclusion et des antécédents d'insuffisance cardiaque, alors que la sitagliptine et la vidagliptine n'ont aucun effet. Ainsi, il n'existe pas d'effet de classe des inhibiteurs des DPP4 sur le risque de développement d'une insuffisance cardiaque.

D'autres ont des effets positifs, comme les inhibiteurs SGLT2, telle l'empagliflozine qui, probablement du fait de ses propriétés diurétiques, diminue de 39 % le risque de décès ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (**fig. 6**) au cours de l'essai EMPA-REG OUTCOME [18], bénéfique retrouvé aussi bien chez les patients avec ou sans antécédent d'insuffisance cardiaque. Quant à la metformine, son utilisation est associée, dans des études observationnelles réalisées chez des patients insuffisants cardiaques, à une amélioration du pronostic, y compris dans l'ICFÉR. Si des biais sont toujours possibles dans ce type d'étude, ce résultat était attendu

du fait de l'amélioration de l'insulino-résistance qu'elle entraîne. Ainsi, selon les dernières recommandations [19], la metformine peut être utilisée en première ligne de traitement pour contrôler la glycémie des patients insuffisants cardiaques diabétiques en l'absence de contre-indication (classe IIa, niveau C).

Enfin, certains ont des effets neutres comme les analogues du GLP1 et les sulfamides ; ces derniers doivent cependant être, si possible, évités chez l'insuffisant cardiaque du fait du risque d'hypoglycémie qu'ils induisent.

2. Effets des traitements de l'insuffisance cardiaque chez les diabétiques

Les traitements médicamenteux de l'ICFÉR ont globalement la même efficacité chez les patients diabétiques et non diabétiques, notamment les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, bien que les bêtabloquants et les antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes soient un peu moins efficaces. Quant au LCZ696, inhibiteur de l'angiotensine 2 et de la néprilysine, qui diminue par rapport aux IEC de 20 % la mortalité cardiovasculaire et le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, il est aussi efficace chez les diabétiques que chez les non-diabétiques. De plus, son utilisation

est associée à un meilleur contrôle glycémique, l'HbA1c diminuant en moyenne de 0,2 % [20]. Enfin, les effets bénéfiques de l'ivabradine chez les patients en rythme sinusal dont la fréquence cardiaque reste supérieure à 70/min sont aussi bien retrouvés chez les patients diabétiques que non diabétiques. Le traitement électrique de l'ICFÉR, défibrillateur automatique implantable et stimulation multisite, a également le même bénéfice chez les patients diabétiques et non diabétiques. En revanche, la réadaptation est moins efficace chez les diabétiques dont la capacité d'effort est plus basse. De plus, la survie après transplantation cardiaque est moins bonne et les événements plus fréquents sous assistance monoventriculaire gauche chez les patients diabétiques.

Les effets spécifiques des différentes classes d'hypoglycémifiants sur le risque d'insuffisance cardiaque, positifs ou négatifs, laissent suggérer le développement de stratégies de prévention et de traitement qui justifient l'identification précoce des patients diabétiques présentant une altération des structures et des fonctions ventriculaires gauches.

Traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée toujours en échec

Avec l'étude EDIFY, testant l'intérêt d'un agent bradycardisant pur, l'ivabradine, la longue litanie des essais négatifs du traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEP) se poursuit [21]. En effet, après les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (PEP-CHF), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (CHARM-Preserved et I-Preserve), les antagonistes des récepteurs minéralo-corticoïdes (TOPCAT), les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (RELAX), les dérivés nitrés (NEAT-HFpEF), cet inhibiteur des canaux if n'a pas pu démontrer son efficacité, tous les espoirs se portant maintenant vers le LCZ696 testé dans l'étude PARAGON.

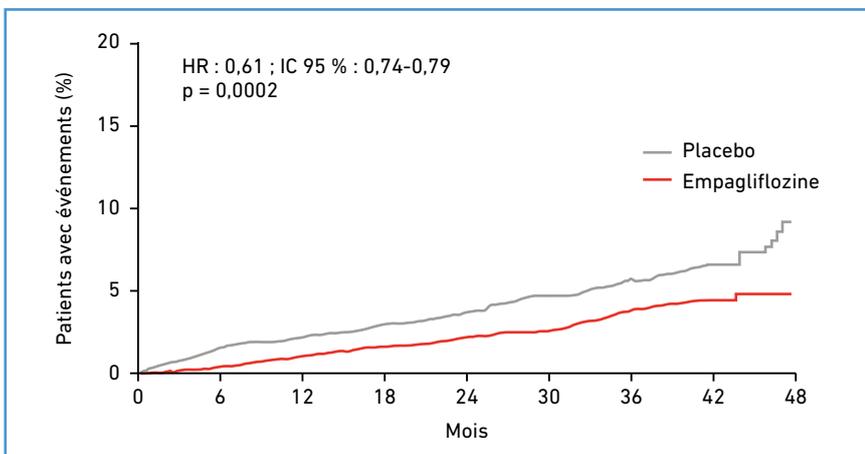


Fig. 6 : Effets d'un inhibiteur SGLT2, l'empagliflozine, sur les décès ou hospitalisations pour cause d'insuffisance cardiaque dans l'étude EMPA-REG OUTCOME. D'après [18].

L'année cardiologique

Malgré l'ouverture de 86 centres dans 19 pays dont la France, cette étude randomisée, en double aveugle, testant l'ivabradine à la dose initiale de 5 mg x 2/j majorée à 7,5 mg x 2/jour *versus* placebo, chez des patients présentant une ICFEp (FE \geq 45 %, en stade II à III de la NYHA, parfaitement phénotypés cliniquement, échographiquement et biologiquement, n'a pu inclure que 179 patients sur les 400 prévus initialement, les problèmes d'inclusion provenant de la nécessité de taux élevés de peptides natriurétiques (NT-proBNP \geq 220 pg/mL ou BNP \geq 80 pg/mL) et bien sûr d'avoir des patients en rythme sinusal avec une fréquence cardiaque \geq 70 bpm. Alors que l'ivabradine a réduit significativement de 8 bpm en moyenne la fréquence cardiaque par rapport au placebo, aucun des 3 critères primaires de l'étude – le rapport E/e', la distance au test de marche de 6 min et la concentration plasmatique de NT-proBNP – n'ont été améliorés après un suivi de 8 mois.

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ce nouvel échec. La difficulté du recrutement des patients, ce qui rend compliquée la recherche de phénotype potentiellement répondeur – un patient en rythme sinusal tachycarde – a conduit à une réduction de la taille de l'effectif. Cependant, l'absence de tout signal positif rend peu probable l'obtention d'un éventuel bénéfice sur une population plus nombreuse. Le mécanisme thérapeutique testé, l'effet bradycardisant qui, sur une population atteinte d'ICFEp avancée avec une fibrose myocardique importante diminuant la réserve de dilatation ventriculaire gauche, pourrait conduire à une diminution du débit cardiaque, phénomène pouvant être aggravé par la possible inclusion de patients atteints d'une cardiopathie amyloïde qui n'était pas spécifiquement recherchée à l'inclusion et qui pourrait représenter, notamment dans sa forme à la transthyrétine sauvage, jusqu'à 1/4 des patients atteints d'ICFEp [22].

Dans l'avenir, les tentatives thérapeutiques portant sur l'ICFEp ne devront plus s'intéresser à la globalité de cette entité physiopathologique complexe et hétérogène, mais à ses différentes étiologies répondant probablement chacune à des traitements spécifiques. Ainsi, dans la cardiomyopathie diabétique, 44 % des patients inclus dans l'essai EDIFY étant diabétiques, pourraient être testés les inhibiteurs de la SGLT2 et, dans la cardiopathie hypertensive – plus de 90 % des patients inclus étant hypertendus – le LCZ696... en prenant soin d'exclure les cardiomyopathies amyloïdes.

Insuffisance cardiaque aiguë : changer de paradigme

Après les échecs de l'ularitide au cours de l'essai TRUE-AHF [23] et de la sereaxine dans l'étude RELAX-AHF-2 allongeant la longue liste des essais négatifs des "nouveaux" traitements de l'insuffisance cardiaque aiguë (ICA) réalisés ces 20 dernières années, il est temps de changer notre conception de ce syndrome.

L'insuffisance cardiaque aiguë n'est pas une maladie mais un événement au cours de la pathologie chronique qu'est l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFEr). Si elle peut mettre en jeu le pronostic vital à court et moyen terme, il est peu probable que le traitement de quelques heures ou quelques jours qu'on lui appliquerait puisse améliorer le pronostic à long terme. Le concept de souffrance myocytaire, traduite par la faible élévation de la troponine ultrasensible constatée au cours de l'ICA, générée par l'élévation des pressions de remplissage qui aurait pu induire une dégradation myocardique néfaste à long terme, n'est peut-être qu'une vision de l'esprit. En effet, à la différence du syndrome coronarien aigu où la rupture de la plaque athéromateuse représente un événement nouveau nécessitant une prise en charge thérapeutique spécifique à court, moyen et long terme, les épisodes d'ICA ne constituent que l'évolution, certes par-

fois grave, d'une pathologie chronique dont seul le traitement de fond pourra être efficace à long terme. Il faut donc changer de paradigme dans la prise en charge de cet événement sentinelle traduisant l'aggravation de l'ICFEr.

>>> La première étape est de démembrer ce syndrome complexe constitué de plusieurs phénotypes pour proposer une prise en charge spécifique et non un traitement standard, uniforme, le traitement d'un OAP hypertensif, d'une poussée œdémateuse ou celui d'un choc cardiogénique étant totalement opposés.

>>> La deuxième étape est d'essayer de détecter précocement les patients à haut risque évolutif qui pourraient nécessiter un traitement spécifique, en se focalisant, d'une part, sur les patients ne répondant pas au traitement initial, décongestionnant, basé sur la prise de diurétiques associés ou non en fonction du niveau tensionnel aux vasodilatateurs et, d'autre part, sur ceux présentant une dégradation de leur fonction rénale. En effet, il ne sert à rien de proposer de nouveaux traitements à la majorité des patients qui répondent parfaitement au traitement de première ligne améliorant la dyspnée et rétablissant l'euvolémie, et dont le pronostic n'est pas engagé, comme c'était le cas de nombreux patients inclus dans l'étude RELAX-AHF-2. À l'opposé, les patients les plus sévères pourraient tirer bénéfice de nouveaux traitements pour améliorer leur pronostic à court et à moyen terme. Ils constituent la cible des futurs essais thérapeutiques dont le critère de jugement ne devra pas porter sur le long terme (la mortalité à 6 ou 12 mois), mais sur le court (aggravation de l'insuffisance cardiaque en phase hospitalière) ou surtout le moyen terme (décès ou réhospitalisation à 1 mois).

>>> La troisième étape, probablement essentielle, est de s'opposer à l'aggravation de la maladie chronique ayant conduit à l'admission pour ICA qui n'est que le témoin de l'évolution de l'ICFEr, permettant d'identifier des patients à haut

risque de décès ou de réhospitalisation à moyen terme. Le meilleur traitement sera alors celui de l'ICFèr, et il faut donc poursuivre la recherche dans ce domaine en testant de nouveaux médicaments à initier soit au décours des hospitalisations pour ICA – c'est par exemple le cas du LCZ696 dans l'essai TRANSITION –, soit au mieux en amont pour prévenir les décompensations en dépistant ces patients grâce à une amélioration du suivi des insuffisants cardiaques chroniques, peut-être grâce à la télésurveillance.

Ainsi, il est irréaliste de penser qu'un traitement à court terme de l'ICA par des agents vasoactifs puisse améliorer le pronostic à long terme de cette maladie chronique. La survenue d'une hospitalisation pour décompensation doit être un signal d'alerte traduisant l'évolutivité de l'ICFèr, identifiant des patients à haut risque et imposant une amélioration du traitement de fond dont la recherche doit se poursuivre.

BIBLIOGRAPHIE

1. THIBODEAU JT, TURER AT, GUALANO SK *et al.* Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. *JACC Heart Fail*, 2014;2:24-31.
2. BRANDON N, MEHRA MR. "Flexo-dyspnea": a novel clinical observation in the heart failure syndrome. *J Heart Lung Transplant*, 2013;32:844-845.
3. BAEZA-TRINIDAD R, MOSQUERA-LOZANO JD, EL BIKRI L. Assessment of bendopnea impact on decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2017;19:111-115.
4. ROY D, TALAGIE M, NATTEL S *et al.* Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*, 2008;358:2667-2677.
5. KOBER L, TORP-PEDERSEN C, McMURRAY JJ *et al.* Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med*, 2008;358:2678-2687.
6. DI BIASE L, MOHANTY P, MOHANTY S *et al.* Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device: results from the AATAC multicenter randomized trial. *Circulation*, 2016;133:1637-1644.
7. LEWIS GD, MALHOTRA R, HERNANDEZ AF *et al.* for the NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency. The IRONOUT HF randomized clinical trial. *JAMA*, 2017;317:1958-1966.
8. VAN VELDHUISEN DJ, PONIKOWSKI P, VAN DER MEER P *et al.* and for the EFFECT-HF Investigators. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Circulation*, 2017, Epub ahead of print. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027497>
9. KRISTENSEN SL, PREISS D, JHUND PS *et al.* PARADIGM-HF investigators and committees. Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction: insights from prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial. *Circ Heart Fail*, 2016;9:e002560.
10. GOTSMAN I, SHAUER A, LOTAN C *et al.* Impaired fasting glucose: a predictor of reduced survival in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2014;16:1190-1198.
11. MACDONALD MR, PETRIEMC, VARYANI F *et al.* Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J*, 2008;29:1377-1385.
12. LINDHOLM LH, DAHLÖF B, EDELMAN JM *et al.* for the LIFE study group. Effect of losartan on sudden cardiac death in people with diabetes: data from the LIFE study. *Lancet*, 2003;362:619-620.
13. TARGHER G, DAURIZ M, LAROCHE C *et al.* on behalf of the ESC-HFA HF Long-term registry investigators. In-hospital and 1-year mortality associated with diabetes in patients with acute heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*, 2017;19:54-65.
14. MEBAZAA A, GAYAT E, LASSUS J *et al.* for the GREAT Network. Association between elevated blood glucose and outcome in acute heart failure. Results from an international observational cohort. *J Am Coll Cardiol*, 2013;61:820-829.
15. GREEN JB, BETHEL MA, ARMSTRONG PW *et al.* TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2015;373:232-242.
16. CUBBON RM, ADAMS B, RAJWANI A *et al.* Diabetes mellitus is associated with adverse prognosis in chronic heart failure if ischaemic and non-ischaemic aetiology. *Diab Vasc Dis Res*, 2013;10:330-336.
17. FITCHETT DH, UDELL JA, INZUCCHI SE. Heart failure outcomes in clinical trials of glucose-lowering agents in patients with diabetes. *Eur J Heart Fail*, 2017;19:49-53.
18. FITCHETT D, ZINMAN B, WANNER C *et al.* on behalf of the EMPA-REG OUTCOME trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J*, 2016;37:1526-1534.
19. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2016;37:2129-2200.
20. SEFEROVIC JP, CLAGGETT B, SEIDEMANN SB *et al.* Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017;5:333-340.
21. KOMAJDA M, ISNARD R, COHEN-SOLAL A *et al.* on behalf of the prEserveD left ventricular ejection fraction chronic heart Failure with ivabradine study (EDIFY) Investigators. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo controlled trial. *Eur J Heart Fail*, 2017. doi: 10.1002/ejhf.876
22. BENNANI-SMIRÈS Y, VICTOR G, RIBES D *et al.* Pilot study for left ventricular imaging phenotype of patients over 65 years old with heart failure and preserved ejection fraction: the high prevalence of amyloid cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2016;32:1403-1413.
23. PACKER M, O'CONNOR C, McMURRAY JJV *et al.* for the TRUE-AHF investigators. Effect of ularitide on cardiovascular mortality in acute heart failure. *N Engl J Med*, 2017;376:1956-1964.

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

L'année cardiologique

Quoi de neuf pour le cardiologue en diabétologie ?



F. DIÉVART

Clinique Villette, DUNKERQUE.

Le cardiologue n'a pas vocation à devenir diabétologue et ce qui peut le préoccuper en diabétologie est de savoir si des stratégies thérapeutiques spécifiques de la maladie diabétique peuvent améliorer le pronostic de patients ayant à la fois un diabète de type 2 et une maladie vasculaire et/ou peuvent prévenir la survenue de complications cardiovasculaires (CV) chez des patients ayant un diabète de type 2 sans maladie vasculaire.

Les éléments importants à prendre en compte dans cette approche sont les suivants :

- 25 % des patients ayant une maladie vasculaire stable sont diabétiques de type 2 ;
- 80 % des diabétiques de type 2 sont en prévention CV primaire et le risque d'événements CV est multiplié par 2 à 4 chez ces patients par rapport à des non-diabétiques, toutes choses étant égales par ailleurs ;
- il n'y a pas de valeur d'HbA1c pour laquelle il a été démontré que le pronostic CV est meilleur en deçà qu'au-delà ;
- certains traitements peuvent diminuer la glycémie et majorer le risque d'événements CV majeurs : c'est le cas de certains sulfamides comme le tolbutamide, mais aussi d'un agoniste PPAR, le muraglitazar ; c'est probablement le cas de la rosiglitazone et, enfin, c'est le cas de la saxagliptine qui augmente le risque d'insuffisance cardiaque [1].

En l'état actuel des connaissances et en matière de prise en charge des diabétiques, le cardiologue doit donc raisonner principalement en prenant en compte l'effet, connu ou non, des traitements hypoglycémiant sur le pronostic

de la maladie cardiovasculaire. Pour cela, il a un guide simple : les essais thérapeutiques contrôlés. Il est aidé dans sa démarche car, depuis 2008, tout nouveau traitement hypoglycémiant doit être soumis pour son approbation ou la perpétuation de celle-ci à un essai thérapeutique contrôlé conduit contre placebo permettant de juger s'il est nocif ou non sur le plan cardiovasculaire, voire parfois s'il est supérieur au placebo [2, 3]. Cela permet donc de savoir si des traitements (molécules ou classes thérapeutiques) doivent être utilisés préférentiellement et si certains traitements doivent être évités chez les diabétiques de type 2.

■ Ce que l'on savait avant 2017

Avant que ne soit instituée la nécessité d'essais thérapeutiques contrôlés évaluant la sécurité CV des hypoglycémiant, deux essais thérapeutiques contrôlés seulement avaient évalué des traitements du diabète de type 2 sans avoir pour objectif d'évaluer en parallèle une cible d'HbA1c, ce qui introduit un biais de suivi : les patients affectés au groupe devant avoir la valeur la plus basse étaient suivis de façon plus fréquente que ceux devant avoir une valeur plus usuelle. Ces deux essais sont l'étude PROactive ayant évalué la pioglitazone en prévention CV secondaire et l'étude ORIGIN ayant évalué l'insuline. Dans aucun de ces deux essais, le traitement évalué n'a démontré une diminution significative des événements CV majeurs du critère primaire. L'effet sur le pronostic CV de l'ensemble des autres molécules anciennes et utilisables dans le diabète de type 2 n'est donc pas connu faute d'évaluation de qualité et de puissance suffisantes.

Les essais thérapeutiques conduits depuis 2008 pour évaluer spécifiquement la sécurité CV des nouveaux traitements (incrétines comprenant les inhibiteurs des DPP-4 et les agonistes des récepteurs au GLP-1, et les inhibiteurs de la réabsorption rénale du glucose ou inhibiteurs de le SGLT-2) ont eu des résultats divergents :

>>> Les trois inhibiteurs de la DPP-4 évalués (saxagliptine, sitagliptine et alogliptine) ont un effet neutre sur le pronostic cardiovasculaire (en matière de décès CV, infarctus du myocarde et AVC), mais la saxagliptine augmente significativement le risque d'insuffisance cardiaque : il ne semble donc pas y avoir d'effet classe.

>>> Les études ayant évalué trois agonistes différents des récepteurs au GLP-1 ont eu des résultats divergents : effet neutre du lixisénatide, effet significativement favorable du liraglutide dans l'étude LEADER [4] (avec même une diminution de la mortalité totale) et effet significativement favorable du sémaglutide (mais dans un essai de faible puissance partant d'une hypothèse de non-infériorité avec une valeur supérieure très haute de l'intervalle de confiance à 95 % : 1,8).

>>> Un seul inhibiteur du SGLT-2, l'empagliflozine, a été évalué dans l'étude



Victoza® est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique :

- En monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication
- En association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète.

Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, ainsi que les populations étudiées, voir les rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » et « Propriétés pharmacodynamiques » du Résumé des Caractéristiques du Produit.

Victoza® n'est pas un substitut de l'insuline. Victoza® ne doit pas être utilisé en monothérapie.

Avant de prescrire, consultez la Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 recommandée par la HAS : www.has-sante.fr

Pour plus d'informations sur Victoza®, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

L'année cardiologique

EMPA-REG Outcome [5] qui a démontré que cette molécule réduit la mortalité totale, essentiellement par une diminution des décès CV due à la réduction du risque d'insuffisance cardiaque.

Ce qu'a apporté 2017

En 2017, les deux principaux essais thérapeutiques publiés ayant une portée pratique pour les cardiologues ont été les études CANVAS [6] et EXSCEL [7].

Une étude de faible portée pratique pour le cardiologue, l'étude DEVOTE [8] a, quant à elle, démontré que l'insuline degludec n'est pas inférieure à l'insuline glargine en termes d'effets cliniques, mais avec toutefois une diminution du risque d'hypoglycémies sous insuline degludec par rapport à l'insuline glargine.

>>> L'étude CANVAS (**encadré 1**) évaluait un autre inhibiteur du SGLT-2, la canagliflozine, et devait donc permettre de juger si l'effet constaté avec l'em-pagliflozine dans l'étude EMPA-REG Outcome était reproductible et donc était un effet classe.

>>> L'étude EXSCEL devait répondre à la même question concernant les agonistes des récepteurs au GLP-1 avec une question subsidiaire : l'effet observé avec le liraglutide, utilisable en une injection sous-cutanée par jour, peut-il être reproduit avec un autre agoniste des récepteurs au GLP-1, l'exénatide, administrée en une injection sous-cutanée par semaine ? En effet, les différents agonistes des récepteurs au GLP-1 ont des caractéristiques différentes et, parmi celles-ci, leur durée d'action. Certains sont utilisables en une injection par jour, le liraglutide et le lixisénatide, et le résultat neutre enregistré dans l'évaluation du lixisénatide, en contraste de ce qui a été enregistré avec le liraglutide avait, par hypothèse, était attribué à une durée d'action trop courte. D'autres agonistes des récepteurs au GLP-1 sont utilisables en une injection sous-cutanée

L'étude CANVAS : principes et chiffres en bref

- Canagliflozine (5 795 patients) contre placebo (4 347 patients)
- Âge moyen : 63 ans ; prévention CV secondaire : 66 %
- Critère primaire : décès CV, infarctus du myocarde, AVC
- Hypothèse de non-infériorité avec marge supérieure à 1,30
- Suivi moyen : 188 semaines
- Différence moyenne d'HbA1c pendant l'étude entre les groupes : -0,58 % dans le groupe sous canagliflozine
- Différence moyenne de pression artérielle systolique pendant l'étude entre les groupes : -3,93 mmHg dans le groupe sous canagliflozine
- Différence moyenne de poids pendant l'étude entre les groupes : -1,60 kg sous canagliflozine

Encadré 1.

par semaine, et l'effet positif enregistré avec le sémaglutide a contribué à renforcer la valeur de deux hypothèses : celle d'un effet classe parmi les agonistes des récepteurs au GLP-1 et celle de la nécessité d'une durée d'action prolongée pour observer un effet. L'étude EXSCEL allait-elle renforcer la valeur de ces hypothèses ?

1. L'étude CANVAS

Le résultat principal de l'étude CANVAS (**fig. 1**) est de conforter celui de l'étude EMPA-REG Outcome : tous les principaux critères d'efficacité évalués dans les études EMPA-REG Outcome et CANVAS

évoluent dans le même sens sous traitement par rapport au placebo (**fig. 2**).

Dans l'étude CANVAS, sur certains critères comme le critère primaire, l'effet favorable est parfois significatif ; sur d'autres comme la mortalité totale, il n'est pas significatif mais est d'une ampleur approchant à ce qui a été observé dans EMPA-REG Outcome permettant d'envisager que les différences de résultats entre EMPA-REG Outcome et CANVAS sont le fait de différences de puissance.

En revanche, il y a des différences majeures constatées entre la canagli-

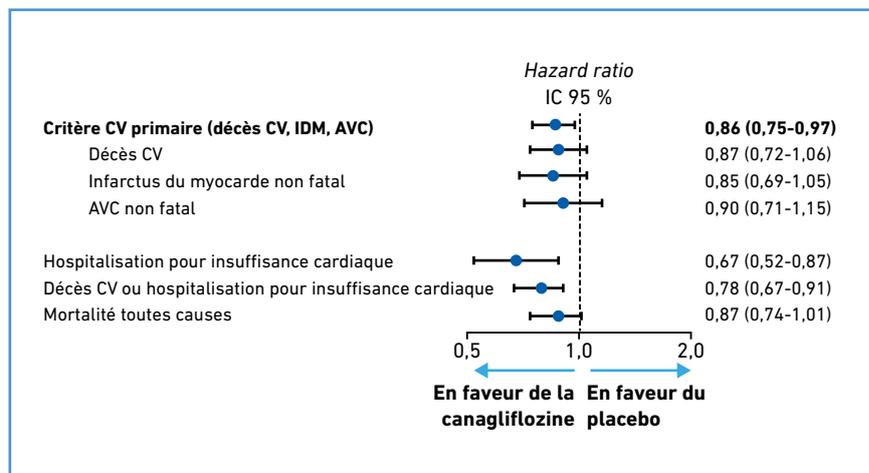


Fig. 1 : Résultats principaux de l'étude CANVAS.

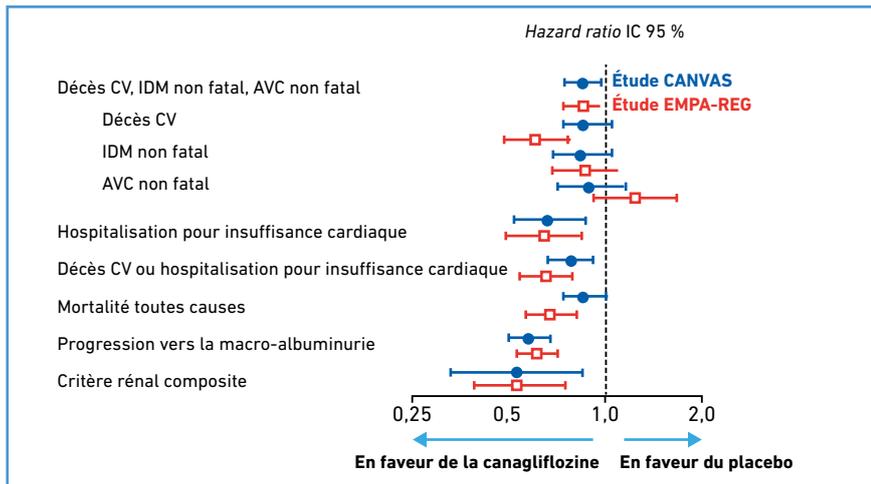


Fig. 2 : Résultats comparés des études EMPA-REG Outcome et CANVAS sur les principaux critères de sécurité.

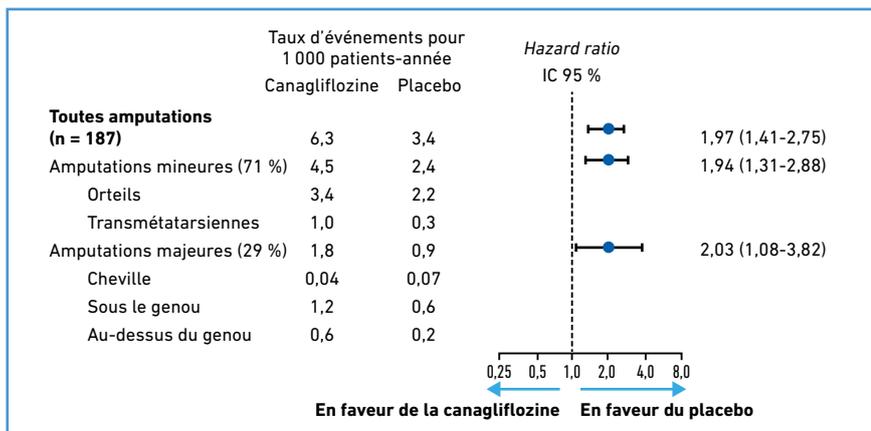


Fig. 3 : Résultats de l'étude CANVAS sur le critère amputation des membres inférieurs.

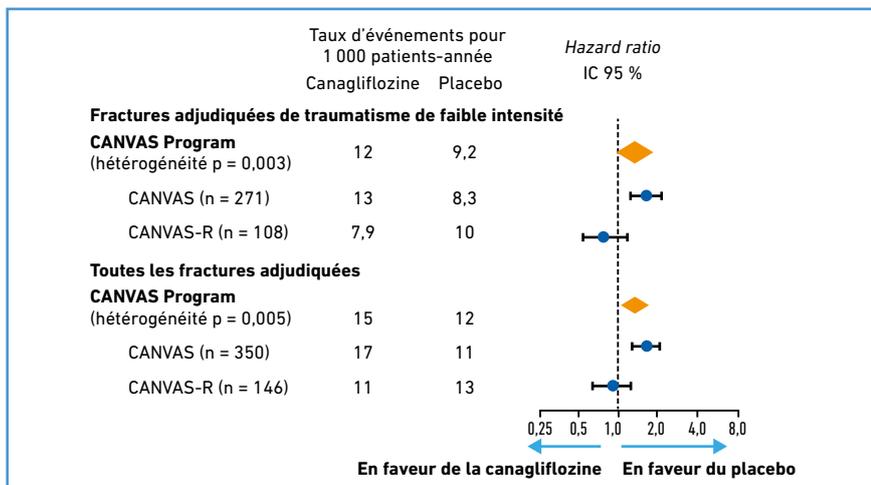


Fig. 4 : Résultats de l'étude CANVAS sur le critère fractures.

flozine et l'empagliflozine que l'on peut, selon son penchant intellectuel, qualifier de différence dans l'efficacité clinique ou de différence dans la sécurité. En effet, dans l'étude CANVAS, les patients traités par la canagliflozine ont eu, comparativement aux patients traités par le placebo, significativement plus d'amputations des membres inférieurs (fig. 3) et plus de fractures (fig. 4).

2. L'étude EXSCEL

Avec une certaine surprise, après les résultats favorables enregistrés avec le liraglutide et le sémaglutide [9], l'étude EXSCEL (encadré 2), si elle démontre que l'exénatide n'est pas inférieure au placebo (avec une marge supérieure de non-infériorité à 1,3) en matière d'événements CV majeurs (décès CV, infarctus du myocarde et AVC), ne démontre pas que le traitement est supérieur au placebo (tableau I).

Le seul résultat potentiellement significatif constaté dans cette étude est une diminution de la mortalité totale, mais qui peut tout aussi bien être un effet hasard dans une étude où le critère pri-

L'étude EXSCEL : principes et chiffres en bref

- Exénatide (7 356 patients) contre placebo (7 396 patients)
- Âge moyen : 62 ans ; prévention CV secondaire : 73,1 %
- Critère primaire : décès CV, infarctus du myocarde, AVC
- Hypothèse de non-infériorité avec marge supérieure à 1,30
- Suivi moyen : 3,2 ans
- Différence moyenne de HbA1c pendant l'étude entre les groupes : -0,53 % dans le groupe sous exénatide
- Différence moyenne de pression artérielle systolique pendant l'étude entre les groupes : -1,57 mmHg dans le groupe sous exénatide
- Différence moyenne de poids pendant l'étude entre les groupes : -1,27 kg sous exénatide

Encadré 2.

L'année cardiologique

Essais	ELIXA [10]	LEADER [4]	SUSTAIN-6 [9]	EXSCEL [7]
Molécules	Lixisénaïde	Liraglutide	Sémaglutide (marge NI: 1,8)	Exénatide
Décès CV, IDM, AVC	1,02 0,89-1,17	0,87 0,78-0,97	0,74 0,58-0,95	0,91 0,83-1,00
Décès CV	0,98 0,78-1,22	0,78 0,66-0,93	0,98 0,65-1,48	0,88 0,76-1,02
IDM non fatals	1,03 0,87-1,22	0,88 0,75-1,03	0,74 0,51-1,08	(+ fatals) 0,97 0,85-1,10
AVC non fatals	1,12 0,74-1,99	0,89 0,72-1,11	0,61 0,38-0,99	(+ fatals) 0,85 0,70-1,03
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	0,96 0,75-1,23	0,87 0,73-1,05	1,11 0,77-1,61	0,94 0,78-1,13
Décès toutes causes	0,94 0,78-1,13	0,85 0,74-0,97	1,05 0,74-1,50	0,86 0,77-0,97

Tableau I : Résultats comparés des études ayant évalué les agonistes des récepteurs au GLP-1 (en gras, les résultats significatifs ; HR et IC 95 %).

maire n'est pas significativement différent sous traitement et sous placebo.

Conclusions

Depuis 2008, nous avons donc pu disposer, dans une période courte et récente, de l'évaluation contre placebo d'une dizaine de molécules hypoglycémiantes nouvellement commercialisées ou en voie de commercialisation. Au terme de l'année 2017, les conclusions acceptables préalablement aux données acquises en 2017 restent recevables. Nous en rappellerons quelques-unes d'intérêt pour la pratique cardiologique.

>>> La première est que, dans des essais thérapeutiques contrôlés où ils produisent des variations d'HbA1c faibles et sensiblement équivalentes (entre 0,3 et 0,5 % avec des écarts allant de 0,2 à 0,6 %), les traitements hypoglycémiantes exercent des effets cardiovasculaires très différents : certains sont purement neutres, d'autres sont neutres mais ont des effets délétères sur des événements cliniques particuliers devant contri-

buer à ne pas les proposer aux patients diabétiques, et enfin peu ont des effets cliniques clairement favorables. **Il n'y a donc pas d'effet groupe thérapeutique, c'est-à-dire que l'effet sur l'HbA1c ne permet pas de prédire l'effet cardiovasculaire d'un traitement.**

>>> La deuxième est que, considérant le profil d'effet sur les événements cardiovasculaires, principalement ou accessoirement évalués dans les essais cliniques, et compte tenu des différences observées, **il n'y a pas d'effet classe des hypoglycémiantes.**

>>> La troisième est la limite des conclusions précédentes, qui tient au mode d'évaluation des traitements : essais de durée relativement courte, essais conduits dans des populations principalement en prévention cardiovasculaire secondaire, essais manquant potentiellement de puissance, essais contre placebo certes, mais dans lesquels l'HbA1c devait être prise en compte chez les patients du groupe placebo, ce qui a conduit à ajouter des traitements hypoglycémiantes dans les groupes placebos... **Toutes les conclu-**

sions formulées jusqu'à présent doivent donc être envisagées comme transitoires et pourraient être remises en cause par des évaluations plus pertinentes.

>>> La quatrième est que force est de constater que **l'effet d'un traitement proposé pour diminuer la glycémie** ne peut se résumer à l'effet qu'il exerce sur la glycémie et pour au moins deux raisons : l'absence d'effet groupe thérapeutique et d'effet classe d'une part, et d'autre part, le fait que d'autres critères intermédiaires majeurs sont diversement modifiés par ces traitements comme le poids et la pression artérielle systolique par exemple.

Implications pratiques

Si ces conclusions ont des limites, elles n'en constituent pas moins l'état actuel de la science et le meilleur niveau de connaissance disponible : elles ont donc des implications pour la pratique.

La principale implication est qu'en prévention cardiovasculaire secondaire chez le diabétique de type 2, certains traitements doivent devenir des priorités : le liraglutide actuellement, puis l'empagliflozine lorsqu'elle sera enfin disponible. D'autres traitements peuvent être envisagés du fait de leur profil de sécurité CV tout en sachant qu'il n'est pas utile d'associer un inhibiteur des DPP-4 et un agoniste des récepteurs au GLP-1. Enfin, d'autres traitements doivent être évités, voire arrêtés.

En prévention cardiovasculaire primaire, chez le diabétique de type 2, nous ne disposons pas encore de données permettant d'être certain qu'une stratégie hypoglycémiant en elle-même, ou qu'une stratégie hypoglycémiant plutôt qu'une autre, ou qu'une molécule hypoglycémiant plutôt qu'une autre apporte un bénéfice cardiovasculaire avéré et fiable. Les attitudes thérapeutiques proposées restent donc des attitudes consensuelles.

BIBLIOGRAPHIE

1. SCIRICA BM *et al.* Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2013;369:1317-1326.
2. Food and Drug Administration. Guidance for industry diabetes mellitus-evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/UCM071627.pdf>
3. ZANNAD F *et al.* Assessment of cardiovascular risk of newdrugs for the treatment of diabetes mellitus: risk assessment vs. risk aversion. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2016;2:200-205.
4. MARSO SP *et al.* Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):311-22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
5. ZINMAN B *et al.* Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2015;373:2117-2128.
6. NEAL B *et al.* Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2017;377:644-657.
7. HOLMAN RR *et al.* Effects of Once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2017;377:1228-1239.
8. MARSO SP *et al.* Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2017;377:723-732.
9. MARSO SP *et al.* Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2016;375:1834-1844.
10. PFEFFER MA *et al.* Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 2015;373:2247-2257.

Conflits d'intérêts de l'auteur : 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.

L'année cardiologique

Quoi de neuf en hypertension ?

Dans les nouveaux indicateurs du Rosp, un seul concerne le suivi des hypertendus

Le dispositif de rémunération sur objectifs de santé publique (Rosp) a été reconduit avec pour but la "prévention du risque cardiovasculaire" et un seul concerne les patients hypertendus. Ce dispositif en place depuis 2011 est, selon les termes de l'Assurance Maladie, "une rémunération complémentaire qui a pour objectif d'encourager les médecins libéraux à améliorer la prise en charge des malades chroniques mais aussi à favoriser des prescriptions plus pertinentes et efficaces au service de la qualité et de la maîtrise des dépenses". La rémunération sur objectifs de santé publique versée en 2016 à des médecins généralistes a été en moyenne de 6 619 € et de 2 277 € pour les cardiologues.

Pour les médecins généralistes, 3 indicateurs de pratique clinique sur 24 étaient, jusqu'en 2017, en rapport avec la prise en charge des hypertendus : la part de prescriptions d'antihypertenseurs disposant d'un générique, la part des inhibiteurs d'enzyme de conversion (IEC) sur l'ensemble des prescriptions des IEC/AA2, et la déclaration du pourcentage des patients traités avec une PA \leq 140/90 mmHg. Fin 2016, ces indicateurs étaient respectivement à 83 % (pour les génériques), à 44 % (pour les IEC) et à 87 % (pour l'objectif tensionnel). Pour les cardiologues, 3 sur 7 étaient en rapport avec la prise en charge des hypertendus : pourcentage de patients sous trithérapie antihypertensive dont un diurétique, pourcentage de patients sous trithérapie antihypertensive ayant bénéficié d'au moins un dosage de la

créatininémie et de la kaliémie dans l'année, et pourcentage de boîtes d'antihypertenseurs prescrites dans le répertoire des génériques. Fin 2016, ces indicateurs étaient respectivement à 68 % (pour les trithérapies adéquates), à 89 % (pour le dosage de la kaliémie) et à 85 % (pour les génériques).

À partir de 2017, le dispositif du Rosp a été négocié et reconduit dans le cadre de la convention médicale des 5 prochaines années. Le changement majeur concerne l'abandon du "suivi des pathologies chroniques" au profit de "la prévention du risque cardiovasculaire". Parmi les 8 indicateurs, dont 6 nouveaux, un seul est en relation avec la prise en charge de l'HTA "part des patients traités par antihypertenseurs ayant bénéficié d'une recherche de protéinurie et d'un dosage annuel de la créatininémie avec estimation du DFG".

Les indicateurs d'efficience de la prescription ont été étendus à 9 avec un seul en relation avec l'HTA "part de prescriptions d'antihypertenseurs disposant d'un générique".

La publication du dispositif Rosp confirme le désintérêt des autorités sanitaires pour la prise en charge des 12 millions d'hypertendus de France. Force est de constater qu'après l'exclusion de l'ALD (affection de longue durée) des "hypertensions sévères" en 2012, la quasi-disparition de l'HTA des indicateurs du Rosp en 2016 montre clairement aux médecins libéraux que l'amélioration de la qualité de prise en charge des hypertendus n'est plus ni une priorité de santé publique, ni une source de rémunération complémentaire.



X. GIRERD

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

La dénervation rénale pourrait devenir le traitement interventionnel de première intention de l'HTA

La dénervation rénale, utilisée pour aider à la prise en charge des hypertension résistants, a connu un coup d'arrêt lors de la publication de l'étude SYMPPLICITY HTN-3 en 2014 car le bénéfice sur la baisse de la PA n'était pas démontré. Les résultats de l'étude DENERHTN publiée en 2015 ont redonné à la technique un espoir par l'observation d'un effet spécifique de la dénervation sur la baisse de la PA avec une intensité toutefois assez faible d'environ 5 mmHg sur la PAS évaluée par MAPA.

En France, en 2017, le matériel spécifique qui n'est pas remboursé par la Sécurité sociale n'est plus disponible en dehors de rares protocoles d'investigations cliniques. Toutefois, la recherche dans ce domaine se poursuit avec des améliorations pour le matériel, la méthodologie et le type de population d'hypertendus traités.

Concernant le matériel, les cathéters de nouvelle génération utilisant la radiofréquence ou les ultrasons ont été mis au point. Pour la méthodologie des essais, il a été fait le choix de soumettre le groupe contrôle à une "SHAM intervention" c'est-à-dire à une procédure invasive d'artériographie sans l'acte de

ILS COMPTENT
POUR MOI...

... JE COMPTE SUR LUI.

Nouveau

Cosimpriel®

Fumarate de

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

arginine

1 prise par
jour



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

L'année cardiologique

dénervation. Enfin, les populations d'hypertendus sont plus usuelles avec soit l'inclusion d'hypertendus non contrôlés seulement sous bi- ou trithérapie, soit l'inclusion d'hypertendus contrôlés sous mono- ou bithérapie. Chez les hypertendus contrôlés, il est testé l'hypothèse que la dénervation soit un traitement constituant une alternative au traitement par des médicaments antihypertenseurs.

Alors que les résultats de ces études sont attendus dans les années à venir, la publication en novembre 2017 d'une analyse intermédiaire de l'essai SPYRAL HTN apporte les premiers arguments pour l'usage de la dénervation en alternative des médicaments antihypertenseurs.

L'étude a inclus des hypertendus avec ou sans traitement antihypertenseur, avec une PAS entre 150 et 180 mmHg en consultation et une PAS entre 140 et 170 mmHg en MAPA après l'arrêt depuis 4 semaines d'un éventuel traitement antihypertenseur. Une randomisation a été effectuée et un cathétérisme fémoral réalisé chez tous les sujets mais une dénervation avec le cathéter Symplicity Spyral chez la moitié des sujets seulement. La dénervation (radiofréquence) a été effectuée sur la partie distale de l'artère rénale et sur les branches principales. Le suivi de la PA a été réalisé sur 3 mois avec reprise d'un antihypertenseur en cas de PAS > 180 mmHg. À 3 mois, une MAPA était réalisée dans les 2 groupes. Des analyses intermédiaires étant programmées après le suivi de 40, 60, 80 et 100 patients, l'analyse publiée est celle effectuée après le suivi de 80 patients.

Les résultats indiquent que la baisse de PAS/PAD imputable à la dénervation est de -4,6/-4,3 mmHg en MAPA et de -7,1/-5,0 en consultation. Ces baisses de PA sont statistiquement significatives. L'analyse des réponses individuelles indique que 42 % des sujets ont une baisse de PAS > -10 mmHg en MAPA et que 22 % ont une baisse de PAS > -20 mmHg. Il n'y a pas eu d'effet indésirable grave en relation avec la dénervation.

Ces résultats obtenus à partir d'une analyse intermédiaire sont encourageants. Ils apportent la preuve que le concept d'un usage de la dénervation comme alternative au traitement antihypertenseur est sérieux. De nombreuses questions manquent encore de réponses, en particulier concernant la durée de l'effet hypotenseur induit par la dénervation. On peut espérer que de nouvelles études basées sur la même hypothèse viendront confirmer ces premiers résultats. Il sera alors possible d'envisager une indication particulièrement enthousiasmante pour la dénervation des artères rénales : le traitement de première intention de l'hypertension artérielle, en alternative du traitement médicamenteux.

Publication par l'AHA et l'ACC de nouvelles recommandations

Une nouvelle version des recommandations sur l'HTA arrive des États-Unis en cette fin d'année 2017 (**fig. 1**). Depuis la publication de l'étude SPRINT en 2015, on savait que les experts de l'HTA devaient tenir compte des résultats de cette étude au résultat principal très révolutionnaire.

C'est le regroupement des experts de 11 sociétés savantes médicales aux États-Unis qui a conduit à la publication de ces recommandations. Le nouvel algorithme de prise en charge recommande le début d'un traitement médicament dès 130/80 mmHg pour le patient à "haut risque" cardiovasculaire et/ou en prévention secondaire. Le "haut risque" est nouvellement défini sur la base de l'équation ASCVD mise au point par l'AHA/ACC.

C'est la prise en compte de l'étude SPRINT plus d'une méta-analyse de SPRINT et de l'étude ACCORD qui vient justifier **le nouveau seuil tensionnel de 130/80 mmHg définissant désormais l'HTA et en conséquence le nouvel objectif tensionnel à atteindre chez l'hypertendu traité, et ce même chez les diabétiques.**

Pour rappel, l'étude SPRINT menée chez des hypertendus américains non diabétiques a montré qu'adopter une cible de 120 mmHg de la PAS *versus* 140 mmHg est associé à une réduction de 25 % du risque relatif d'événements cardiovasculaires. Le bénéfice est dominé par une réduction de plus de 40 % de la mortalité cardiovasculaire et de près de 30 % de la mortalité totale.

Par ailleurs, la recommandation veut provoquer un changement de pratique médicale vis-à-vis de la mesure de la pression artérielle. Elle recommande un usage systématique des mesures en dehors du cabinet médical par l'auto-mesure ou la MAPA.

Ces méthodes doivent être utilisées au moment du diagnostic de l'HTA mais aussi au cours du suivi. Pour aider à résoudre les difficultés posées par les situations de discordance – comme l'effet blouse blanche et l'HTA masquée – des arbres décisionnels sont proposés pour permettre de résoudre tous les cas de figure.

Concernant le choix des classes thérapeutiques de première intention, la recommandation ACC/AHA conforte l'option d'une exclusion des bêtabloquants comme antihypertenseurs pour débiter le traitement. Elle préconise une place privilégiée pour un usage des antihypertenseurs en combinaison fixe comme étant un moyen d'améliorer le contrôle tensionnel mais aussi l'observance des traitements. La possibilité d'initier le traitement par une bithérapie dans la situation où la PAS initiale dépasse de plus de 20 mmHg l'objectif tensionnel est à nouveau préconisée (comme dans le JNC7).

En modifiant la définition de l'HTA à 130/80 mmHg, la recommandation ACC/AHA de 2017 réalise une rupture conceptuelle qui va perturber de nombreux professionnels de santé. La Société Européenne de Cardiologie ayant le projet de délivrer en 2018 une nouvelle version de ses recommandations sur l'HTA,

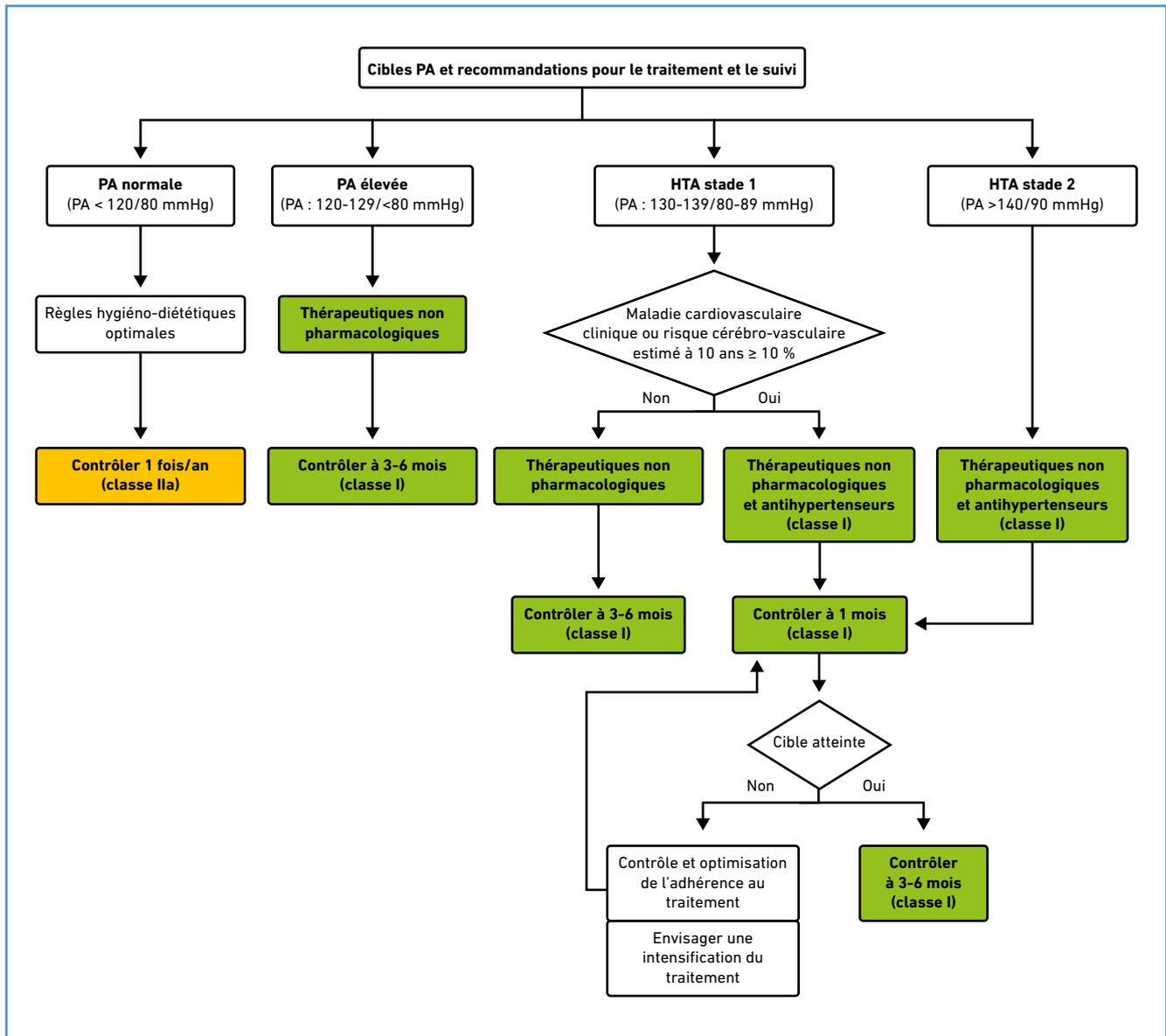


Fig. 1 : Nouvelles recommandations de prise en charge de l'HTA.

des discordances sur ce point essentiel de la définition de l'HTA pourraient conduire à fortement animer l'année à venir et à rendre éventuellement nécessaire une mise à jour des recommandations françaises de la HAS 2016.

POUR EN SAVOIR PLUS :

1. La rémunération sur objectifs de santé publique. Bilan à 5 ans et présentation du nouveau dispositif. <https://www.ameli.fr/>

fileadmin/user_upload/documents/DP_bilan_ROSP_2016_du_21_avril_def.pdf

2. TOWNSEND RR, MAHFOUD F, KANDZARI DE *et al.* Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet*, 2017;390:2160-2170.

3. REBOUSSIN DM, ALLEN NB, GRISWOLD ME *et al.* Systematic Review for the 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA

Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2017 Nov 7. pii: S0735-1097(17)41517-8. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.004. [Epub ahead of print]

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

L'année cardiologique

Quoi de neuf dans les valvulopathies ?



D. HIBERT
Département de Cardiologie,
CHU Bichat-Claude Bernard, PARIS.

Comme les années précédentes, 2017 a été marquée avant tout par la poursuite des avancées du traitement percutané des valvulopathies, portant tout autant sur l'aorte que sur la mitrale et la tricuspide. L'un des événements marquants de cette année a, bien sûr, été la publication des nouvelles recommandations américaines et européennes pour le traitement des valvulopathies.

La valve aortique

1. L'étude SURTAVI [1]

Simultanément présentée à l'ACC et publiée dans le *N Engl J Med* en mars dernier, c'est la seconde étude randomisée, après PARTNER-2, démontrant la non-infériorité du TAVI par rapport à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique (RVA) dans une population à risque défini comme "intermédiaire". Le critère primaire de jugement était l'incidence des décès et des accidents vasculaires cérébraux (AVC) invalidants, 2 ans après la randomisation TAVI utilisant la CoreValve versus RVA chirurgical.

Sur 1746 patients randomisés, 1660 ont effectivement été traités. Leur score de risque STS était de 4,5 %. Le critère de jugement est survenu chez 12,6 % des patients du groupe TAVI et 14 % de ceux du groupe chirurgie (probabilité de non-infériorité > 0,999). Par ailleurs, la chirurgie a été associée à des taux plus élevés d'AVC, d'insuffisance rénale aiguë, de fibrillation atriale et de transfusion, alors que le TAVI a entraîné plus de fuites résiduelles et nécessité l'implantation de plus de *pacemakers* (fig. 1).

Enfin, le TAVI a permis l'obtention de gradients transprothétiques plus bas et de surfaces orificielles plus larges que le RVA. Aucune détérioration prothétique n'a été observée au terme du suivi de 2 ans.

2. Les grands registres

Trois d'entre eux se sont attachées à analyser l'évolution des résultats du TAVI dans le temps et en fonction de l'expérience des opérateurs et du volume des centres implantateurs, un quatrième rapporte les résultats contemporains de la CoreValve en pratique courante.

● Le registre américain STS/ACCTVT [2]

L'importance des conclusions de ce registre tient au grand nombre des patients analysés, près de 43 000, implantés dans 395 hôpitaux entre 2011 et 2015. Les principales sont les suivantes : le volume des sites est inversement corrélé à la mortalité ($p < 0,02$), aux complications vasculaires ($p < 0,003$), aux saignements ($p < 0,001$), mais pas au risque d'AVC. Dans le modèle utilisé,

entre le premier et le 400^e cas de chaque centre, le risque de mortalité diminue de 3,6 à 2,1 %, de saignement de 9,6 à 5,1 %, de complication vasculaire de 6,1 à 4,2 %, et d'AVC de 2 à 1,7 %. Les complications vasculaires et les saignements sont surtout observés chez les 100 premiers patients de chaque centre.

La conclusion des auteurs est que l'augmentation de l'expérience des centres américains s'est bien accompagnée d'une amélioration des résultats du TAVI et que la concentration des interventions dans des centres de haut volume est une condition nécessaire à la poursuite de cette amélioration.

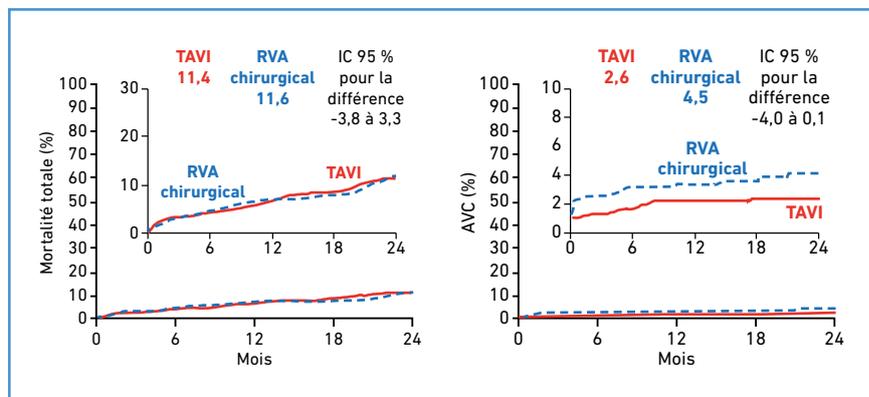


Fig.1 : Principaux résultats de l'étude SURTAVI.

● Les registres français FRANCE 2 et FRANCE TAVI [3]

L'analyse de ces deux registres (4 165 patients dans FRANCE 2 et 12 804 dans FRANCE TAVI) a permis d'évaluer les tendances et les résultats cliniques du TAVI à l'échelon national sur une période de 6 ans. Entre les deux registres, l'âge moyen des patients augmente mais leur risque chirurgical évalué par l'EuroSCORE diminue (18,4 vs 15; $p < 0,001$), plus de 80 % des patients de FRANCE TAVI sont traités par voie transfémorale, l'utilisation de l'échographie transœsophagienne diminue de 60,7 à 32,3 %, et celle des salles hybrides augmente de 15,8 à 37,5 %. Le taux de succès de l'intervention augmente de 95,3 à 96,8 % et la mortalité à 30 jours diminue de 10,1 à 5,4 % ($p < 0,001$). Cependant, les complications les plus graves (AVC, ruptures de l'anneau et dissections aortiques) restent stables et les tamponnades et les implantations de *pacemakers* augmentent.

Les auteurs concluent que, malgré une tendance favorable dans le temps, l'absence de progrès notable concernant les complications menaçant le pronostic vital et l'augmentation des implantations de *pacemakers* sont à prendre en compte dans le contexte de l'extension des indi-

cations du TAVI à des populations à plus faible risque.

● Le registre international FORWARD [4]

De janvier à décembre 2016, 1 038 patients ont eu un TAVI utilisant la dernière génération de CoreValve, la valve Evolut R, dans 53 centres sur 4 continents. Leur score de risque STS était de 5,5 %. Le taux de fuites périprothétiques à la sortie était de 1,9 % à 30 jours, la mortalité toutes causes était de 1,9 % et le taux d'AVC invalidants de 1,8 %. Le rapport entre la mortalité observée et la mortalité chirurgicale attendue était de 0,35 (fig. 2). Le taux de *pacemakers* a été de 17,5 %.

Les conclusions soulignent l'excellence des résultats du TAVI utilisant les dernières générations de prothèses percutanées dans la pratique courante contemporaine.

3. Les nouvelles recommandations

● Les recommandations américaines [5]

Sur les données de l'étude PARTNER-2 démontrant la non-infériorité du TAVI par rapport à la chirurgie chez les patients à risque intermédiaire, et

avant même la publication des résultats concordants de l'étude SURTAVI, ces recommandations stipulent que "le TAVI est une alternative raisonnable à la chirurgie de RVA chez les patients symptomatiques ayant un RAC serré et à risque chirurgical intermédiaire, selon les risques spécifiques de la procédure et la préférence du patient." Il s'agit d'une recommandation de classe IIa.

● Les recommandations européennes [6]

Elles sont plus nuancées, mais vont dans le même sens. Elles stipulent que "chez les patients à risque chirurgical accru (STS ou EuroSCORE II ≥ 4 % ou EuroSCORE logistique ≥ 10 %) ou ayant d'autres facteurs de risque non inclus dans ces scores, tels que fragilité, aorte porcelaine, séquelles d'irradiation thoracique, la décision entre RVA et TAVI doit être prise par la Heart Team en fonction des caractéristiques individuelles du patient, avec une préférence pour le TAVI chez les patients âgés accessibles à un abord transfémoral".

Le risque qualifié ici de "accru" rejoint bien le risque intermédiaire des études PARTNER-2 et SURTAVI, mais la recommandation n'est que de classe IIb. Parmi les autres facteurs devant faire privilégier le TAVI, on peut citer : un antécédent de chirurgie cardiaque, une mobilité réduite pouvant affecter la réadaptation, la présence de pontages coronaires perméables, un risque de *mismatch* patient/prothèse en cas d'anneau de petit diamètre, une déformation thoracique ou une scoliose sévère. Les recommandations soulignent la complexité de ce choix du fait de la multiplicité des paramètres à prendre en compte et insistent à nouveau fortement sur le rôle crucial de la Heart Team.

4. Les prothèses valvulaires aortiques percutanées

Cette année a été marquée par l'interruption de la commercialisation de la valve LOTUS (Boston Scientific) en raison

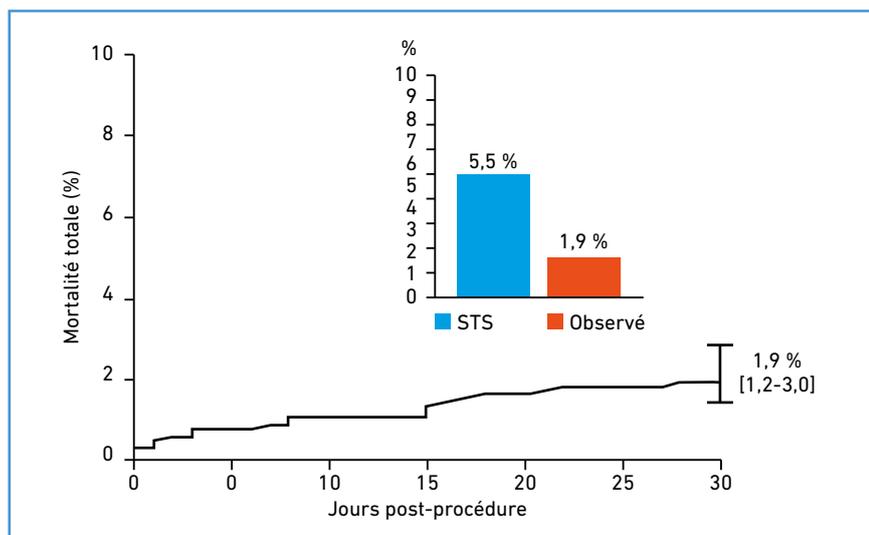


Fig. 2 : Étude FORWARD. Mortalité toutes causes à 30 jours post-TAVI utilisant la prothèse CoreValve Evolut R.

L'année cardiologique

d'un défaut sur le système de largage. Cette valve, déjà largement utilisée en Europe, était sur le point d'être commercialisée et implantée en France. Ses avantages sont la possibilité de recapture et de repositionnement jusqu'à la fin de son déploiement et l'absence de fuites périprothétiques. Il est probable que la commercialisation reprendra courant 2018. Le marché français se partage donc toujours entre les valves de nouvelles générations SAPIEN 3 (Edwards) et Evolut R (Medtronic). La SAPIEN 3 vient d'obtenir le marquage CE pour les interventions "valve-in-valve". La disponibilité de la plus grande taille de l'Evolut R (34 mm) est acquise bien que les délais d'approvisionnement restent plus longs que pour les autres tailles. L'année 2018 devrait voir la commercialisation de la valve CENTERA (Edwards), particulièrement intéressante car source de simplification et probablement de sécurité. Il s'agit d'une valve intra-annulaire en nitinol, auto-déployée par le retrait électrique d'une gaine, permettant la limitation au minimum des manipulations pendant le déploiement et donc une plus grande précision de positionnement.

5. Les perspectives

La question brûlante pour l'avenir est celle de l'extension des indications du TAVI aux patients tout-venant, à risque opératoire faible (STS ou EuroSCORE II < 4 %). Une réponse positive serait une nouvelle révolution puisque, devant un patient ayant un RAC serré symptomatique, le traitement de première intention deviendrait le TAVI et la chirurgie ne serait plus réservée qu'à ses contre-indications, démarche exactement opposée à celle adoptée jusqu'à maintenant. Deux grands essais sont en cours aux États-Unis : *PARTNER-3 – the safety and effectiveness of the SAPIEN 3 transcatheter heart valve in low risk patients with aortic stenosis* et *Medtronic transcatheter aortic valve replacement in low risk patients*.

De nombreuses autres questions déterminantes se posent. Il s'agit par exemple

de la durabilité des prothèses percutanées, de l'histoire naturelle et de la signification pronostique des thromboses infracliniques, des indications des systèmes de protection cérébrale pendant le TAVI ou encore de l'intérêt du traitement des RAC moyennement serrés chez les patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche. Plusieurs articles abordent ces questions et ouvrent des perspectives intéressantes [7-11].

La valve mitrale

1. Le MitraClip

L'année 2017 a été marquée par le remboursement par l'Assurance Maladie du dispositif dans le traitement de l'insuffisance mitrale (IM) primaire. Cela a permis au MitraClip de décoller en France, puisqu'on estime que 500 implantations seront réalisées cette année, ce qui est plus que le total des implantations françaises entre son marquage CE et fin 2016. Ce chiffre reste cependant très modeste et à relativiser par rapport aux 45 000 implantations déjà faites dans le monde. À l'opposé, la fin de l'étude MITRA-FR a entraîné l'interruption de toute possibilité de traitement des IM secondaires, hormis allocations budgétaires spécifiques à certains centres, puisque le remboursement dans cette indication devrait être conditionné à ses résultats qui ne seront pas connus avant 1 an. Le bénéfice du doute n'a donc pas profité à ce traitement, ce qui pose de réels problèmes pour de nombreux patients qui en bénéficieraient très probablement et qui se retrouvent dans une impasse thérapeutique.

L'annuloplastie directe par Cardioband peut être une alternative pour certains patients, mais les critères de sélection restent très rigoureux et la technique peu diffusée. À noter que, d'ici la fin de l'année, les centres français pourront enfin disposer (parmi les derniers en Europe) de la nouvelle génération du MitraClip : le MitraClip NT.

2. Le système PASCAL [12]

Il s'agit d'un autre système de réparation mitrale bord à bord développé par Edwards Lifesciences. La principale différence avec le MitraClip réside dans la plus grande longueur des bras du clip et la possibilité de les mobiliser indépendamment l'un de l'autre. Ces propriétés devraient faciliter le *grasping* des feuillets et permettre à un plus grand nombre de patients d'accéder à un traitement percutané, en diminuant le nombre des patients inéligibles pour des raisons anatomiques (*fig. 3*).

L'étude publiée dans le *Lancet* porte sur 23 patients implantés à titre compassionnel avec ce dispositif. Tous étaient en classe NYHA III ou IV en rapport avec une IM primaire ou secondaire sévère, à haut risque chirurgical et à faible probabilité de succès du MitraClip. Au moins un dispositif a été implanté chez tous les patients et l'IM a été diminuée à un grade ≤ 2 chez 22 patients. Les complications procédurales se sont limitées à un saignement mineur et un accident ischémique transitoire. Sur les 20 survivants à 1 mois, 19 étaient en classe NYHA I ou II. Ces résultats sont très prometteurs et il va être intéressant de surveiller le développement de ce nouvel outil.

3. L'implantation valvulaire mitrale par cathéter

Après le foisonnement des dispositifs évalués au cours des dernières années, 2017 a marqué le pas dans ce domaine car, sur le fond, les principaux problèmes techniques (système d'ancrage, fuites périprothétiques) n'ont pas encore vraiment trouvé de solution.

Une seule série assez convaincante a été publiée, portant sur la valve Tendyne (Tendyne Holdings, LLC, filiale d'Abbott) [13]. Cette valve autodéployée en nitinol, avec des feuillets en péricarde porcine, a la particularité de s'ancrer grâce à un système d'attache apicale comportant un *patch* épicaire relié à la prothèse

Valve cardiaque transcathéter Edwards SAPIEN 3

L'évolution technique au service du TAVI



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

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

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

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

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

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



Edwards

L'année cardiologique

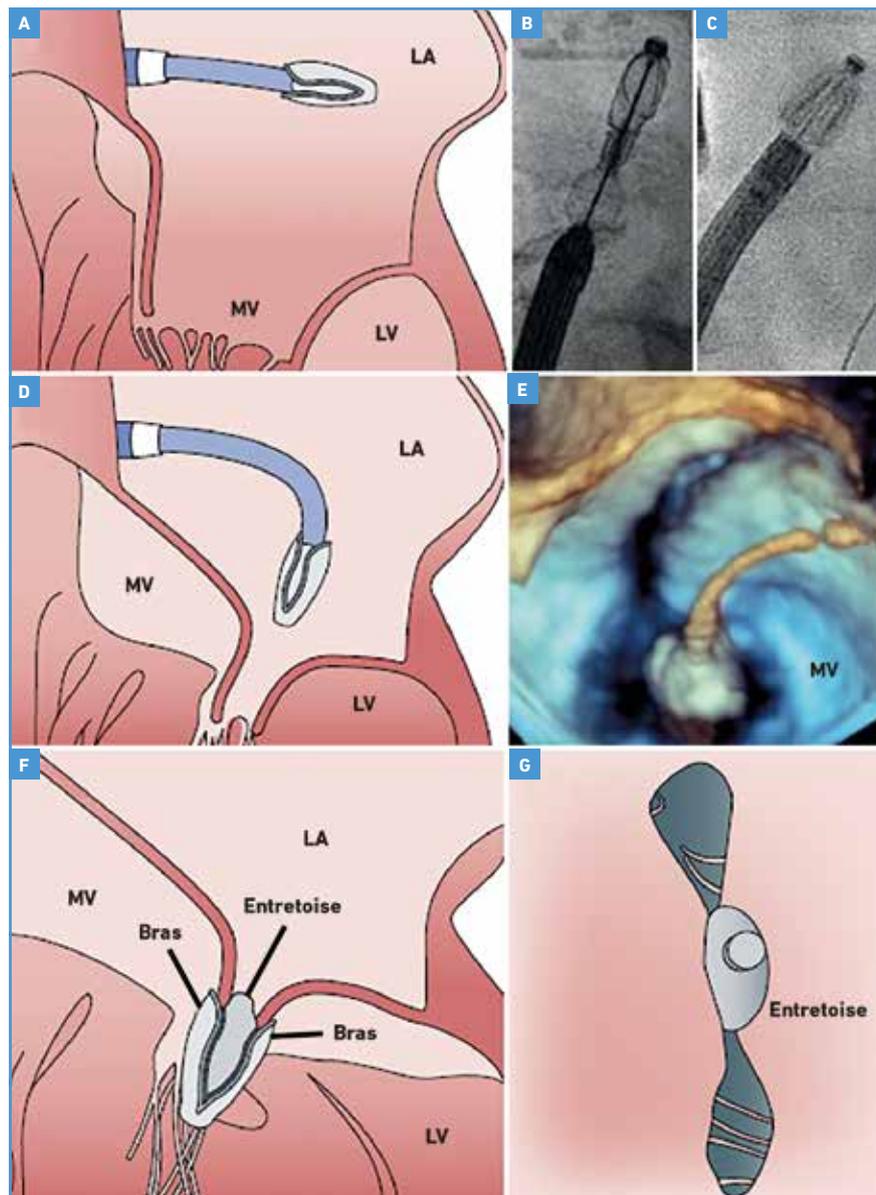


Fig. 3 : Le dispositif de réparation mitrale percutanée bord à bord PASCAL. **A :** implant dans l'oreillette gauche; **B :** le dispositif déplié; **C :** le dispositif plié; **D :** flexion du cathéter orientable pour diriger l'implant vers la valve mitrale; **E :** vue auriculaire en échographie tridimensionnelle du dispositif avancé vers la valve mitrale; **F :** déploiement du dispositif; **G :** double orifice mitral typique après déploiement du dispositif.

par un filament (**fig. 4**). La série porte sur 30 patients porteurs d'une IM primaire ou secondaire de grade 3 ou 4. La valve a été implantée avec succès chez 28 patients (93 %). Un décès non cardiovasculaire est survenu à J13 de l'implantation. Une thrombose de prothèse est survenue et s'est résolue après l'augmentation du traitement anticoagulant. À 30 jours, seul

1 patient avait une IM centrale minime, aucune fuite résiduelle n'a été détectée en échographie transthoracique chez les 26 autres patients. Au suivi, 75 % des patients sont restés a- ou paucisymptomatiques. La valve Twelve de Medtronic poursuit son évaluation clinique avec la participation de centres français, mais aucun résultat n'est encore disponible.

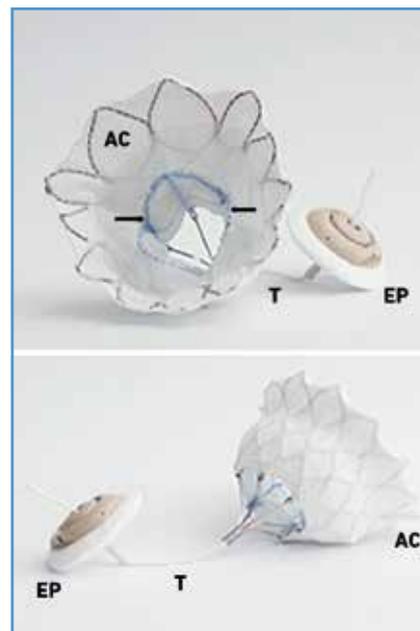


Fig 4 : La prothèse Tendyne. **A :** vue de face; **B :** vue longitudinale. **AC :** manchon recouvrant la structure de la prothèse; **T :** lien entre la prothèse et son attache apicale; **EP :** ancre épicaudique apicale.

Pour l'avenir, la piste la plus intéressante semble être le développement de systèmes comportant à la fois un anneau et une prothèse, l'anneau servant de zone d'ancrage pour la prothèse implantée ensuite (systèmes de *docking*). Plusieurs dispositifs de ce type sont en cours d'évaluation.

La valve tricuspide

Les traitements percutanés de la valve tricuspide ont connu de nombreux développements cette année. Cette valve classiquement "oubliée" ne l'est plus du tout et l'insuffisance tricuspide (IT) fait maintenant l'objet de plusieurs programmes de traitement par réparation percutanée [14]. Après l'échec relatif du système de bicuspisation développé par 4Tech, qui consistait à insérer un écrou dans l'anneau au niveau de la commissure antéro-postérieure et à mettre le système en tension grâce à un stent implanté dans la veine cave inférieure, trois dispositifs initialement utilisés en position mitrale

sont actuellement en cours d'évaluation sur la tricuspide.

1. Le système Trialign (Mitralign Inc.)

Ce système consiste à insérer par voie transjugulaire une paire de *pledgets* au niveau de la commissure antéroseptale et à les rapprocher de façon à diminuer les dimensions de l'anneau et de l'orifice régurgitant (fig. 5). L'étude SCOUT a porté sur 15 patients ayant une IT symptomatique au moins moyenne [15]. L'implantation a été réalisée avec succès chez tous les patients, sans complication. Chez 3 patients, le détachement d'un *pledget* est survenu secondairement, sans nécessité de réintervention. Chez les 12 autres, des réductions significatives des diamètres de l'anneau et de la surface de l'orifice régurgitant et une augmentation du volume d'éjection ventriculaire gauche ont été observées. Ces modifications se sont accompagnées d'une amélioration de la classe NYHA, de la qualité de vie et du test de marche de 6 minutes. Cependant, selon la classification actuellement en vigueur, définissant les IT sévères par une surface de l'orifice régurgitant > 40 mm², l'étude n'a pas montré d'amélioration notable de la sévérité de la fuite. L'explication donnée par R. Hahn, dans un éditorial de l'*European Heart Journal*, tient au fait que le grade défini comme sévère est hétérogène, avec des IT sévères, massives ou torrentielles. La prise en compte de ces nouveaux grades de sévérité de l'IT aurait permis de démontrer une réduction de 1 à 2 grades chez la majorité des patients de l'étude SCOUT. Les IT anciennement qualifiées de sévères seraient maintenant sévères pour des surfaces de l'orifice régurgitant comprises entre 40 et 59 mm², massives entre 60 et 79 mm² et torrentielles à partir de 80 mm² [16].

2. Le MitraClip

Le dispositif de réparation mitrale bord à bord peut être appliqué à la valve mitrale, mais les difficultés techniques sont considérablement plus importantes. La

visualisation de la valve en échographie transœsophagienne est beaucoup plus difficile et les manipulations du cathéter sont inversées par rapport à celles réalisées en position mitrale. En revanche,

comme souligné précédemment, une diminution même modeste de la sévérité de l'IT peut s'accompagner d'une amélioration clinique réelle. La série publiée par Nickenig *et al.* rapporte

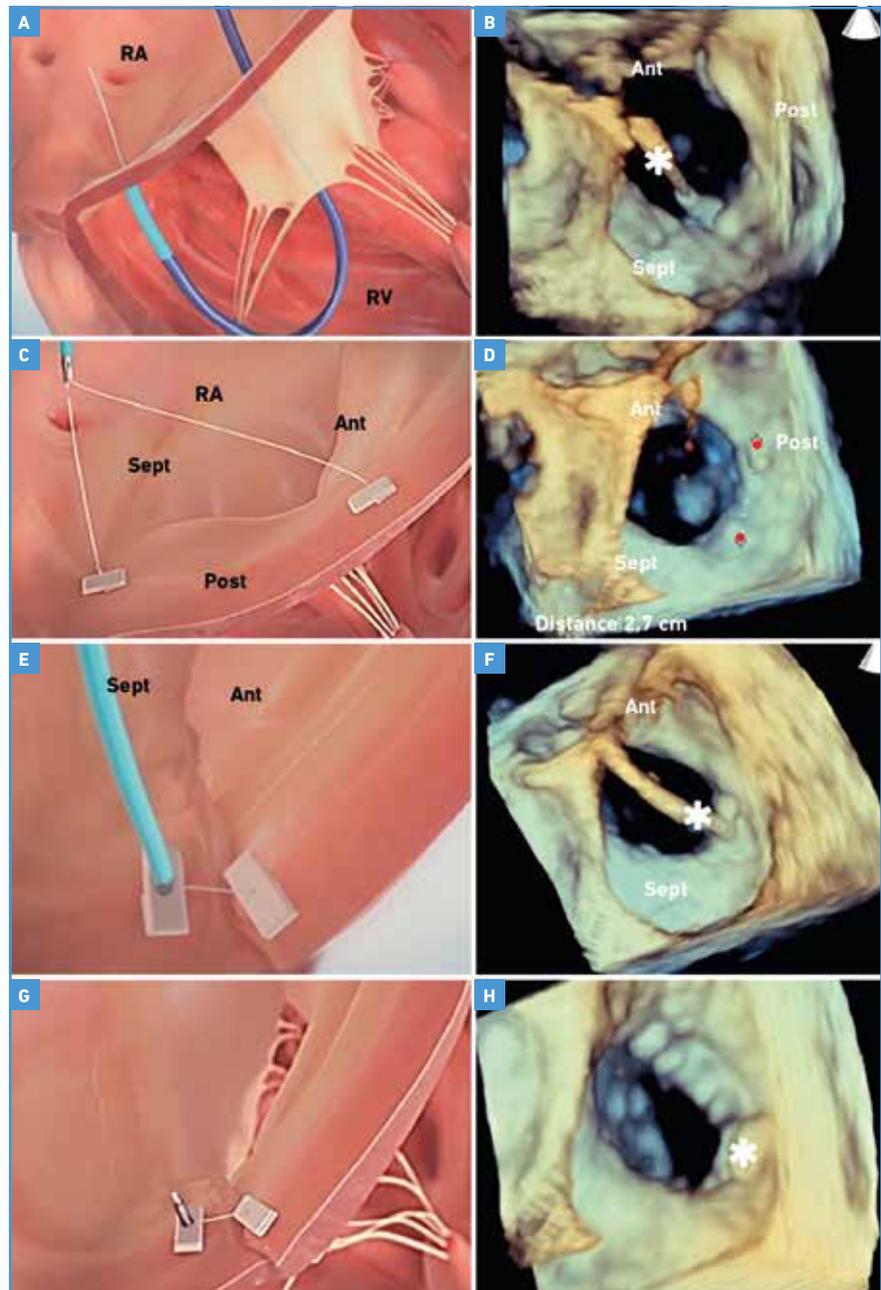


Fig. 5 : Le système Trialign. **A :** le cathéter flexible est avancé par voie transjugulaire et positionné de façon à installer un guide de délivrance des *pledgets*; **B :** vue ventriculaire en échographie tridimensionnelle du cathéter en position (astérisque); **C et D :** les *pledgets* sont installés au travers de l'anneau tricuspide; **E et F :** les 2 *pledgets* sont rapprochés et fixés pour diminuer les dimensions de l'anneau et le volume de la fuite tricuspide; **G et H :** les sutures sont coupées et la valve est "bicuspidisée".

L'année cardiologique

64 patients non opérables et traités à titre compassionnel par MitraClip pour une IT chronique, sévère ou massive et fonctionnelle dans la grande majorité des cas [17]. Dans 22 cas, un MitraClip mitral a été implanté pendant la même session. Le MitraClip a été implanté avec succès en position tricuspide dans 97 % des cas. L'IT a été réduite d'au moins 1 grade dans 91 % des cas, dont 4 % passant de massive à sévère. Dans 13 % des cas, la fuite est restée sévère après la procédure. Des réductions significatives de la surface de l'orifice régurgitant, de la *vena contracta* et du volume régurgité ont été observées. Aucune complication n'est survenue. Il y a eu 3 décès hospitaliers. La classe NYHA et la distance de marche de 6 minutes ont été améliorées.

L'étude TRILUMINATE (*TRial to evaluate treatMent with Abbott transcatheter clip repair system IN patients with moderATE or greater tricuspide regurgitation*) est en cours avec la participation de centres français. Ses critères d'inclusion sont :

- une IT modérée ou sévère évaluée par ETT ou ETO dans les 90 jours précédant l'inclusion ;
- une classe NYHA II, III ou IV ambulatoire ;
- un traitement médical optimal ;
- l'absence d'indication d'intervention sur le cœur gauche.

3. Le Cardioband

De même, le système d'annuloplastie directe Cardioband (Valtech, Edwards), qui a obtenu le marquage CE pour la réparation mitrale en septembre 2015, est en cours d'évaluation en position tricuspide [18]. L'étude TRI-REPAIR (*Tricuspid regurgitation repair with Cardioband transcatheter system*) a inclus le premier patient français en juillet dernier (*fig. 6*). Ses critères d'inclusion sont :

- IT fonctionnelle modérée à sévère (2 à 4) avec diamètre de l'anneau ≥ 40 mm et pression artérielle pulmonaire systolique ≤ 60 mmHg ;
- âge 18 à 75 ans ;

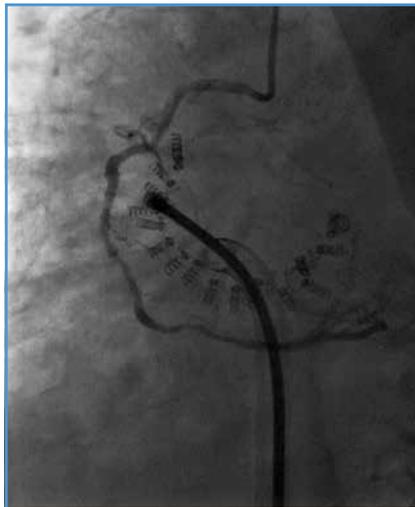


Fig. 6 : Le système Cardioband tricuspide. Image fluoroscopique du système implanté sur l'anneau tricuspide, avec opacification de la coronaire droite montrant la proximité de leurs rapports anatomiques.

- NYHA II-IV ;
- traitement médical optimal ;
- fraction d'élection ventriculaire gauche ≥ 30 %.

Valvulopathies et anticoagulants

1. Les recommandations américaines [5]

Une modification importante concerne le traitement anticoagulant après TAVI, préconisant une anticoagulation par antivitamine K pendant au moins 3 mois chez les patients à faible risque hémorragique (INR cible : 2,5) (IIb). Cette recommandation fait suite aux études objectivant la survenue d'images de thrombi observées au scanner chez les patients recevant seulement un traitement antiplaquettaire, mais pas chez ceux traités par antivitamine K. Elle peut paraître discutable dans la mesure où l'on ne sait rien du potentiel évolutif de ces images infracliniques ni de leur pronostic, alors que le risque hémorragique d'un traitement anticoagulant est réel chez l'immense majorité des patients traités par TAVI. Cette recommandation n'a pas été reprise par les Européens.

2. Les recommandations européennes [6]

Elles apportent une précision et une confirmation importante concernant les anticoagulants oraux directs (AOD). Si elles redisent leur contre-indication absolue chez les patients ayant une prothèse mécanique ou un rétrécissement mitral, elles indiquent que leur utilisation est possible en présence d'une autre valvulopathie, en particulier lorsqu'une anticoagulation est rendue nécessaire par une fibrillation auriculaire. Voilà qui devrait mettre un terme aux dernières réticences à leur utilisation dans cette population [19, 20].

3. Les AOD en post-TAVI

Le traitement antithrombotique optimal en post-TAVI reste incertain et les AOD pourraient y jouer un rôle important. Trois études prospectives randomisées les comparent au traitement standard.

● GALILEO

Comparaison entre le rivaroxaban et l'association aspirine-clopidogrel chez 1 520 patients traités par TAVI avec succès. Les inclusions seront terminées avant la fin de l'année.

● ATLANTIS

Comparaison chez 1 510 patients entre l'apixaban et le traitement standard, à savoir le traitement antiplaquettaire chez les patients en rythme sinusal et les antivitamines K chez ceux en fibrillation auriculaire. Le suivi comporte une imagerie scannographique pour évaluer l'incidence des images de thrombi asymptomatiques et leur prévention potentielle par le traitement antithrombotique. Les inclusions se poursuivent.

● ENVISAGE-AF

Comparaison de l'edoxaban au traitement antivitamine K chez les patients en fibrillation atriale traités par TAVI. Les inclusions concerneront 1 400 patients

et vont commencer en France dans les prochaines semaines.

■ Conclusion

Les traitements percutanés des valvulopathies ont donc continué leur rapide progression cette année. Concernant le TAVI, 2017 a entériné l'extension de ses indications aux patients à risque intermédiaire avec l'étude SURTAVI et les nouvelles recommandations américaines et européennes, démontré par de grands registres l'amélioration continue de ses résultats dans la pratique courante et initié deux grands essais randomisés chez les patients à risque chirurgical faible. Concernant la valve mitrale, le MitraClip a vu ses implantations grimper en flèche en France du fait de son remboursement dans l'IM primaire mais, pour l'IM secondaire, il faudra attendre les résultats de MITRA-FR en 2018. En revanche, il y a eu peu d'évolutions sur les implantations valvulaires mitrales percutanées. La valve tricuspide, omniprésente, fait l'objet de plusieurs programmes visant à lui appliquer les dispositifs déjà utilisés en position mitrale (Trialign, MitraClip, Cardioband). Les premiers résultats sont assez prometteurs, dans la mesure où des diminutions même modestes de la sévérité de l'IT semblent s'accompagner de bénéfices cliniques réels. Nul doute que 2018 apportera quelques réponses aux nombreuses questions qui se posent encore en cette fin d'année dans tous ces domaines.

BIBLIOGRAPHIE

- REARDON MJ, VAN MIEGHEM NM, POPMA JJ *et al.* SURTAVI Investigators. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*, 2017;376:1321-1331.
- CARROLL JD, VEMULAPALLI S, DAI D *et al.* Procedural Experience for Transcatheter Aortic Valve Replacement and Relation to Outcomes: The STS/ACC TVT Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2017;70:29-41.
- AUFFRET V, LEFEVRE T, VAN BELLE E *et al.* FRANCE TAVI Investigators. Temporal trends in transcatheter aortic valve replacement in France : FRANCE2 to FRANCE TAVI. *J Am Coll Cardiol*, 2017;70:42-55.
- GRUBE E, VAN MIEGHEM NM, BLEIZIFFER S *et al.* FORWARD Study Investigators. Clinical outcomes with a repositionable self-expanding transcatheter aortic valve prosthesis : the international forward study. *J Am Coll Cardiol*, 2017;70:845-853.
- NISHIMURA RA, OTTO CM, BONOW RO *et al.* 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2017;70:252-289.
- BAUMGARTNER H *et al.* 2017 ESC / EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*, 2017 doi: 10.1093/eurheartj/ehjx391
- RODRIGUEZ-GABELLA T, VOISINE P, PURI R *et al.* Aortic bioprosthetic valve durability: incidence, mechanisms, predictors, and management of surgical and transcatheter Valve Degeneration. *J Am Coll Cardiol*, 2017;70:1013-1028.
- VAN GILS L, CLAVEL MA, VOLLEMA EM *et al.* Prognostic Implications of Moderate Aortic Stenosis in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 2017;69:2383-2392
- KAPADIA SR, KODALI S, MAKKAR R *et al.* SENTINEL Trial Investigators. Protection against cerebral embolism during transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*, 2017;69:367-377.
- SONDERGAARD L, DE BACKER O, KOFOED KF *et al.* Natural history of subclinical leaflet thrombosis affecting motion in bioprosthetic aortic valves. *Eur Heart J*, 2017;38:2201-2207.
- BAX JJ, DELGADO V. Further insight into transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valve thrombosis. *Eur Heart J*, 2017;38:2208-2210.
- PAZ F, SPARGIAS K, CHRISOHERIS M *et al.* Compassionate use of the PASCAL transcatheter mitral valve repair system for patients with severe mitral regurgitation: a multicentre, prospective, observational, first-in-man study. *Lancet*, 2017;390:773-780.
- MULLER DW, FARIVAR RS, JANSZ P *et al.* Tendyne Global Feasibility Trial Investigators. Transcatheter mitral valve replacement for patients with symptomatic mitral regurgitation: a global feasibility trial. *J Am Coll Cardiol*, 2017;69:381-391.
- KAPADIA S, KRISHNASWAMY A, TUZCU EM. Percutaneous therapy for tricuspid regurgitation: a new frontier for interventional cardiology. *Circulation*, 2017;135:1815-1818.
- HAHN RT, MEDURI CU, DAVIDSON CJ *et al.* Early feasibility study of a transcatheter tricuspid valve annuloplasty : SCOUT Trial 30-Day Results. *J Am Coll Cardiol*, 2017;69:1795-1806.
- HAHN TR, ZAMORANO JL. The need for a new tricuspid regurgitation grading scheme. *European Heart Journal Card Imaging*, 2017 doi: 10.1093/ehlcij/ehjx139
- NICKENIG G, KOWALSKI M, HAUSLEITER J *et al.* Transcatheter treatment of severe tricuspid regurgitation with the edge-to-edge MitraClip technique. *Circulation*, 2017;135:1802-1814.
- SCHUELER R, HAMMERSTINGL C, WERNER N *et al.* Interventional direct annuloplasty for functional tricuspid regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017;10:415-416.
- RENDA G, RICCI F, GIUGLIANO RP *et al.* Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 2017;69:1363-137.
- DE CATERINA R, RENDA G, CARNICELLI AP *et al.* Valvular heart disease patients on edoxaban or warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2017;69:1372-1382.

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

L'année cardiologique

Quoi de neuf dans le SCA et en cardiologie interventionnelle ?



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

Cette année, moins fait mieux en cardiologie interventionnelle :

- des procédures moins longues et sans adénosine (et ses éventuels effets secondaires) pour l'évaluation fonctionnelle de la sévérité des sténoses coronaires par l'iFR ;
- une inhibition rapide et puissante des récepteurs P2Y12 en phase aiguë de syndrome coronaire aigu (SCA), rapidement relayée par un traitement d'entretien moins puissant afin de réduire les complications hémorragiques avec le même effet anti-ischémique ;
- la réduction (ou disparition) du temps d'exposition à la trithérapie antithrombotique après *stenting* chez les patients en fibrillation atriale (FA) ;
- des mailles de stent moins épaisses (ultrafines) pour les stents actifs de dernières générations.

Mais également la suite de la saga sur la stratégie de revascularisation des lésions coronaires non coupables en phase aiguë d'infarctus avec élévation du segment ST.

Enfin, la présentation attendue des premières études randomisées évaluant le bénéfice de l'angioplastie des occlusions chroniques (CTO) comparé au traitement médical.

Évaluation fonctionnelle des sténoses coronaires : l'iFR fait-il au moins aussi bien que la FFR ?

De nombreuses publications ont validé l'intérêt de la FFR (*Fractional flow reserve*) dans l'évaluation hémodynamique de la sévérité des lésions coronaires. L'utilisation de la FFR permet

d'éviter des angioplasties inutiles et améliore le pronostic des patients multitrunculaires. Cette mesure nécessite de comparer la pression en aval de la sténose coronaire (guide pression) à la pression d'amont (pression aortique) en situation d'hyperhémie (obtenue par l'injection intracoronaire ou IVsE d'adénosine). L'iFR (*Instantaneous wave-free ratio*) est un nouvel index de repos qui a l'avantage de permettre une évaluation de la sévérité des sténoses coronaires à l'état basal (sans hyperhémie). Il correspond au gradient de pression diastolique de part et d'autre de la lésion (**fig. 1**).

Les études DEFINE-FLAIR et iFR-SWEDEHEART sont les deux premières

études randomisées démontrant une non-infériorité de l'iFR en comparaison de la FFR sur les événements cliniques à 1 an [1, 2]. Ces deux études ont inclus au total 4 500 patients, en majorité coronariens stables, et ont randomisé l'utilisation de l'iFR vs la FFR comme outil de décision pour la revascularisation

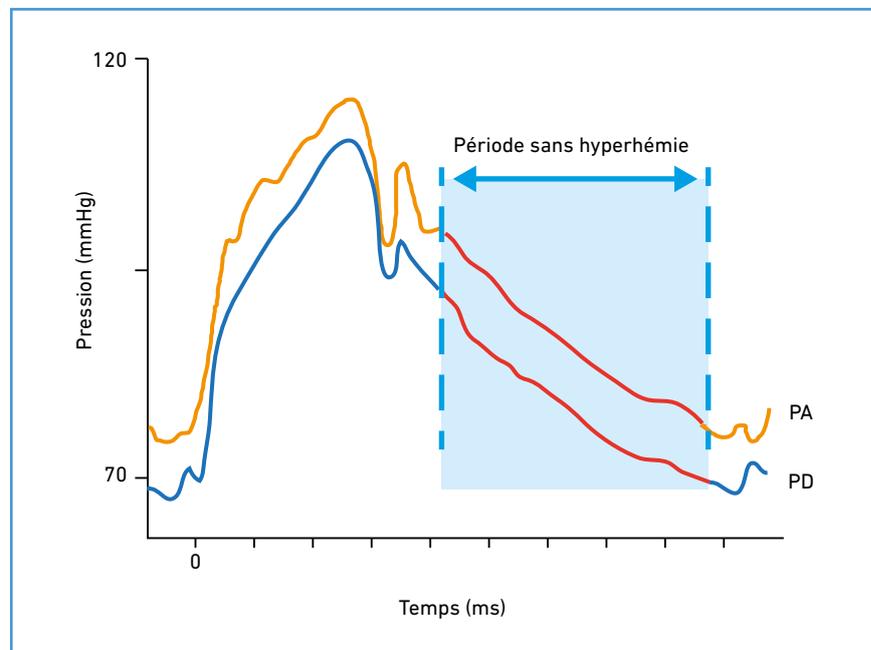


Fig. 1 : Gradient de pression diastolique de part et d'autre de la lésion coronaire permettant le calcul de l'iFR.

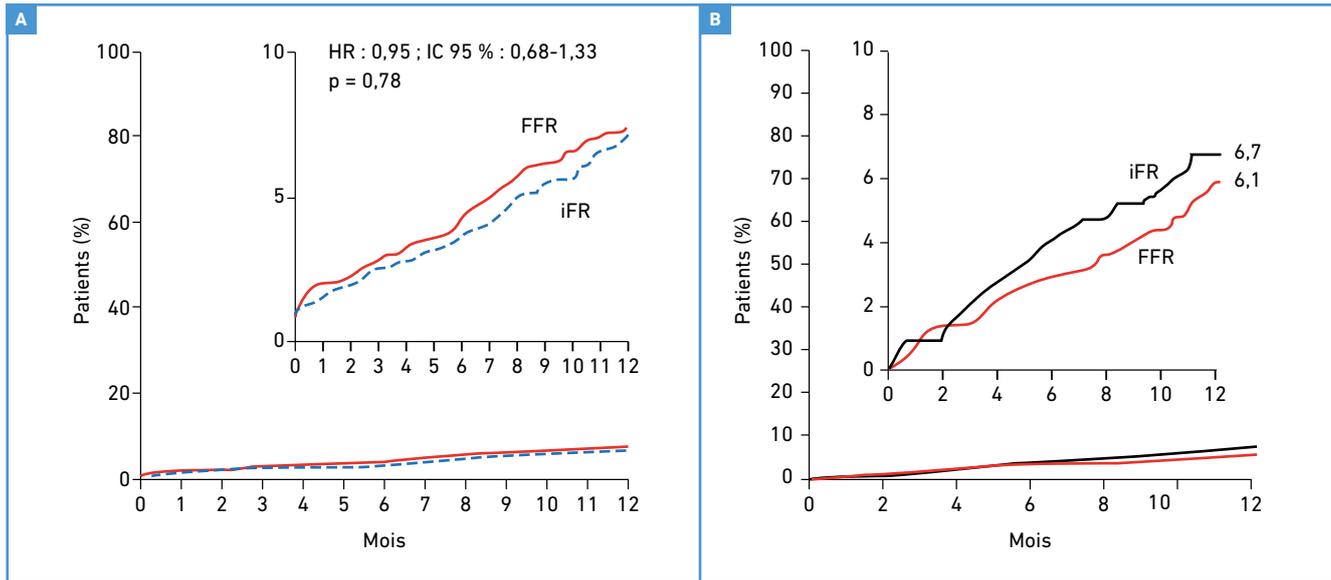


Fig. 2: Résultats à 12 mois des études DEFINE-FLAIR (A) et iFR-SWEDEHEART (B) sur les MACE (décès, IDM, nouvelle revascularisation).

des sténoses coronaires intermédiaires (sténose de 40 à 80 %). Les seuils pour décider d'une angioplastie étaient : iFR $\leq 0,89$ ou FFR $\leq 0,80$.

Dans ces deux études, l'iFR était non inférieur à la FFR pour le critère de jugement primaire (décès, IDM, revascularisation) (fig. 2). Dans le groupe iFR, le nombre de sténoses hémodynamiquement significatives était moins important (28,6 % vs 34,6 %, $p = 0,004$ dans DEFINE-FLAIR; 29,2 % vs 36,8 %, $p < 0,0001$ dans iFR-SWEDEHEART) et le recours à l'angioplastie (45,5 % vs 50 % ; $p = 0,02$) ou au pontage (2,0 % vs 3,4 % ; $p = 0,04$) était réduit. La durée de procédure était plus courte et l'inconfort du patient moins fréquent du fait de l'absence d'utilisation de l'adénosine dans le groupe iFR.

L'iFR permet donc de réduire le nombre d'angioplasties par rapport à la FFR, sans surrisque ischémique chez les patients pour lesquels l'angioplastie est différée. Cependant, la puissance de ces essais est limitée, avec une population à bas risque et des taux d'événements faibles ainsi que des marges statistiques de non-infériorité larges pour les effectifs testés.

Faut-il systématiquement traiter les lésions coronaires non coupables en phase aiguë d'infarctus ?

Suite de la saga sur les modalités de revascularisation en phase aiguë d'infarctus du myocarde chez le patient multitronculaire avec la présentation des résultats de l'étude COMPARE-ACUTE à l'ACC [3]. Dans cette étude, la FFR est utilisée pour guider la revascularisation des lésions non coupables. 885 patients pluritronculaires bénéficiant d'une angioplastie primaire de l'artère coupable en phase aiguë d'infarctus ont été randomisés en 2:1 entre une stratégie de FFR en aveugle vs une stratégie d'angioplastie immédiate guidée par la FFR des lésions non coupables. Les patients en choc étaient exclus. Le critère de jugement principal (MACE) associait mortalité toutes causes, récurrence d'infarctus, nouvelle revascularisation et AVC.

La stratégie de revascularisation complète guidée par FFR s'accompagnait d'une surconsommation d'iode (22 mL) et d'un temps de procédure plus long (6 min). La FFR confirmait le caractère

hémodynamiquement significatif pour la moitié des lésions non coupables testées. Le critère de jugement primaire était significativement diminué dans le groupe revascularisation complète guidée par FFR (fig. 3), essentiellement du fait d'une diminution du taux de nouvelle revascularisation (5,1 % vs 16,6 % ; $p < 0,001$). Il n'y a pas de différence sur les autres critères de jugement pris individuellement, en dehors d'une diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, angor instable ou douleur thoracique (4,4 % vs 8,0 % ; $p = 0,002$).

En conclusion, la moitié des lésions non coupables jugées significatives à l'angiographie sont finalement hémodynamiquement non significatives (FFR $> 0,8$). La stratégie de revascularisation complète guidée par la FFR n'entraîne pas de surrisque immédiat.

Actuellement en cours d'enrôlement, l'étude FLOWER-MI randomise également chez 1 200 patients le recours ou non à la FFR pour l'angioplastie des lésions non coupables en phase aiguë ou dans les 48 h d'un infarctus. Également à venir, les études COMPLETE et FULL-REVASC qui

L'année cardiologique

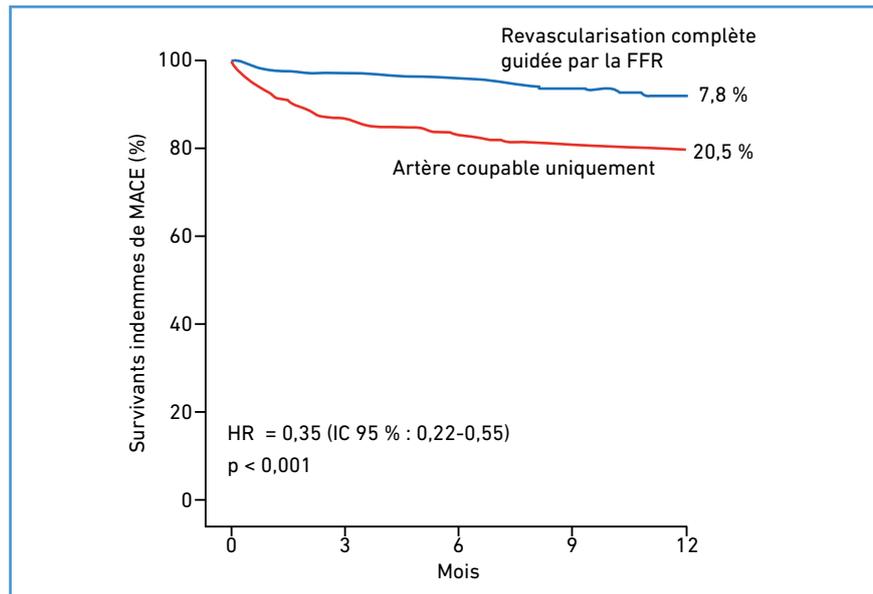


Fig. 3 : Résultats à 12 mois de l'étude COMPARE-ACUTE (survie sans MACCE).

vont inclure 4 000 patients avec des critères de jugement cliniques durs.

Les nouvelles recommandations ESC pour la prise en charge de l'infarctus avec sus-décalage du segment ST placent maintenant l'indication de revascularisation complète en classe IIa (evidence A) vs III (fig. 4 et tableau I) pour les patients pluritronculaires bénéficiant d'une angioplastie primaire [4]. Le niveau de recommandation rejoint donc celui des patients en choc cardiogénique, mais avec un niveau d'évidence bien plus élevé. Les résultats de l'étude CULPRIT-SHOCK – première et plus grande étude randomisée jamais effectuée dans le choc cardiogénique – qui seront présentés au TCT cette année devraient apporter plus d'éléments sur les deux stratégies de revascularisation [5].

2012	Changement dans les recommandations	2017
	Accès radial	MATRIX
	Stents non actifs vs stents actifs	EXAMINATION COMFORTABLE-AMI, NORSTENT
	Revascularisation complète	PRAMI, DANAMI-3PRIMULTI CVLPRI, Compare-Acute
	Aspiration du thrombus	TOTALE, TASTE
	Bivalirudine	MATRIX, HEAT-PPCI
	Enoxaparine	ATOLL, Méta-analyse
	Sortie précoce de l'hôpital	Petits essais et données observationnelles
O₂ quand SaO₂ < 95 %	AVOID DET02X	O₂ quand SaO₂ < 90 %
Même dose IV de tpA chez tous les patients STREAM 1/2 dose de tpA chez les patients > 75 ans		

Fig. 4 : Recommandations ECS 2017 sur la prise en charge de l'infarctus avec sus-décalage du segment ST : nouveautés.

Recommandations	Classe	Niveau
Revascularisation de l'artère coupable		
L'angioplastie primaire de l'artère coupable est indiquée.	I	A
Une nouvelle coronarographie avec indication éventuelle d'une angioplastie est recommandée chez les patients ayant des symptômes ou des signes d'ischémie récurrente ou résiduelle après une première angioplastie.	I	C
Technique de revascularisation de l'artère coupable		
Un <i>stenting</i> est recommandé lors de l'angioplastie primaire.	I	A
Un stent actif de nouvelle génération est recommandé lors de l'angioplastie primaire.	I	A
La voie radiale est recommandée si l'opérateur est entraîné à cette technique.	I	A
La thromboaspiration n'est pas recommandée en routine.	III	A
Un <i>stenting</i> différé n'est pas recommandé en routine.	III	B
Revascularisation complète		
La revascularisation en routine des artères non coupables devrait être considérée chez les patients STEMI pluritronculaires avant la sortie de l'hôpital.	IIa	A
L'angioplastie des artères non coupables devrait être considérée en cas de choc cardiogénique.	IIa	C
Le pontage devrait être considéré chez les patients encore en ischémie si l'angioplastie de l'artère coupable ne peut être réalisée.	IIa	C

Tableau I : Recommandations ECS 2017 sur la prise en charge de l'infarctus avec sus-décalage du segment ST : stratégie de revascularisation.

Enfin des études randomisées évaluant l'angioplastie des CTO !

Longtemps ignorées faute de solution technique adaptée, les occlusions coronaires chroniques (CTO) – présentes chez environ 15 % des patients coronariens et dont la valeur pronostique péjorative est bien établie – font depuis quelques années l'objet d'un réel engouement. Avec l'utilisation de nouveaux matériels dédiés et l'augmentation de l'expérience des opérateurs, de nouvelles stratégies de revascularisation (rétrograde, dissection réentrée) permettent d'obtenir un taux de succès croissant se rapprochant de l'angioplastie conventionnelle (90 %) avec un taux de complication "acceptable". Si l'ensemble des opérateurs expérimentés dans le domaine est convaincu du bénéfice de ces procédures de désocclusion, jusqu'à présent aucune étude randomisée n'avait été réalisée et l'évidence clinique se limitait à l'analyse de registres. L'année 2017 a vu la communication des trois premiers essais randomisés comparant l'angioplastie des CTO au traitement médical (EXPLORE, DECISION-CTO, EURO-CTO).

>>> Dix à 15 % des patients pris en charge pour une angioplastie primaire en phase aiguë d'infarctus ont une lésion de CTO associée. L'étude EXPLORE a évalué l'intérêt de l'angioplastie de ces CTO – effectuée dans les 7 jours suivant le succès de l'angioplastie primaire – comparé au traitement médical chez 304 patients présentant un infarctus avec élévation du segment ST et une lésion de CTO sur une artère non coupable [6]. Les critères de jugement primaire étaient la fonction ventriculaire gauche et le volume télédiastolique ventriculaire gauche évalués en IRM à 4 mois.

L'âge moyen de la population étudiée était de 60 ans, avec plus de 85 % d'hommes, une majorité d'infarctus antérieurs avec une FEVG (fraction d'éjection ventriculaire gauche) moyenne de 41 %. Les lésions de CTO prédominaient sur la coronaire droite (CD) avec un score J-CTO

moyen à 2. Les procédures d'angioplastie des CTO étaient effectuées par voie antérograde (84 %) ou rétrograde (16 %) avec un taux de succès de 73 %. À 4 mois, aucune différence n'était observée entre les deux groupes sur les critères primaires de jugement : FEVG ($p = 0,597$) et LVEDV (*Left ventricular end-diastolic volume*) ($p = 0,703$). Cependant, en analyse de sous-groupe, les patients traités pour une CTO de l'interventriculaire antérieure (IVA) semblaient bénéficier de la revascularisation (FEVG 47,2 % vs 40,4 % ; $p = 0,02$) (fig. 5). Aucune différence n'était observée sur les MACE à 4 mois.

Un (faible) signal positif en faveur de l'angioplastie des CTO de l'IVA, donc. Mais une étude qui manque de puissance, avec un taux de succès assez bas et un suivi peut-être un peu trop précoce pour tirer des conclusions définitives.

>>> La deuxième étude randomisée, l'étude multicentrique coréenne DECISION-CTO, dont les résultats ont été présentés à l'ACC (non encore publiés), apporte plus d'éléments. Disons-le tout de suite, cette étude est négative sur son critère primaire de jugement clinique (décès, infarctus, AVC, nouvelle revascularisation), pour autant elle apporte des éléments en faveur de l'angioplastie de CTO.

Dans cette étude, des patients ischémiques ou symptomatiques présentant une CTO ont été randomisés entre angioplastie de CTO vs traitement médical optimal avec, cette fois-ci, un critère de jugement clinique (décès, infarctus, AVC, nouvelle revascularisation) à 3 ans.

Du fait de difficultés d'inclusion, seuls 2/3 des patients ($N = 834$) initialement prévus ont pu être inclus dans l'étude sur une période de 6 ans. L'âge moyen de la population était de 62 ans avec plus de 80 % d'hommes. Il s'agissait majoritairement de patients coronariens stables avec cependant 20 % de SCA et plus de 5 % d'infarctus. Les CTO étaient majoritairement localisées sur la CD (> 45 %), le J-CTO score moyen était de 2,3. Le taux de succès des angioplasties de CTO est excellent (91 %), la stratégie rétrograde était utilisée dans 25 % des cas, soulignant la grande expertise des équipes impliquées dans cette étude.

À 3 ans, aucune différence n'est observée, en intention de traiter, sur le critère primaire entre l'angioplastie CTO et le traitement médical (20,6 % vs 19,6 %). Mais le taux de *cross-over* est assez important (15-20 %). Et, en effet, en analyse per-protocole, l'angioplastie de CTO fait mieux que le traitement médical

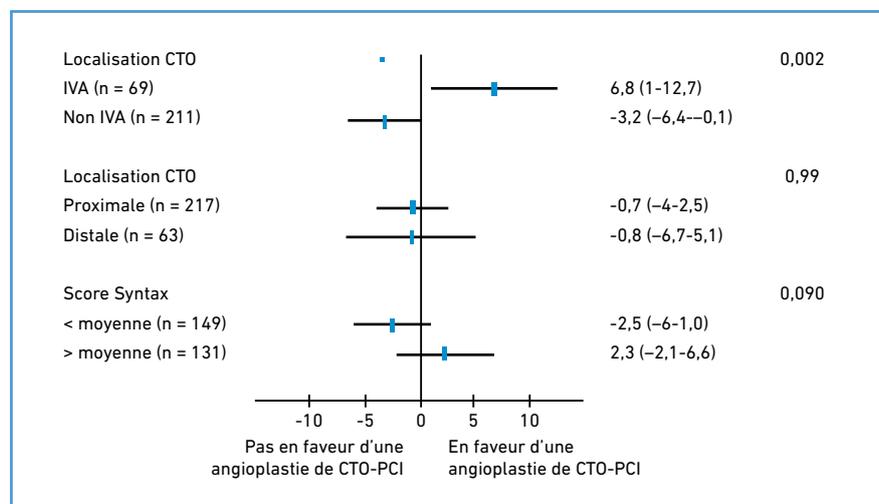


Fig. 5 : Analyse de sous-groupe de l'étude EXPLORE sur le critère fonction ventriculaire gauche.

L'année cardiologique

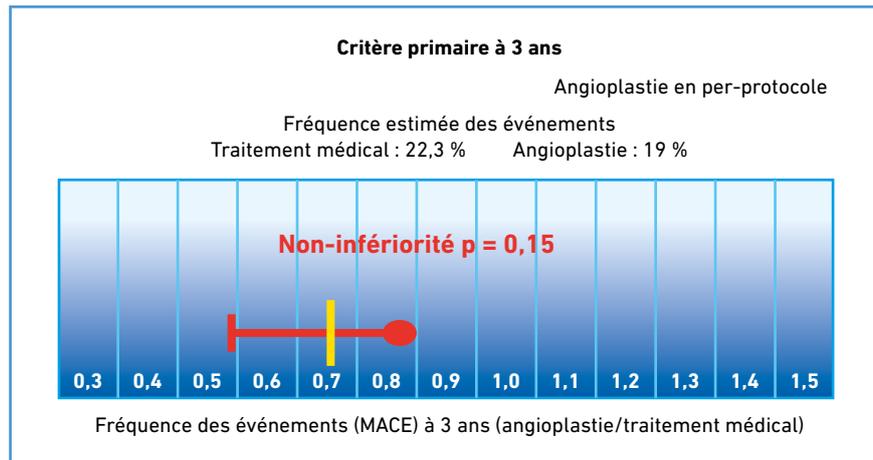


Fig. 6 : Étude DECISION-CTO (angioplastie CTO vs traitement médical) : test de non-infériorité en analyse per-protocole.

(19 % vs 22,3 %), ce dernier n'atteignant pas le critère de non-infériorité (fig. 6). On note également numériquement moins de décès d'origine cardiovasculaire (1,9 % vs 3,6 %), moins d'AVC (1 % vs 5 %), mais un excès d'infarctus périprocéduraux et de nouvelles revascularisations dans le groupe angioplastie. Ces constatations sont donc plutôt encourageantes pour la technique, bien qu'aucune différence n'ait été observée entre les deux stratégies sur les paramètres de qualité de vie à 1 an dans cette étude. Ce qui est en contradiction avec les données de la littérature et l'expérience des opérateurs.

>>> Enfin, les résultats à 1 an (également non publiés) de l'étude européenne EURO-CTO ont été communiqués au PCR cette année. Cette fois-ci, le critère de jugement primaire était un critère de qualité de vie. 396 patients CTO ont été randomisés en 2:1 entre une stratégie d'angioplastie de CTO vs traitement médical. Il est important de noter que les patients multitrunculaires étaient dilatés sur les lésions non-CTO avant la randomisation (29 % des patients), ce qui a pu avoir un impact sur la qualité de vie. Ici encore, on a affaire à des équipes expérimentées avec un taux de succès de 86 %. On relève seulement 7 % de *cross-over* dans le groupe médical.

À 1 an, les scores de qualité de vie et les symptômes ont été améliorés dans les deux groupes, mais avec une magnitude significativement plus importante dans le groupe angioplastie de CTO (fig. 7). Il n'y a pas de différence en termes de MACE et le taux de complications de l'angioplastie est relativement faible (2,9 %). On attend les résultats à 3 ans pour plus de précision.

Ces résultats préliminaires ne permettent donc pas de trancher définitivement en faveur de l'angioplastie de CTO. Mais

ils apportent des éléments de réponse et, notamment, permettent de mieux définir le *design* d'une future étude de puissance satisfaisante (> 1 500 pts), avec une méthodologie irréprochable (sans *cross-over*, critère de jugement primaire clinique) et avec un suivi adapté (≥ 5 ans). À suivre, donc !

Faut-il adopter une stratégie de désescalade des traitements antithrombotiques à distance d'un SCA ?

La prévention des événements ischémiques par les inhibiteurs puissants des récepteurs P2Y12 (prasugrel, ticagrélor) est bien démontrée, particulièrement en phase aiguë des SCA. Une fois cette période passée, le bénéfice paraît moins marqué du fait notamment d'un surrisque hémorragique en comparaison du clopidogrel.

>>> L'étude TROPICAL-ACS présentée à l'ESC et publiée dans le *Lancet* a évalué une stratégie de désescalade (*desescalation*) guidée par les tests de fonction plaquettaire [7]. Le critère primaire était le bénéfice clinique net associant décès cardiovasculaire, infarctus, AVC et hémorragies (BARC ≥ 2) à 1 an.

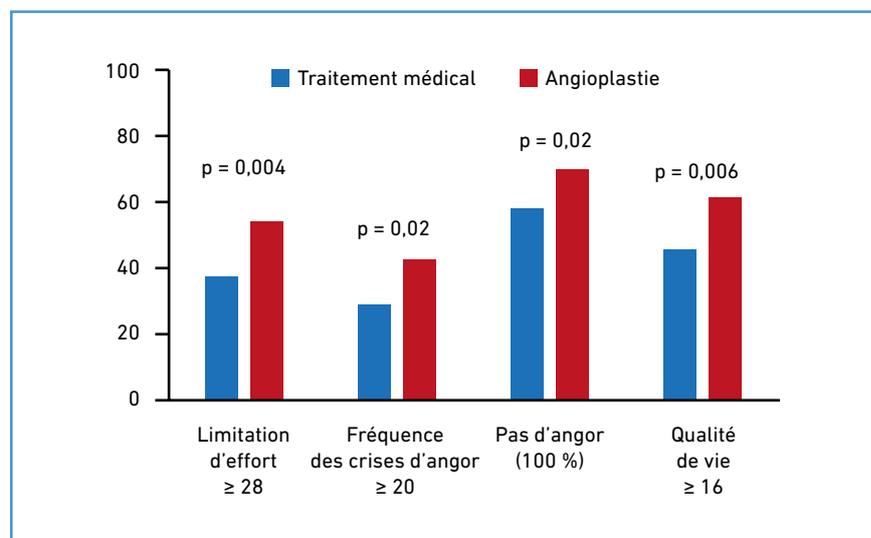


Fig. 7 : Étude EURO-CTO (angioplastie CTO vs traitement médical) : résultats sur les critères primaires à 1 an.

Ainsi, 2 600 patients présentant un SCA et traités avec succès par angioplastie et prasugrel ont été randomisés entre une stratégie de désescalade (clopidogrel à J7 avec test de fonction plaquettaire à J14) vs groupe contrôle (prasugrel pour 12 mois). Dans le groupe désescalade, c'est la réponse plaquettaire (Multiplate) qui définissait la thérapeutique après le 14^e jour (clopidogrel pour les bons répondeurs 60 %, prasugrel pour les mauvais répondeurs 40 %). L'âge moyen était de 59 ans, 22 % étaient des femmes et il s'agissait à l'inclusion d'un infarctus avec sus-décalage dans plus de la moitié des cas.

L'étude est positive avec une diminution de près de 20 % du bénéfice clinique net avec la stratégie de désescalade (**fig. 8**), cette stratégie est non inférieure au groupe contrôle. Par ailleurs, on ne note pas de surrisque ischémique par rapport au prasugrel. Étonnamment, on n'observe pas non plus de diminution des complications hémorragiques avec cette stratégie.

Une stratégie de désescalade du prasugrel au clopidogrel après SCA est donc faisable, à condition de faire un test plaquettaire pour dépister les hyporépondeurs au clopidogrel (40 % des cas).

>>> L'étude TOPIC présentée au PCR a également étudié le *switch* d'un inhibiteur puissant des récepteurs P2Y12 pour le clopidogrel à 1 mois après *stenting* post-SCA [8]. Il s'agit d'une étude monocentrique portant sur 646 patients. Le critère primaire de jugement composite associait décès, revascularisation urgente, AVC et saignements BARC \geq 2.

La population était âgée de 60 ans, avec plus de 80 % d'hommes ; 40 % étaient pris en charge pour un infarctus du myocarde avec élévation du ST. Lors du 1^{er} mois, 43 % des patients prenaient du ticagrélol, 57 % du prasugrel. À 1 an, on observait une diminution de moitié du critère primaire chez les patients randomisés dans le groupe clopidogrel (HR : 0,48 ; IC 95 % : 0,34-0,68 ; $p < 0,01$). La différence était principalement liée à une réduction importante des hémorragies (HR : 0,3 ; IC 95 % : 0,18-0,50 ; $p < 0,01$).

Donc, chez les patients sans complications à 1 mois d'un SCA, passer au clopidogrel en remplacement du ticagrélol ou du prasugrel diminuait de moitié, dans cette étude, les complications hémorragiques sans surrisque ischémique (**fig. 9**).

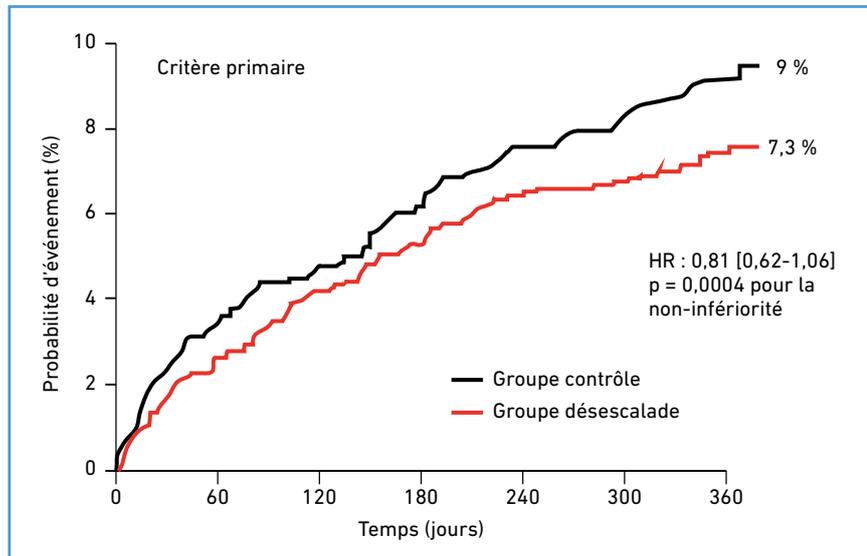


Fig. 8 : Résultats de l'étude TROPICAL-ACS : critère primaire.

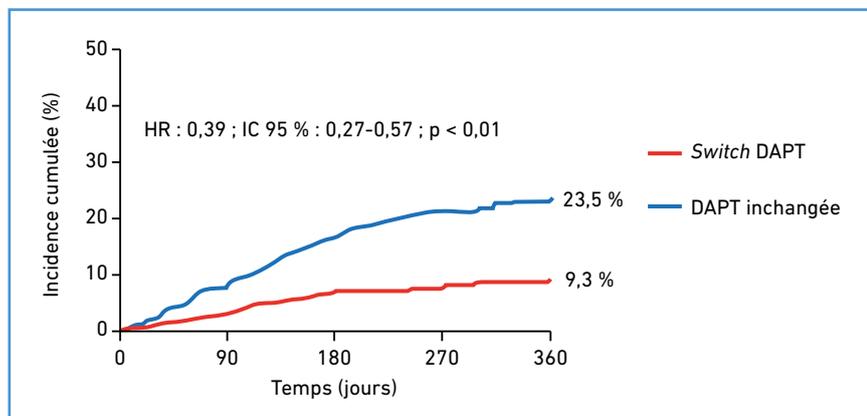


Fig. 9 : Résultat à 12 mois de l'étude TOPIC : hémorragies BARC \geq 2.

Le début de la fin pour la trithérapie antithrombotique après *stenting* chez les patients sous traitement anticoagulant ?

Actuellement, 5 à 10 % des patients qui bénéficient d'une angioplastie coronaire sont en fibrillation auriculaire. Il est recommandé d'instaurer une trithérapie antithrombotique pendant 1 à 6 mois, bien que celle-ci soit associée à un excès de complications hémorragiques.

L'étude REDUAL-PCI a randomisé 2 725 patients en FA après angioplastie pour SCA ou maladie coronaire stable en 3 groupes : trithérapie classique (AVK + inhibiteur P2Y12 + aspirine) vs bithé-

L'année cardiologique

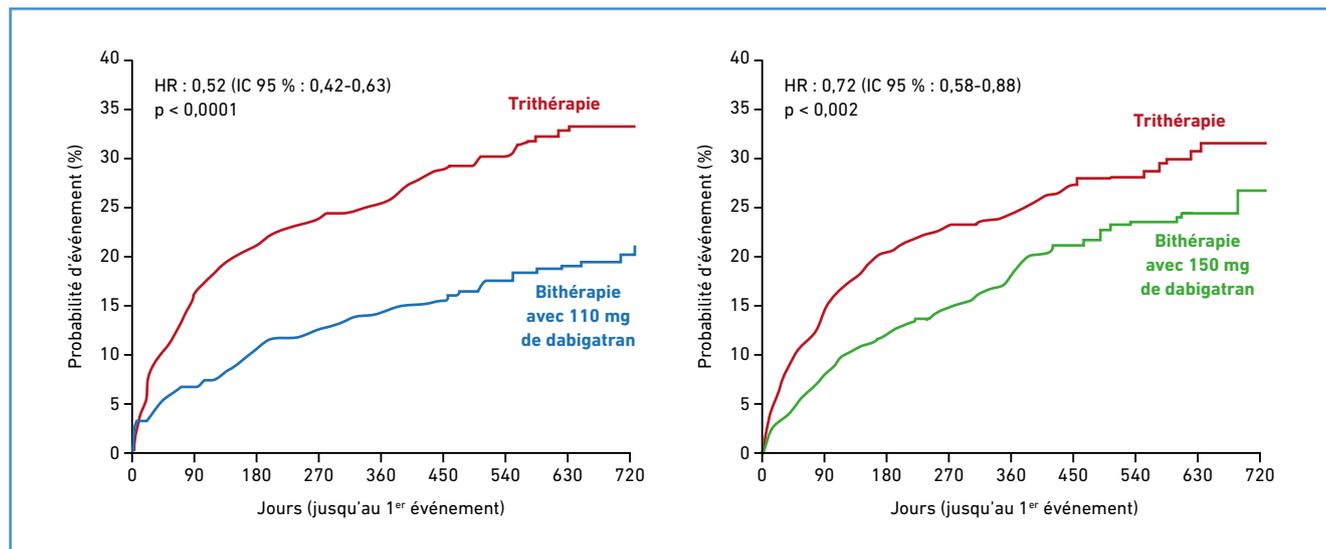


Fig. 10 : Résultats de l'étude REDUAL-PCI : critère primaire.

rapie (dabigatran 150 x 2 + inhibiteur P2Y12) vs bithérapie (dabigatran 110 x 2 + inhibiteur P2Y12) [9]. L'aspirine était maintenue 1 à 3 mois dans le groupe trithérapie. Le critère de jugement primaire était le délai de survenue d'hémorragie majeure ou cliniquement pertinente.

L'âge moyen de la population étudiée était de 70 ans avec 3/4 d'hommes, un CHADS-VASc moyen de 3,5 et un SCA dans la moitié des cas. Après un suivi moyen de 14 mois, la trithérapie est associée à un surrisque d'événements hémorragiques comparée à la bithérapie, et ce quelle que soit la posologie de dabigatran utilisée : 110 mg (HR : 0,52) ou 150 mg (HR : 0,72) (fig. 10). Soit une diminution du risque absolu de complications hémorragiques avec le dabigatran de 11,5 % (110 mg) et 5,5 % (150 mg). La bithérapie était également non inférieure pour le risque ischémique (HR : 1,04 ; IC 95 % : 0,84-1,29).

C'est la 3^e étude, avec WOEST et PIONEER AF-PCI, qui démontre un bénéfice à abandonner la trithérapie pour la bithérapie antithrombotique chez les patients en FA stentés avec une réduction des complications hémorra-

giques sans excès d'événements thrombotiques.

Stent à mailles ultrafines et polymère biorésorbable

Dans un climat morose de coup d'arrêt dans le développement des nouvelles plateformes biorésorbables, de nouvelles évolutions techniques apportent encore plus de sécurité pour l'utilisation des stents de nouvelles générations. L'étude BIOFLOW-V, publiée dans le *Lancet* et communiquée à l'ESC, a comparé le stent Orsiro (BP-SES) à maille ultrafine (60 µm), polymère résorbable (*poly-L-lactic acid*) et *coating* au sirolimus au stent Xience (DP-EES) à maille fine, polymère durable et *coating* à l'évérolimus [10].

1334 patients ont été randomisés en 2:1 entre les deux prothèses. Les patients étaient âgés en moyenne de 64 ans, traités pour un SCA dans la moitié des cas. Les lésions étaient de type B2/C (classification ACC/AHA) dans 75 % des cas. À 1 an, le taux de TLF (échec de revascularisation de la lésion cible) est significativement plus bas avec le BP-SES (6,2 % vs 9,6 % ; p = 0,04) du fait d'un excès initial

d'infarctus sur le vaisseau cible (4,7 % vs 8,3 %, p = 0,016) dans le groupe DP-EES. Le bénéfice précoce se maintient dans le temps et pourrait être lié aux mailles très fines, celles-ci entraînant moins d'inflammation de la paroi artérielle et donc moins de prolifération néo-intimale et de thrombose que les mailles plus larges.

BIBLIOGRAPHIE

1. DAVIES JE, SEN S, DEHBI HM *et al.* Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI. *N Engl J Med*, 2017;376:1824-1834.
2. GÖTBERG M, CHRISTIANSEN EH, GUDMUNSDOTTIR IJ *et al.* iFR-SWEDEHEART Investigators. Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI. *N Engl J Med*, 2017;376:1813-1823.
3. SMITS PC, ABDEL-WAHAB M, NEUMANN FJ *et al.* Compare-Acute Investigators. Fractional Flow Reserve-Guided Multivessel Angioplasty in Myocardial Infarction. *N Engl J Med*, 2017;376:1234-1244.
4. THIELE H, DESCH S, PIEK JJ *et al.* CULPRIT-SHOCK Investigators. Multivessel versus culprit lesion only percutaneous revascularization plus potential staged revascularization in patients with acute myocardial infarction complicated by

cardiogenic shock: Design and rationale of CULPRIT-SHOCK trial. *Am Heart J*, 2016;172:160-169.

5. IBANEZ B, JAMES S, AGEWALL S *et al.* 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2017 Aug 26. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393. [Epub ahead of print]
6. HENRIQUES JP, HOEBERS LP, RÅMUNDDAL T *et al.* EXPLORE Trial Investigators. Percutaneous Intervention for Concurrent Chronic Total Occlusions in Patients With STEMI: The EXPLORE

Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2016;68:1622-1632.

7. SIBBING D, ARADI D, JACOBSHAGEN C *et al.* TROPICAL-ACS Investigators. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet*, 2017;390:1747-1757.
8. CUISSET T, DEHARO P, QUILICI J *et al.* Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *Eur Heart J*, 2017; 38:3070-3078.
9. CANNON CP, BHATT DL, OLDGREN J *et al.* RE-DUAL PCI Steering Committee and

Investigators. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2017;377:1513-1524.

10. KANDZARI DE, MAURI L, KOOLEN JJ *et al.* BIOFLOW V Investigators. Ultrathin, bioresorbable polymer sirolimus-eluting stents *versus* thin, durable polymer everolimus-eluting stents in patients undergoing coronary revascularisation (BIOFLOW V): a randomised trial. *Lancet*, 2017;390:1843-1852.

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

www.realites-cardiologiques.com



+ riche + interactif + proche de vous

L'Année cardiologique

Quoi de neuf dans dans les dyslipidémies ?



F. DELAHAYE

Service de Cardiologie,
Hôpital Louis Pradel, BRON.

Après septembre 2016 et les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie sur la prévention cardiovasculaire d'une part, sur les dyslipidémies d'autre part, l'année 2017 a été riche dans le domaine des lipides.

De nouvelles recommandations pour les dyslipidémies

En février, la Haute Autorité de Santé (HAS) a publié plusieurs documents sur la prise en charge des principales dyslipidémies en prévention primaire [1]. Le rapport d'élaboration compte 160 pages, la fiche mémo 10 pages et la synthèse de la fiche mémo, résumée ci-dessous, 5 pages.

Pour évaluer le risque cardiovasculaire, il est recommandé de se servir de l'outil SCORE, qui figure dans les différents documents de la HAS.

L'exploration d'une anomalie lipidique est recommandée chez les hommes âgés de plus de 40 ans et chez les femmes âgées de plus de 50 ans ou ménopausées, et lors de la prescription d'une contraception hormonale estroprogestative. L'exploration d'une anomalie lipidique comporte la cholestérolémie totale, la triglycéridémie, la cholestérolémie des HDL et des LDL. Si le bilan est normal, la répétition d'un bilan lipidique plus d'une fois tous les 5 ans n'est pas justifiée en l'absence d'événement vasculaire, d'une augmentation du poids, de modification du mode de vie ou de l'instauration d'un traitement susceptible de modifier le bilan lipidique ou les facteurs de risque.

Les objectifs thérapeutiques sont identiques aux seuils d'intervention thérapeutique et sont fonction du risque cardiovasculaire (**tableau I**).

Les statines sont le traitement médicamenteux de première intention de l'hypercholestérolémie isolée. Les statines recommandées, parce qu'elles ont un meilleur rapport coût/efficacité, sont la simvastatine et l'atorvastatine. Ci-après un tableau sur le choix de la statine (**tableau II**).

Le choix de la dose tient compte de la cholestérolémie des LDL, du niveau de risque cardiovasculaire et de l'objectif visé.

Si l'objectif n'est pas atteint, il est recommandé d'augmenter la posologie jusqu'à

Niveau de risque cardiovasculaire		Objectif de LDL-C	Intervention de première intention	Intervention de deuxième intention
Faible	SCORE < 1 %	< 1,9 g/L (4,9 mmol/L)	Modification du mode de vie	Modification du mode de vie + traitement hypolipémiant
Modéré	1 % ≤ SCORE < 5 %	< 1,3 g/L (3,4 mmol/L)		
	Élevé	Diabète de type 1 ou 2 < 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible	< 1,0 g/L (2,6 mmol/L)	Modification du mode de vie + traitement hypolipémiant
5 % ≤ SCORE < 10 %				
Diabète de type 1 ou 2 : < 40 ans avec au moins un facteur de RCV ou atteinte d'organe cible ; ≥ 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible				
Patient ayant une insuffisance rénale chronique modérée				
Très élevé	TA ≥ 180/110 mmHg	< 0,70 g/L (1,8 mmol/L)	Modification du mode de vie + traitement hypolipémiant	Modification du mode de vie + intensification du traitement hypolipémiant
	SCORE ≥ 10 %			
	Diabète de type 1 ou 2 ≥ 40 ans avec au moins un facteur de RCV ou atteinte d'organe cible			
	Patient ayant une insuffisance rénale chronique sévère			
	Maladie cardiovasculaire documentée (prévention secondaire)			

Tableau I. RCV : risque cardiovasculaire.

Médicament	Posologie (mg.j ⁻¹)				
	5	10	20	40	80
Fluvastatine					
Pravastatine					
Simvastatine		✓	✓	✓	
Atorvastatine		✓	✓	✓	✓
Rosuvastatine					

Intensité basse (pourcentage de réduction du LDL-C : 20-29 %)

 Intensité moyenne (pourcentage de réduction du LDL-C : 30-39 %)

 Intensité forte (pourcentage de réduction du LDL-C : > 40 %)

 Hors AMM/non recommandé

✓ : statines les plus efficaces

L'atorvastatine et la rosuvastatine ne possèdent pas d'indication validée (AMM) en prévention secondaire.

Tableau II.

Suivi	
Efficacité de la prise en charge	<p>Après avoir débuté la prise en charge, un bilan lipidique est recommandé dans un délai de 12 à 24 semaines pour les niveaux de RCV faibles et modérés, et de 8 à 12 semaines pour les niveaux de RCV élevés et très élevés. Par la suite, un bilan lipidique est recommandé 8 à 12 semaines après chaque adaptation du traitement, jusqu'à obtention des valeurs cibles.</p> <p>Dès la concentration de cholestérol cible atteinte, une consultation annuelle est recommandée avec bilan permettant d'aborder l'adhésion au traitement, les changements du mode de vie et les facteurs de RCV. Chez les sujets ayant une réponse thérapeutique insuffisante, il est recommandé de renforcer l'adhésion :</p> <ul style="list-style-type: none"> → aux modifications du mode de vie, quel que soit le RCV ; → au traitement hypolipémiant s'il a été instauré. <p>L'intensification du traitement hypolipémiant est à envisager en cas de réponse thérapeutique insuffisante malgré une prise en charge (modifications du mode de vie et traitement hypolipémiant) bien suivie.</p>
Surveillance hépatique (ALAT)	<ul style="list-style-type: none"> → Avant le traitement. → 8 semaines après le début du traitement médicamenteux ou après toute augmentation de la posologie. → Ensuite, tous les ans si ALAT < 3 x N (normale). → Si ALAT ≥ 3 x N : arrêter la statine ou réduire la posologie, contrôler les enzymes hépatiques après 4 à 6 semaines et réintroduire prudemment le traitement lorsque les ALAT sont revenues à une valeur normale.
Surveillance musculaire	<ul style="list-style-type: none"> → Pas utile de doser la créatinine kinase (CK) chez les patients traités par hypolipémiant avant le début du traitement, sauf dans les situations à risque suivantes : douleurs musculaires préexistantes, insuffisance rénale modérée à sévère, hypothyroïdies, antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire génétique, abus d'alcool, âge supérieur à 70 ans, d'autant plus qu'il existe d'autres facteurs de risque musculaire. → Si le taux de CK initial est > 5 x N, il est recommandé de ne pas instaurer de traitement médicamenteux et de contrôler de nouveau les enzymes musculaires.

Tableau III.

la dose maximale tolérée ou bien de remplacer la statine par une statine plus puissante. Si l'objectif n'est pas atteint, on peut associer de l'ézétimibe à la statine.

Il est recommandé de mettre en place une démarche d'éducation thérapeutique.

L'efficacité de la prise en charge, la surveillance hépatique et la surveillance musculaire sont présentées dans le **tableau III**.

En cas d'effets indésirables avec une statine, il est recommandé de discuter avec le patient des diverses possibilités :

- arrêter la statine et la réintroduire si les symptômes n'ont pas disparu après l'arrêt ;
- réduire la dose ou bien remplacer la statine par une autre statine de même intensité ;
- s'il n'y a pas d'amélioration de la tolérance, prescrire une statine d'intensité inférieure.

Dans le document de la HAS, il y a aussi un chapitre sur le traitement des dyslipidémies mixtes et des hypertriglycéridémies isolées, et un chapitre sur la prise en charge de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

Des essais thérapeutiques contrôlés majeurs

Plusieurs essais ont été présentés durant le congrès de l'*American College of Cardiology* en mars et publiés dans le *New England Journal of Medicine (NEJM)*.

1. Le programme SPIRE

Les essais SPIRE ont fait l'objet de deux articles dans le *NEJM* du 17 mars.

Le premier article rapporte les résultats de 2 essais *versus* placebo du bococizumab, un anticorps monoclonal non complètement humanisé qui inhibe la proprotéine convertase subtilisine-kexine de type 9 (PCSK9) et réduit la cholestérolémie des LDL [2].

L'Année cardiologique

27 438 patients ont été inclus dans ces deux essais et ont reçu soit du bococizumab à la dose de 150 mg par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines, soit un placebo. Le critère de jugement principal était un critère combiné regroupant les infarctus du myocarde non fatals, les accidents vasculaires cérébraux non fatals, les hospitalisations pour angor instable nécessitant une revascularisation en urgence et les décès cardiovasculaires. 93 % des patients prenaient un traitement par statine. Les essais ont été interrompus prématurément après que le sponsor (Pfizer) a décidé d'arrêter le développement du bococizumab du fait de l'apparition de taux élevés d'anticorps anti-médicament, comme cela a été constaté dans d'autres études du programme SPIRE (*ci-après*). La durée médiane du suivi a été de 10 mois.

À 14 semaines, dans le groupe bococizumab, la baisse de la cholestérolémie des LDL a été de 56 % alors qu'il y a eu une hausse de 3 % dans le groupe placebo. Dans l'essai mené chez des patients à plus bas risque (cholestérolémie des LDL de base $\geq 0,7$ g/L [1,8 mmol/L]) et d'une durée plus brève (durée médiane de suivi : 7 mois), le *hazard ratio* (HR) du critère de jugement principal était à 0,99 (NS). Dans l'essai mené chez des patients à plus haut risque (cholestérolémie des LDL de base $\geq 1,0$ g/L [2,6 mmol/L]) et d'une durée plus longue (durée médiane de suivi : 12 mois), le *hazard ratio* était à 0,79 ($p = 0,02$).

L'autre article rapporte les résultats de 6 autres essais du programme SPIRE, dont le but était d'étudier les modifications lipidiques en fonction du temps [3]. 4 300 patients ont été inclus dans ces essais. À 12 semaines, la réduction de la cholestérolémie des LDL sous bococizumab a été de 54 % *versus* une augmentation de 1 % dans le groupe placebo. Les différences étaient significatives aussi en ce qui concerne la cholestérolémie totale, l'apolipoprotéine B et la lipoprotéine (a). Cependant, des taux élevés d'anticorps anti-médicament se sont

développés chez de nombreux patients, ce qui a diminué l'ampleur et la durée de la réduction de la cholestérolémie des LDL sous bococizumab.

2. L'étude FOURIER

Pour un autre anti-PCSK9, l'évolocumab, les résultats sont positifs. L'essai FOURIER a inclus 27 564 patients qui avaient une maladie vasculaire athéroscléreuse et une cholestérolémie des LDL d'au moins 0,7 g/L (1,8 mmol/L) et qui prenaient une statine [4]. Les patients ont reçu soit de l'évolocumab, à raison de 140 mg toutes les 2 semaines ou 420 mg chaque mois, soit un placebo par voie sous-cutanée. Le critère de jugement principal était un critère combiné associant les décès cardiovasculaires, les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux, les hospitalisations pour angor instable et les revascularisations coronaires. La durée médiane du suivi a été de 2,2 ans. À 48 semaines, la réduction de la cholestérolémie des LDL avec l'évolocumab, par rapport au placebo, a été de 59 %, d'une valeur médiane de base comprise entre 0,92 g/L (2,4 mmol/L) et 0,30 g/L (0,78 mmol/L) ($p < 0,001$). Par rapport au placebo, l'évolocumab a significativement réduit le

taux de critère de jugement principal, 9,8 % *versus* 11,3 % (HR : 0,85 ; IC 95 % : 0,79-0,92 ; $p < 0,001$). Les réactions aux sites d'injection ont été plus fréquentes dans le groupe évolocumab : 2,1 % *versus* 1,6 %.

Quatre semaines après leur inclusion dans l'essai FOURIER, la cholestérolémie des LDL était $< 0,5$ mmol/L chez 10 % des patients, comprise entre 0,5 et 1,3 mmol/L chez 31 % des patients, entre 1,3 et 1,8 mmol/L chez 13 %, entre 1,8 et 2,6 mmol/L chez 29 % et $\geq 2,6$ mmol/L chez 17 % d'entre eux [5]. Comme le montre la **figure 1**, la relation entre la cholestérolémie des LDL et le taux d'événements primaires et secondaires était continue et très significative.

L'essai EBBINGHAUS, sous-étude de l'étude FOURIER, publié en août dans le *NEJM*, avait pour but d'étudier si l'évolocumab a des effets secondaires néfastes sur les fonctions cognitives. C'était un essai de non-infériorité. Il n'y a pas eu de différence entre les deux groupes, qu'il s'agisse d'une batterie de tests cognitifs, de l'état cognitif quotidien rapporté par le patient ou d'événements secondaires cognitifs rapportés par le médecin traitant.

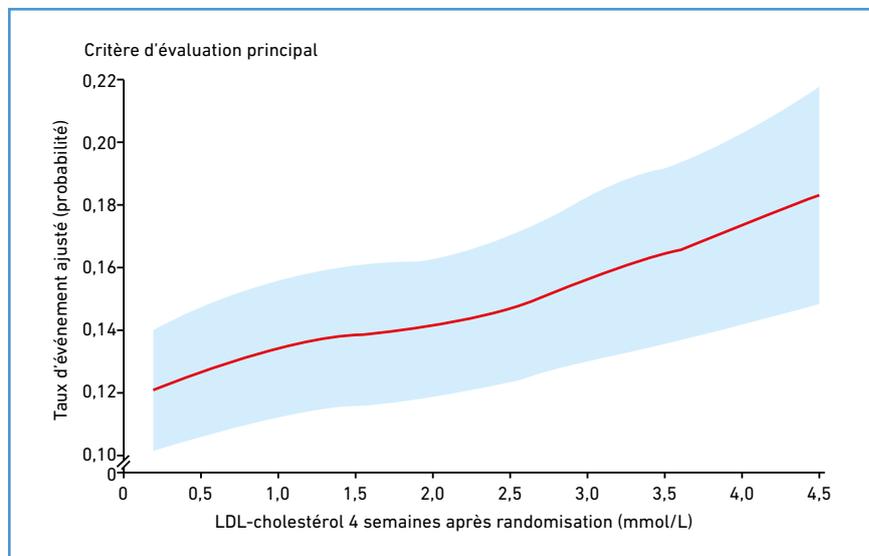


Fig. 1.

En bref: abaisser la cholestérolémie des LDL très bas est bénéfique; la mortalité totale et la mortalité cardiovasculaire ne sont pas significativement réduites.

3. L'étude ACCELERATE

L'essai ACCELERATE a été publié dans le *NEJM* le 18 mai 2017 [6]. C'est un essai de l'évacétrapib, un inhibiteur de la protéine de transfert de l'ester de cholestérol (CETP). L'évacétrapib augmente la cholestérolémie des HDL, réduit la cholestérolémie des LDL et augmente les capacités cellulaires d'efflux du cholestérol. ACCELERATE est un essai randomisé multicentrique en double insu contre placebo. 12 092 patients ont été inclus, qui avaient ou avaient eu un syndrome coronaire aigu dans les 30 à 365 jours précédents, une maladie athéroscléreuse cérébrovasculaire, une artériopathie périphérique ou un diabète avec coronaropathie. Les patients ont reçu soit de l'évacétrapib à la dose de 130 mg/j, soit un placebo. Le critère de jugement principal était un critère combiné associant les décès cardiovasculaires, les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux, les revascularisations coronaires et les hospitalisations pour angor instable.

À 3 mois, la cholestérolémie des LDL a diminué de 31 % dans le groupe évacétrapib *versus* une augmentation de 6 % dans le groupe placebo, la cholestérolémie des HDL a augmenté de 133 % dans le groupe évacétrapib *versus* une augmentation de 2 % dans le groupe placebo. Après que 1 363 des 1 670 événements primaires prévus se soient produits, le comité de surveillance a recommandé l'arrêt de l'essai du fait de l'absence d'efficacité. Après une durée médiane de suivi de 26 mois, il y a eu un événement chez 12,9 % des patients du groupe évacétrapib et chez 12,8 % des patients du groupe placebo.

4. L'étude REVEAL-HPS 3

Les résultats de l'essai HPS3/TIMI55-REVEAL ont été présentés pendant le

congrès de la Société Européenne de Cardiologie en août 2017 et publiés dans le *NEJM* [7]. REVEAL est un essai de l'anacétrapib, un inhibiteur de la CETP. Rappelons qu'il y avait une augmentation du risque de maladie cardiovasculaire et de décès dans le groupe torcétrapib dans l'essai ILLUMINATE [8] et que l'effet du dalcétrapib dans l'essai dal-OUTCOMES [9] et de l'évacétrapib dans l'essai ACCELERATE (*ci-dessus*) [6] était neutre.

REVEAL est un essai randomisé en double insu contre placebo qui a inclus 30 449 adultes qui avaient une maladie vasculaire athéroscléreuse, qui prenaient de l'atorvastatine à forte dose et avaient une cholestérolémie des LDL moyenne à 0,61 g/L (1,58 mmol/L), une cholestérolémie non-HDL à 0,92 g/L (2,38 mmol/L) et une cholestérolémie des HDL moyenne à 0,40 g/L (1,03 mmol/L). Les patients recevaient soit 100 mg d'anacétrapib une fois par jour, soit un placebo. Le critère de jugement principal était un premier événement coronaire majeur, combinaison de décès coronaire, infarctus du myocarde ou revascularisation coronaire.

Après un suivi médian de 4,1 ans, le critère de jugement principal est survenu chez 10,8 % des patients prenant de l'anacétrapib et chez 11,8 % des patients prenant un placebo, soit un rapport de taux à 0,91 (IC 95 % : 0,85-0,97 ; p = 0,004). Au milieu de l'essai, la cholestérolémie des HDL moyenne était plus haute de 0,43 g/L (1,12 mmol/L) dans le groupe anacétrapib que dans le groupe placebo, une différence relative de 104 %, et la cholestérolémie des non-HDL moyenne était plus basse de 0,17 g/L (0,44 mmol/L), une différence relative de -18 %.

5. Et des méta-analyses

Enfin, signalons plusieurs méta-analyses sur la sécurité et la tolérance de l'évolocumab [10], la sécurité de l'alirocumab [11], l'absence de réduction significative

de la létalité totale ou cardiovasculaire ou des événements cardiovasculaires avec la niacine, médicament qui augmente la cholestérolémie des HDL [12], l'éventualité d'une réduction des récurrences d'événements thromboemboliques avec une statine en prévention secondaire après thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire [13].

BIBLIOGRAPHIE

1. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2039802/fr/principales-dyslipidemies-strategies-de-prise-en-charge
2. RIDKER PM, REVKIN J, AMARENCO P *et al.* SPIRE Cardiovascular Outcome Investigators. Cardiovascular Efficacy and Safety of Bococizumab in High-Risk Patients. *N Engl J Med*, 2017;376:1527-1539.
3. RIDKER PM, TARDIF JC, AMARENCO P *et al.* SPIRE Investigators. Lipid-Reduction Variability and Antidrug-Antibody Formation with Bococizumab. *N Engl J Med*, 2017;376:1517-1526
4. SABATINE MS, GIUGLIANO RP, KEECH AC *et al.* FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 2017;376:1713-1722.
5. GIUGLIANO RP, PEDERSEN TR, PARK JG *et al.* FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*, 2017 Aug 25 [*Epub ahead of print*]
6. LINCOFF AM, NICHOLIS SJ, RIESMEYER JS *et al.* ACCELERATE Investigators. Evacetrapi and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Vascular Disease. *N Engl J Med*, 2017;376:1933-1942.
7. HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group, BOWMAN L, HOPEWELL JC, CHEN F *et al.* Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *N Engl J Med*, 2017;377:1217-1227.
8. BARTER PJ, CAULFIELD M, ERIKSSON M *et al.* ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*, 2007;357:2109-2022

L'Année cardiologique

9. SCHWARTZ GG, OLSSON AG, ABT M *et al.* dal-OUTCOMES Investigators. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 2012;367:2089-2099.
10. TOTH PP, DESCAMPS O, GENEST J *et al.* Pooled Safety Analysis of Evolocumab in Over 6000 Patients From Double-Blind and Open-Label Extension Studies. *Circulation*, 2017;135:1819-1831.
11. ROBINSON JG, ROSENSON RS, FARNIER M *et al.* Safety of Very Low Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels With Alirocumab. *J Am Coll Cardiol*, 2017;69:471-482.
12. GARG A, SHARMA A, KRISHNAMOORTHY P *et al.* Role of Niacin in Current Clinical Practice: A Systematic Review. *Am J Med*, 2017;130:173-187.
13. KUNUTSOR SK, SEIDU S, KHUNTI K. Statins and secondary prevention of venous thromboembolism: pooled analysis of published observational cohort studies. *Eur Heart J*, 2017;38:1608-1612.

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

L'année cardiologique

Quoi de neuf en rythmologie et stimulation ?



F. EXTRAMIANA
Hôpital Bichat, PARIS.

Chaque année déverse une quantité très importante d'informations médicales, en particulier en cardiologie et en rythmologie. En trier les éléments les plus importants est forcément une activité subjective. Nous avons essayé de choisir les communications et les publications qui nous semblent devoir impacter notre pratique quotidienne très rapidement ou à moyen terme. Compte tenu de leur importance épidémiologique, ce "digest" sera très orienté sur la fibrillation atriale et la mort subite.

Fibrillation atriale et tachycardie supraventriculaire

1. Épidémiologie et facteurs de risque de la FA

La fibrillation atriale (FA) est déjà connue comme le trouble du rythme le plus fréquent mais sa prévalence reste cependant encore sous-estimée. L'étude REVEAL AF, présentée lors du congrès de la *Heart Rhythm Society* (HRS) cette année, avait pour objectif de quantifier l'incidence de la FA chez des patients ayant des facteurs de risque de FA et d'AVC. Ces patients avaient un moniteur cardiaque implantable (type Reveal, Medtronic) pendant 18 à 30 mois. Plus du quart (29,3 %) d'entre eux (n = 385, âge moyen > 70 ans) a eu au moins 1 épisode de FA de plus de 6 minutes au cours de 18 mois de suivi. Cette incidence n'était que de 6,2 % après 30 jours de monitoring, soulignant la faible sensibilité d'une surveillance limitée à 30 jours [1]. Cette étude montre que si l'on veut vraiment "traquer" ou éliminer la présence de FA, il faut prévoir une surveillance de

très longue durée. En revanche, l'intérêt de débuter un traitement anticoagulant chez ces patients avec des épisodes de FA peu fréquents reste à évaluer par des études d'intervention.

Une étude similaire chez des sujets âgés ayant des facteurs de risque de FA a été conduite avec le moniteur cardiaque implantable de St Jude Medical. Des épisodes de FA asymptomatique de plus de 5 minutes ont été détectés chez plus du tiers des sujets (34,4 % ; IC 95 % : 27,7-42,3) [2]. Les facteurs prédictifs de FA étaient l'âge (HR : 1,55 ; IC 95 % : 1,11-2,15 par décade), la taille de l'oreillette gauche (HR : 1,43 ; IC 95 % : 1,09-1,86 par centimètre), la pression artérielle (HR : 0,87 ; IC 95 % : 0,78-0,98 par 10 mmHg), mais pas l'antécédent d'AVC [2]. Là encore, cette étude ne répond pas à la question de l'anticoagulation de ces patients. Cela sera très certainement l'objet de futures études.

Un nouveau facteur de risque de FA pourrait concerner un grand nombre d'entre nous. En effet, une étude prospective réalisée chez 85 494 travailleurs sans antécédent de FA (âge moyen de 43,4 ans) retrouve une incidence cumulée de FA de 12,4/1 000 à 10 ans. Les sujets travaillant plus de 55 heures par semaine avaient un risque de FA majoré de 40 % (HR ajusté : 1,42 ; IC 95 % : 1,13-1,80) par rapport aux sujets travaillant 35 à 40 heures par semaine [3].

2. FA, risque thromboembolique et anticoagulants

Avec le score de CHA₂DS₂VASc, nous avons appris à considérer le sexe féminin comme un facteur de risque thrombo-

embolique en cas de FA. Cependant, cette notion commençait à être critiquée et la prise en compte du sexe féminin était devenue bien moins claire dans les recommandations ESC 2016. Une équipe canadienne a réévalué ce problème en utilisant une méthode plus précise visant à ajuster les facteurs de confusion en fonction du temps [4]. Il en ressort que l'augmentation de risque associé au sexe féminin retrouvée dans les études précédentes était liée à la persistance de facteurs de confusion, et en particulier à un ajustement sur l'âge insuffisant. Il faut donc retenir de cette étude importante que le sexe féminin n'est pas un facteur de risque thromboembolique supplémentaire [4]. On retiendra également que les méthodes d'ajustement utilisées pour les études de cohorte sont de façon inhérente associées à un risque de mauvais ajustement et donc que l'ajustement ne peut pas remplacer la randomisation.

Le défaut de traitement anticoagulant en cas de FA est un constat identifié depuis longtemps. Cela pourrait être dû à une mauvaise connaissance des recommandations, à une crainte des effets secondaires ou encore aux difficultés de suivi des AVK. Entre 2008 et 2014, 655 000 patients avec une FA non valvulaire et un score de CHA₂DS₂VASc > 1

L'année cardiologique

ont été identifiés dans le registre américain PINNACLE [5]. Pendant cette période, le taux d'anticoagulation des patients la justifiant est passé de 52,4 à 60,7 % ($p < 0,01$). L'utilisation des AVK est passée de 52,4 à 34,8 % et celle des anticoagulants oraux directs (AOD) de 0 à 25,8 % ($p < 0,01$) [5]. L'introduction des AOD a donc été associée à une amélioration des taux d'anticoagulation. L'étude ne dit pas si cet effet est la conséquence d'une meilleure formation, de meilleures drogues ou d'un marketing efficace. Les résultats de cette étude soulignent cependant que nombre de patients justifiant une anticoagulation ne la reçoivent toujours pas et qu'il reste encore une marge de progression. L'étude randomisée IMPACT-AF présentée à l'ESC a montré que la mise en œuvre d'un programme d'éducation thérapeutique permettait d'augmenter la proportion de patients en FA correctement traités par anticoagulant et en conséquence de diviser par 2 le risque d'AVC (HR : 0,48 ; IC 95 % : 0,23-0,99 ; $p < 0,05$).

Le problème de l'antagonisation des AOD a été soulevé dès le début de la mise sur le marché de cette classe thérapeutique. La publication des résultats complets de l'étude RE-VERSE AD avec l'idarucizumab clôt le débat pour ce qui est du dabigatran [6]. En effet, cette étude montre, à la fois chez les patients ayant une hémorragie non contrôlable sous dabigatran et chez ceux devant être opérés en urgence, que l'idarucizumab antagonise les effets du dabigatran rapidement, durablement et sans effet secondaire grave [6].

Chaque AOD doit montrer qu'il peut être utilisé dans le contexte de la cardioversion. Les résultats de l'étude EMANATE avec l'apixaban ont été présentés à l'ESC en septembre. Dans cette étude, il y a eu 0/753 AVC embolique dans le bras apixaban et 6/747 dans le bras AVK ($p < 0,05$) et 3/735 hémorragies sévères avec l'apixaban *versus* 6/721 dans le bras AVK. Enfin, chez les patients ayant un thrombus dans l'au-

ricule gauche, les taux de disparition à distance étaient similaires (52 % sous apixaban et 56 % sous AVK). Encore une fois, cette étude n'était pas une étude d'équivalence ni de supériorité. Cependant, il faut bien reconnaître que l'ensemble des études dans ce contexte montrent que les AOD sont au minimum aussi efficaces et sûrs que les AVK. Il reste pourtant un risque résiduel d'AVC au cours de la cardioversion qui doit inciter à rester prudent, en particulier sur l'observance.

3. Maintien du rythme sinusal et ablation de la FA

C'est au cours du dernier congrès de l'ESC à Barcelone qu'ont été communiqués les résultats d'études interventionnelles dans le domaine du contrôle du rythme en cas de FA.

>>> L'étude RACE 3, tout d'abord, voulait tester l'hypothèse qu'une prise en charge agressive des facteurs de risque de la FA (HTA, insuffisance cardiaque, inactivité physique, surpoids et obésité) était associée à une diminution des récurrences de FA persistantes chez des patients insuffisants cardiaques. Cette prise en charge du mode de vie et de l'optimisation du traitement était randomisée (groupe contrôle des facteurs de risque ou *upstream therapy*) et la prise en charge spécifique de la FA était habituelle. Le taux de rythme sinusal à 1 an était de 75 % dans le groupe *upstream therapy* et de 63 % dans le groupe contrôle (OR : 1,765 ; borne basse de l'IC 95 % : 1,115 ; $p = 0,021$) validant l'hypothèse de supériorité. Il y a donc un impact positif à bien traiter et prendre en charge les facteurs de risque de nos patients insuffisants cardiaques en FA. Cela doit nous encourager à poursuivre et à renforcer cet aspect de la prise en charge qui n'est pas le plus facile à mettre en œuvre.

>>> L'étude CASTLE-AF est sans aucun doute celle qui a fait le plus de bruit en rythmologie au dernier congrès de l'ESC. Il s'agit d'une étude contrôlée,

randomisée, multicentrique, internationale qui a comparé l'ablation et la stratégie médicamenteuse du contrôle du rythme chez les patients en FA paroxystique ou persistante résistant à au moins 1 antiarythmique et avec une FEVG ≤ 35 % et NYHA ≥ 2 . Tous les patients avaient un défibrillateur (avec ou sans resynchronisation) en prévention primaire ou secondaire. L'ablation de la FA était associée à une diminution significative de la charge en FA par rapport au traitement antiarythmique, comme cela était attendu. Mais l'ablation diminue également le critère principal de l'étude (mortalité globale et hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque) (HR : 0,62 ; IC 95 % : 0,43-0,87 ; $p = 0,007$).

Plus important encore, les deux éléments du critère principal de jugement sont significativement diminués, et en particulier la mortalité totale est diminuée de près de 50 % (HR : 0,53 ; IC 95 % : 0,32-0,86 ; $p = 0,011$). Ce résultat spectaculaire passe par une amélioration de la FEVG dans le groupe ablation et par des taux de complication de l'ablation acceptables chez ce type de patients. Ces résultats vont dans le même sens que ceux de l'étude AATAC [7] et doivent nous inciter à envisager beaucoup plus souvent l'ablation chez nos patients insuffisants cardiaques en FA. La tâche va donc être énorme en termes de nombre d'ablations mais elle sera également difficile compte tenu des difficultés et des risques de l'ablation chez ces patients fragiles avec des oreillettes souvent pathologiques et dilatées. Il va donc être important d'essayer de sélectionner les patients qui pourront bénéficier de l'ablation. À ce titre, les résultats de l'étude CAMERA MRI sont particulièrement intéressants. Ils montrent que ce sont les patients sans fibrose ventriculaire en IRM qui ont la plus forte amélioration de la FEVG après ablation (+10,7 % ; $p < 0,01$) et une plus forte proportion de normalisation de la FEVG après ablation (73 % *versus* 29 % ; $p < 0,01$) [8].

La prise en charge de l'insuffisance cardiaque doit et va rester multidisciplinaire au sein de la cardiologie. Mais avec la défibrillation, la resynchronisation et maintenant l'ablation de la FA, l'implication des rythmologues est devenue majeure.

4. Prise en charge des rythmes réciproques

Il n'y a plus souvent d'évolution concernant les antiarythmiques. Il faut donc souligner les résultats de l'étude NODE-1 (étude de phase 2) avec l'étripamil présentés à l'HRS. Il s'agit d'un inhibiteur calcique dont l'originalité est d'être administré par voie intranasale et d'avoir ainsi un effet très rapide. En cas de rythme réciproque, l'étripamil restaure le rythme sinusal dans environ 90 % des cas (en fonction de la posologie) *versus* 35 % pour le placebo. Le produit a quelques effets secondaires locaux et entraîne une diminution transitoire de la pression artérielle atten-

due. Cette efficacité, plus importante que les manœuvres vagales et la simplicité d'utilisation, pourrait diminuer le recours aux services d'urgence dans un premier temps et également au traitement radical par ablation endocavitaire. L'étripamil pourrait bien devenir un "game changer".

Syncope, arythmies ventriculaires et mort subite

1. Du nouveau dans les syncopes

Les dernières recommandations sur les syncopes dataient de 2009. Cette année a vu la publication des recommandations de l'ACC/AHA/HRS sur le sujet [9]. Il ne s'agit pas ici de détailler le contenu des plus de 100 pages du document. La **figure 1** montre les facteurs de risque de survenue d'événements après une syncope qui sont à rechercher systématiquement ainsi

qu'un arbre décisionnel diagnostique. Ces nouvelles recommandations ne contre-indiquent plus l'utilisation des bêtabloquants en cas de syncope vagale et précisent les durées de contre-indication à la conduite en fonction des types de syncope [9].

L'élément le plus marquant dans le domaine des syncopes est sans conteste la mise en évidence d'une association fréquente avec l'embolie pulmonaire. Des équipes italiennes ont recherché systématiquement une embolie pulmonaire chez tous les patients hospitalisés pour une première syncope dans 11 hôpitaux participant à l'étude [10]. Le diagnostic d'embolie pulmonaire était exclu en cas de score de Wells ≤ 4 et de D-dimères négatifs. Sinon, un angioscanner ou une scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion étaient systématiquement réalisés. Sur 560 patients (âge moyen 76 ans), le score de Wells et les D-dimères permettaient d'exclure

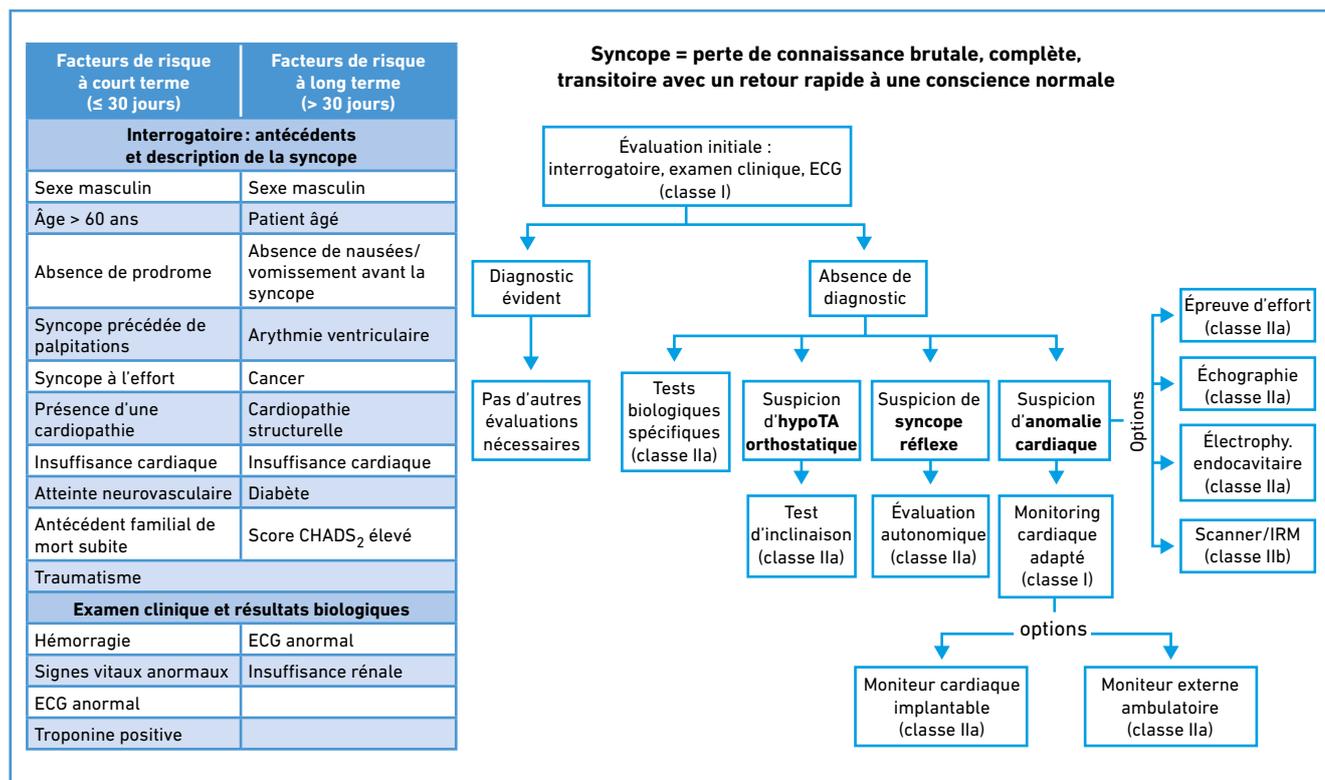


Fig. 1 : Définition de la syncope, facteurs de risque de survenue d'événements et arbre décisionnel diagnostique (d'après [9]).

L'année cardiologique

l'embolie pulmonaire dans 58,9 % des cas. Parmi les patients restants, 42,2 % avaient une embolie pulmonaire diagnostiquée à l'imagerie. La prévalence de l'embolie dans l'ensemble de la cohorte était de 17,3 % (IC 95 % : 14,2-20,5 %) [10]. Même si toutes ces embolies pulmonaires n'étaient pas la cause de la syncope, ces résultats doivent nous inciter à systématiquement calculer le score de Wells et à doser les D-dimères chez nos patients correspondant au profil de ceux de cette étude.

2. Arythmies ventriculaires et mort subite

La sympathectomie cardiaque est efficace pour prévenir les récurrences d'arythmie dans le syndrome du QT long congénital et dans les TV catécholergiques. Quelques petites séries avaient montré que cette technique pouvait également diminuer le nombre de thérapies délivrées par les DAI dans des cardiopathies structurales. Un groupe collaboratif international de 5 centres publie les résultats d'une série de 121 patients (âge moyen 55 ± 13 ans, FEVG 30 ± 13 %) sur une période de 7 ans [11]. Ces patients avaient reçu 18 ± 30 chocs endocavitaires dans l'année précédant l'intervention. Après la sympathectomie, le nombre de chocs n'était plus que de $2,0 \pm 4,3$. Cependant, à 1 an, le critère choc endocavitaire, transplantation ou décès était survenu chez 50 % des patients. Le pronostic reste donc très sombre mais la sympathectomie semble pouvoir être une technique palliative efficace sur le nombre de chocs à condition cependant de réaliser une sympathectomie bilatérale [11].

La stratification du risque de mort subite basée uniquement sur la FEVG est notoirement insuffisante, la majorité des morts subites survenant chez des patients avec une FEVG > 35 % qui n'ont pas d'indication actuellement à un DAI. Une équipe britannique publie une étude évaluant la fibrose myocardique médioventriculaire (évaluée en

IRM) comme un facteur prédictif du risque de mort subite [12]. 399 patients (âge médian 50 ans, 145 femmes, FEVG médiane de 50 %), ayant une cardiomyopathie dilatée non ischémique avec une FEVG > 40 %, ont eu une IRM et ont été suivis pendant 4,6 ans. Environ 25 % des patients avaient de la fibrose médioventriculaire. La présence de cette fibrose est associée à une multiplication par 9 du risque d'arrêt cardiaque (fatal ou ressuscité) (HR ajusté : 9,3 ; IC 95 % : 3,9-22,3 ; $p < 0,0001$) [12]. Le niveau de risque observé en présence de fibrose médioventriculaire justifierait l'implantation d'un DAI en prévention primaire. Cela fait une bonne base pour justifier une étude randomisée du DAI chez ces patients.

Le DAI est cependant loin d'être la seule façon de faire reculer la mort subite. En effet, l'évolution de la mort subite des patients insuffisants cardiaques avec une fraction d'éjection altérée entre 1995 et 2012 est riche d'enseignements. Les auteurs ont évalué les taux de mort subite dans 12 études thérapeutiques randomisées réalisées pendant cette période [13]. Parmi les plus de 40 000 patients inclus, environ 3 500 ont présenté une mort subite. L'incidence cumulée de mort subite à 90 jours après randomisation est passée de 2,4 % dans les premières études à 1 % dans les plus récentes [13]. La diminution de la mort subite apportée par chaque thérapeutique nouvelle a donc été cumulative avec un effet global fort (44 % de diminution) [13].

La couverture de l'Assurance Maladie a également un impact sur la mort subite. Les réformes du système de prise en charge des dépenses de santé sous la présidence Obama ont permis de comparer l'incidence de la mort subite extrahospitalière avant et après ces réformes dans l'Oregon [14]. Entre ces deux périodes, l'incidence de la mort subite des sujets âgés de 45 à 64 ans est passée de 102/100 000 (IC 95 % :

92-113/100 000) à 85/100 000 (IC 95 % : 76-94/100 000) ; $p = 0,01$. Dans le même temps, l'incidence de la mort subite chez les plus de 65 ans (qui étaient assurés pendant les deux périodes) est restée stable autour de 275/100 000 (IC 95 % : 250-300/100 000). L'étude ne dit pas quels sont les mécanismes de la diminution de la mort subite mais on peut bien entendu penser qu'une meilleure prise en charge en amont permet d'éviter la catastrophe. Nous espérons que les décideurs auront cette information avant de diminuer la couverture de l'Assurance Maladie...

Une équipe australienne a, quant à elle, évalué l'impact des campagnes d'information pour la reconnaissance des signes d'infarctus du myocarde. Les auteurs ont réalisé une modélisation statistique complexe à partir des dates de campagne d'information et des plus de 25 000 morts subites survenues entre 2005 et 2015. Les résultats montrent que les campagnes d'information sont associées à une diminution des morts subites de 6,0 % (IC 95 % : 2,8-9,0 % ; $p < 0,001$) 1 mois après la campagne et de 11,7 % (IC 95 % : 7,7-15,5 % ; $p < 0,001$) à 3 mois [15]. L'éducation à l'échelle de la population est donc efficace pour diminuer la mort subite.

Compte tenu du nombre de plus en plus important de nos patients implantés avec un système d'assistance circulatoire, nous allons obligatoirement être confrontés de plus en plus souvent à la prise en charge d'arrêts circulatoires chez ces patients insuffisants cardiaques. Or, chaque système a ses spécificités, la plupart sont à flux continu et non pas pulsatile et certains systèmes peuvent être endommagés par le massage cardiaque. Il y avait donc besoin d'une clarification qui a été publiée sous la forme d'un statement de l'AHA [16]. La **figure 2** montre l'algorithme de prise en charge en cas d'assistance monoventriculaire gauche ainsi que les éléments spécifiques au cœur artificiel total.

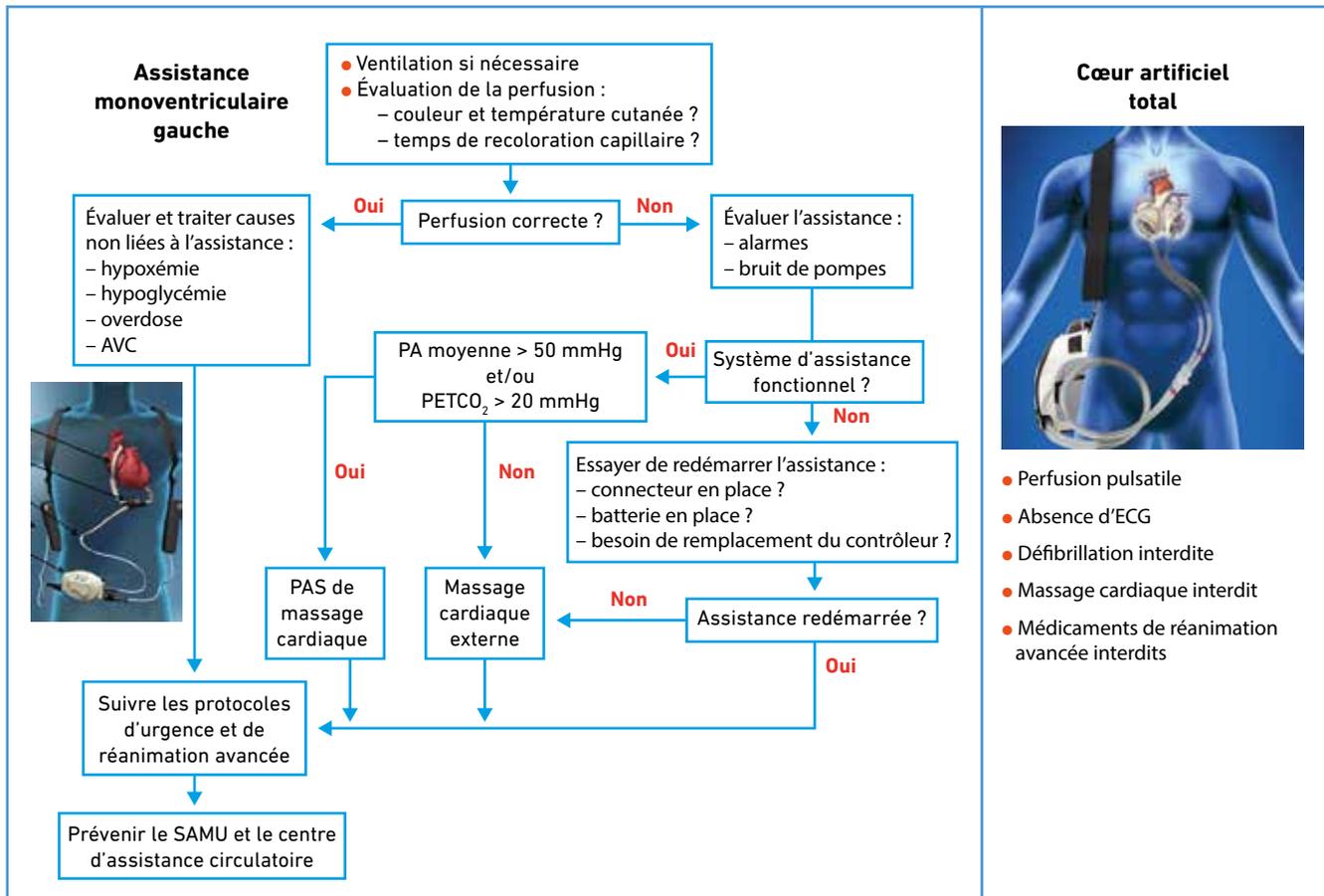


Fig. 2 : Réanimation en présence d'une assistance circulatoire (d'après [16]). Algorithme de prise en charge en cas d'assistance monoventriculaire gauche (**partie gauche de la figure**) et éléments spécifiques au cœur artificiel total (**à droite**).

■ Pacemakers et défibrillateurs

L'indication du DAI en prévention primaire chez les patients avec une FEVG < 35 % est en classe I depuis de nombreuses années. Cela a pourtant été remis en question par les résultats de l'étude DANISH [17]. Il s'agit d'une étude randomisée, contrôlée, incluant des patients avec une insuffisance cardiaque systolique (FEVG ≤ 35 %) symptomatique d'origine non ischémique. 556 patients ont eu un DAI en plus du traitement conventionnel et 560 un traitement conventionnel sans DAI. Plus de la moitié des patients avaient une resynchronisation dans les deux groupes. Après un suivi médian de 67,7 mois, le critère primaire de décès toutes causes est survenu chez 21,6 % des patients dans le groupe

DAI et 23,4 % dans le groupe contrôle (HR : 0,87 ; IC 95 % : 0,68-1,12 ; p = 0,28). Il y a eu 4,3 % de mort subite dans le groupe DAI et 8,2 % dans le groupe contrôle (HR : 0,50 ; IC 95 % : 0,31-0,82 ; p = 0,005) [17]. Les auteurs concluent donc légitimement que le DAI ne diminue pas la mortalité globale chez ces patients, en particulier chez les plus âgés de l'étude [17]. Nombreux ont été ceux qui ont conclu suite à ce résultat qu'il ne fallait plus implanter de DAI chez ce type de patients. Ce résultat mérite cependant d'être analysé précisément avant de changer nos indications. Certains éléments permettent en effet de mieux le comprendre. D'une part, la mortalité globale observée dans cette étude est plus faible que dans les études antérieures qui avaient servi pour le calcul de l'effectif de

cette étude qui, par conséquent, manque de puissance statistique pour mettre en évidence une diminution de mortalité de 13 % comme observé ici. D'autre part, la diminution de moitié et significative de la mort subite dans le groupe DAI montre que le dispositif fait bien ce que l'on attend de lui. L'effet plus faible sur la mortalité totale souligne l'existence de risques compétitifs de mortalité qui, sans surprise, sont plus importants chez les sujets plus âgés. Enfin, les résultats de DANISH ont très rapidement été intégrés dans une nouvelle méta-analyse avec les études précédentes. Dans cette méta-analyse, le DAI diminue la mortalité globale de 24 % (HR : 0,76 ; IC 95 % : 0,64-0,90 ; p = 0,001) [18]. DANISH ne doit donc pas nous inciter à ne pas proposer de DAI à ces patients. Cela nous rappelle

L'année cardiologique

cependant que l'évaluation complète et globale du patient a un poids au moins aussi important que le niveau de recommandation avant de prendre une décision interventionnelle.

Le problème de la réalisation d'une IRM chez un patient porteur d'un *pacemaker* ou d'un DAI est de plus en plus fréquent. Les compagnies ont développé des dispositifs dits IRM "conditionnellement" compatibles. Le consensus HRS qui vient d'être publié sur le sujet [19] nous rappelle que l'étiquette "IRM compatible" ne signifie certainement pas que l'on peut facilement réaliser une IRM. Ce consensus indique les règles à respecter : – l'IRM doit être réalisée en présence de personnel capable de mettre en œuvre une réanimation avancée, de reconnaître les différents troubles du rythme, de défibriller et de stimuler en percutané (classe I) ;

– une personne capable de programmer le *pacemaker* ou le DAI doit être disponible avec une procédure d'établissement pour la contacter (classe I) ;
– la prothèse doit être contrôlée et éventuellement réglée avant et après l'IRM.

L'étiquette "IRM compatible" n'est donc pas un passeport pour une IRM dans des conditions habituelles. De nombreux systèmes implantés chez des patients pour lesquels il faut réaliser cet examen ne sont pas IRM compatibles. Une série de 1 500 IRM non thoraciques chez des porteurs de prothèse (1 000 *pacemakers* et 500 DAI) a été rapportée dans le *New England Journal of Medicine* [20]. Il n'y a eu aucun décès, aucun dysfonctionnement de sonde, de perte de capture ou d'arythmie ventriculaire pendant l'IRM. Les auteurs concluent qu'une IRM 1,5 Tesla peut être réalisée chez des patients porteurs de *pacemaker* ou DAI reprogrammés avant l'IRM selon le protocole précis de l'étude [20].

Le consensus HRS va également dans ce sens. Il est "raisonnable" de pratiquer une IRM chez des patients porteurs de systèmes non IRM compatibles à condi-

tion qu'il n'y ait pas de sonde rompue, épiscardique ou abandonnée et que l'examen soit réalisé dans un établissement avec un protocole institutionnel spécifique ainsi qu'un radiologue et un rythmologue responsables (classe IIa) [19]. De plus, la prothèse doit être contrôlée immédiatement avant et après l'IRM (classe I) et un défibrillateur externe avec capacité de stimulation transthoracique ainsi qu'un programmeur de la marque de la prothèse doivent être disponibles à proximité immédiate de la zone d'IRM (classe I) [19]. Il est donc possible de réaliser une IRM chez une grande majorité des patients implantés avec un *pacemaker* ou un DAI. L'expérience montre cependant que sa réalisation est très consommatrice de temps et il paraît indispensable de commencer par s'assurer de la pertinence de l'indication de l'examen.

La télécardiologie est un autre domaine des prothèses cardiaques électroniques implantables qui nécessite à la fois une organisation rigoureuse du centre et qui est chronophage de temps paramédical et médical. Une analyse *poolée* des études TRUST, ECOST et IN-TIME (2 405 patients au total) montre que la télésurveillance des prothèses est associée à une diminution de la mortalité de 1,9 % (IC 95 % : 0,1-3,8 % ; $p = 0,037$) et à une diminution du critère combinant mortalité globale et hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque de 5,6 % ($p = 0,007$). Ces résultats suggèrent que ce bénéfice est la conséquence de la prévention de l'exacerbation de l'insuffisance cardiaque [21]. Ici encore, on peut se réjouir que l'intervention des rythmologues améliore le pronostic des patients insuffisants cardiaques.

Conclusion

Cette année a été, encore une fois, très riche d'enseignements en rythmologie. L'ablation de la FA, dont on sait depuis plusieurs années qu'elle est la meilleure technique pour maintenir le rythme

sinusal, commence maintenant à montrer qu'elle peut avoir un impact positif sur la mortalité globale. Les études EAST et CABANA diront prochainement si cela est vrai en dehors de l'insuffisance cardiaque. Défibrillateur, resynchronisation et maintenant ablation de la FA font partie de l'arsenal thérapeutique de prise en charge de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée avec, pour chacune de ces techniques, une diminution supplémentaire de la mortalité. L'évolution démographique prévue en Europe et en France va être "mécaniquement" associée à une augmentation de la prévalence à la fois de la FA et de l'insuffisance cardiaque. Nous allons donc avoir besoin de plus en plus de rythmologues.

BIBLIOGRAPHIE

1. REIFFEL JA, VERMA A, KOWEY PR *et al.* REVEAL AF investigators. Incidence of previously undiagnosed atrial fibrillation using insertable cardiac monitors in a high-risk population: the reveal af study. *JAMA Cardiol*, 2017 Aug 26. doi: 10.1001/jamacardio.2017.3180. [Epub ahead of print]
2. HEALEY JS, ALINGS M, HA AC *et al.* ASSERT-2 investigators. Subclinical atrial fibrillation in older patients. *Circulation*, 2017 Aug 4. [Epub ahead of print]
3. KIVIMÄKI M, NYBERG ST, BATTY GD *et al.* IPD-Work consortium. Long working hours as a risk factor for atrial fibrillation: a multi-cohort study. *Eur Heart J*, 2017;38:2621-2628.
4. RENOUX C, COULOMBE J, SUISSA S. Revisiting sex differences in outcomes in non-valvular atrial fibrillation: a population-based cohort study. *Eur Heart J*, 2017;38:1473-1479.
5. MARZEC LN, WANG J, SHAH ND *et al.* Influence of Direct Oral Anticoagulants on Rates of Oral Anticoagulation for Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2017;69:2475-2484.
6. POLLACK CV, REILLY PA, VAN RYN J *et al.* Idarucizumab for dabigatran reversal - Full cohort analysis. *N Engl J Med*, 2017;377:431-441.

7. DI BIASE L, MOHANTY P, MOHANTY S *et al.* Ablation *versus* amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device : Results from the AATAC Multicenter Randomized Trial. *Circulation*, 2016;133:1637-1644.
8. PRABHU S, TAYLOR AJ, COSTELLO BT *et al.* Catheter ablation *versus* medical rate control in atrial fibrillation and systolic dysfunction (CAMERA-MRI). *JACC*, 2017 *in press*.
9. SHEN WK, SHELDON RS, BENDITT DG *et al.* 2017 ACC/AHA/HRS guideline for the evaluation and management of patients with syncope: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*, 2017;70:e39-e110.
10. PRANDONI P, LENSING AW, PRINS MH *et al.* PESIT Investigators. Prevalence of pulmonary embolism among patients hospitalized for syncope. *N Engl J Med*, 2016;375:1524-1531.
11. VASEGHI M, BARWAD P, MALAVASSI CORRALES FJ *et al.* Cardiac sympathetic denervation for refractory ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol*, 2017;69:3070-3080.
12. HALLIDAY BP, GULATI A, ALI A *et al.* Association between midwall late gadolinium enhancement and sudden cardiac death in patients with dilated cardiomyopathy and mild and moderate left ventricular systolic dysfunction. *Circulation*, 2017;135:2106-2115.
13. SHEN L, JHUND PS, PETRIE MC *et al.* Declining risk of sudden death in heart failure. *N Engl J Med*, 2017;377:41-51.
14. STECKER EC, REINIER K, RUSINARU C *et al.* Health insurance expansion and incidence of out-of-hospital cardiac arrest: a pilot study in a US metropolitan community. *J Am Heart Assoc*, 2017;6. pii: e005667. doi: 10.1161/JAHA.117.005667.
15. NEHME Z, ANDREW E, BERNARD S *et al.* Impact of a public awareness campaign on out-of-hospital cardiac arrest incidence and mortality rates. *Eur Heart J*, 2017;38:1666-1673. doi: 10.1093/eurheartj/ehw500.
16. PEBERDY MA, GLUCK JA, ORNATO JP *et al.* American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative, and Resuscitation; Council on Cardiovascular Diseases in the Young; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Clinical Cardiology. Cardiopulmonary Resuscitation in Adults and Children With Mechanical Circulatory Support: A Scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2017;135:e1115-e1134.
17. KØBER L, THUNE JJ, NIELSEN JC *et al.* DANISH Investigators. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med*, 2016;375:1221-1230.
18. SHUN-SHIN MJ, ZHENG SL, COLE GD *et al.* Implantable cardioverter defibrillators for primary prevention of death in left ventricular dysfunction with and without ischaemic heart disease: a meta-analysis of 8567 patients in the 11 trials. *Eur Heart J*, 2017;38:1738-1746.
19. INDIK JH, GIMBEL JR, ABE H *et al.* 2017 HRS expert consensus statement on magnetic resonance imaging and radiation exposure in patients with cardiovascular implantable electronic devices. *Heart Rhythm*, 2017;14:e97-e153.
20. RUSSO RJ, COSTA HS, SILVA PD *et al.* Assessing the Risks Associated with MRI in Patients with a Pacemaker or Defibrillator. *N Engl J Med*, 2017;376:755-764.
21. HINDRICKS G, VARMA N, KACET S *et al.* Daily remote monitoring of implantable cardioverter-defibrillators: insights from the pooled patient-level data from three randomized controlled trials (IN-TIME, ECOST, TRUST). *Eur Heart J*, 2017;38:1749-1755.

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

L'année cardiologique

Quoi de neuf en imagerie par IRM et scanner ?



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

IRM cardiovasculaire

1. Rehaussement tardif et pronostic chez les patients ayant une CMD modérée sans dysfonction VG sévère

La mise en place d'un défibrillateur implantable est indiquée chez les patients présentant une cardiomyopathie dilatée (CMD) pour la prévention primaire du risque de mort subite lorsque la FE est < 35 %. Cependant, les registres de patients survivants d'un arrêt cardiaque en dehors de l'hôpital indiquent que 70 à 80 % de ces patients ont une FE > 35 %.

Une étude récente a porté sur la valeur potentielle du rehaussement tardif intramyocardique en IRM pour identifier les patients ayant une CMD sans dysfonction systolique sévère, mais à haut risque de mort subite (**fig. 1**) [1].

Dans cette étude prospective monocentrique, les auteurs ont analysé l'association du rehaussement tardif intramyocardique et la survenue d'un critère de jugement primaire combiné (mort subite ou mort subite avortée)

chez des patients ayant une CMD avec une FE ≥ 40 %. Parmi 399 patients (145 femmes, âge médian 50 ans, FEVG médiane 50 %, 25,3 % avec un rehaussement tardif intra-myocardique), 18/101 patients (17,8 %) avec un rehaussement tardif ont présenté un élément du critère primaire préspecifié, sur un suivi médian de 4,6 ans.

Par comparaison, 7/298 patients (2,3 %) sans rehaussement tardif ont présenté un élément du critère primaire (RR: 9,2; IC 95 % : 3,9-21,8; p < 0,0001). Neuf patients avec un rehaussement tardif (8,9 %) ont présenté une mort subite vs 6 patients sans rehaussement tardif (2 %) (RR: 4,9; IC 95 % : 1,8-13,5; p = 0,002). Dix patients avec rehaussement tardif (9,9 %) ont présenté une mort subite avortée vs 1 patient sans rehaussement tardif (0,3 %) (RR: 34,8; IC 95 % : 4,6-266,6; p < 0,001). Après ajustement, la présence d'un rehaussement tardif intramyocardique prédit la survenue du critère primaire composé (RR: 9,3; IC 95 % : 3,9-22,3; p < 0,0001), d'une mort subite (RR: 4,8; IC 95 % : 1,7-13,8; p = 0,003) et d'une mort subite avortée (RR: 35,9; IC 95 % : 4,8-271,4;

p < 0,001). Les risques relatifs estimés de survenue du critère primaire chez les patients ayant une extension de rehaussement tardif de 0-2,5 %, 2,5-5 % et > 5 % vs les patients sans rehaussement sont de 10,6 (IC 95 % : 3,9-29,4), de 4,9 (IC 95 % : 1,3-18,9) et de 11,8 (IC 95 % : 4,3-32,3), respectivement.

Cette étude est intéressante car elle indique que la seule présence d'un rehaussement tardif intramyocardique en IRM permet d'identifier un groupe de patients ayant une CMD et une FEVG ≥ 40 % avec un risque significativement accru de mort subite. De plus, on sait que ce sous-groupe de patients a un risque faible de mort cardiaque non subite. Même si ces résultats devront être confirmés et dupliqués, les auteurs suggèrent que les patients ayant une CMD avec un rehaussement tardif et une FEVG ≥ 40 % pourraient bénéficier de l'implantation d'un défibrillateur.

2. Fibrose intramyocardique chez les patients présentant une insuffisance cardiaque à fonction systolique VG préservée

Au cours de l'évolution de l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée (ICFEP), les

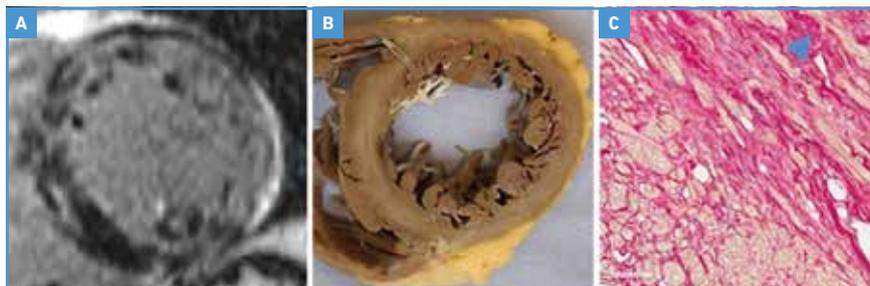


Fig. 1 : Fibrose linéaire de remplacement dans le cadre d'une CMD, identifiée en IRM de rehaussement tardif (A) sur la pièce anatomique prétransplantation (B) et en histologie (C).

interactions entre la matrice extracellulaire et les cardiomyocytes, liées à l'accumulation de collagène, peuvent altérer les fonctions microvasculaire, mécanique de contraction et de conduction électrique. L'imagerie de rehaussement tardif classique 10 mn après l'injection de gadolinium permet la mise en évidence d'une fibrose macroscopique focale de remplacement. La fibrose microscopique diffuse du myocarde, distincte de la précédente, peut être mise en évidence par le calcul de la fraction de volume extracellulaire, à partir des valeurs de cartographies T1 du myocarde avant et après contraste.

Cette étude vise à évaluer la prévalence de la fibrose myocardique interstitielle chez des patients présentant une ICFEP vs les patients à risque de présenter une telle pathologie et de suivre la survenue d'événements cliniques [2]. Les auteurs ont suivi une cohorte de patients ayant bénéficié d'une IRM avec une FEVG préservée et une mesure de la fibrose myocardique interstitielle par le calcul du volume extracellulaire. Parmi les 1174 patients inclus et suivis (537 femmes, âge médian 56 ans), 250 sont jugés à risque de présenter une ICFEP en raison d'un BNP élevé, 160 patients ont un diagnostic clinique d'ICFEP et 745 n'ont pas d'insuffisance cardiaque.

Les groupes de patients à risque de présenter une ICFEP ou qui ont une ICFEP ont une prévalence et une étendue de fibrose myocardique plus élevées que le sous-groupe de patients sans insuffisance cardiaque. De manière similaire, leur pronostic est moins bon. Parmi les patients à risque d'ICFEP ou présentant une ICFEP, le diagnostic d'ICFEP n'est pas associé à une fibrose myocardique plus importante (fraction de volume extracellulaire médiane 28,2 % vs 28,3 %) ni à un pronostic plus sombre. Sur un suivi médian de 1,9 ans, 61 patients à risque d'ICFEP ou ayant une ICFEP ont présenté un événement clinique (19 hospitalisations pour IC, 48 décès, 6 avec les 2 évé-

nements précédents). Chez les patients présentant une ICFEP, la mesure du volume extracellulaire par IRM est associée à la valeur du BNP et au pronostic (RR: 1,75 pour une augmentation du volume extracellulaire de 5 %, IC 95 % : 1,25-2,45 ; p = 0,001).

Cette étude montre que la prévalence et l'étendue de la fibrose myocardique sont identiques chez les patients ayant une ICFEP ou à risque de présenter une ICFEP sur la base d'un BNP élevé. On peut aisément concevoir que la présence et la progression de la fibrose intramyocardique précèdent le diagnostic clinique d'ICFEP. La fibrose myocardique est associée à la sévérité de la maladie (BNP) et au pronostic. Ce travail oriente les recherches ultérieures sur les systèmes cellulaires (sécrétomes) jouant un rôle dans la production de la fibrose myocardique qui pourraient devenir les cibles thérapeutiques privilégiées dans l'ICFEP.

3. Myocardite aiguë et pronostic

Une étude importante avait suggéré au début des années 2000 que, malgré leur présentation clinique souvent dramatique, les patients présentant une myocardite aiguë fulminante (MF) ont un meilleur pronostic que ceux présentant une myocardite aiguë non fulminante (MNF) [3].

Des auteurs italiens ont étudié 187 patients consécutifs admis entre mai 2001 et novembre 2016, avec un diagnostic de myocardite aiguë (symptômes < 1 mois), dont 55 ont nécessité des inotropes ou une assistance circulatoire mécanique (MF) et 132 patients hémodynamiquement stables (MNF) (**fig. 2**) [4]. Dans la population totale, le taux de décès hospitalier ou de transplantation cardiaque est de 25,5 % dans le groupe MF vs 0 % dans le groupe MNF. La survie à long terme (9 ans) sans transplantation cardiaque est plus basse dans le groupe MF vs MNF (64,5 % vs 100 % ; p < 0,0001). Malgré une amélioration plus marquée de la FEVG durant l'hospitalisation dans le groupe MF vs MNF (médiane +32 % [20-40] vs +3 % [0-10] respectivement ; p < 0,0001), la proportion de patients avec une FEVG < 55 % au dernier suivi est plus élevée dans le groupe MF vs MNF (29 % vs 9 % ; risque relatif: 3,32 ; IC 95 % : 1,45-7,64 ; p = 0,003). Aucun patient du groupe MNF avec une FEVG ≥ 55 % à la sortie de l'hôpital n'a connu de baisse significative de la FEVG lors du suivi.

Ainsi, l'étude montre que les patients ayant une MF ont une mortalité plus élevée et un taux plus élevé de transplantation. Les patients avec une MF ont une FE plus altérée à l'admission et, malgré une nette amélioration durant l'hospitalisation, la FEVG reste plus basse au décours.

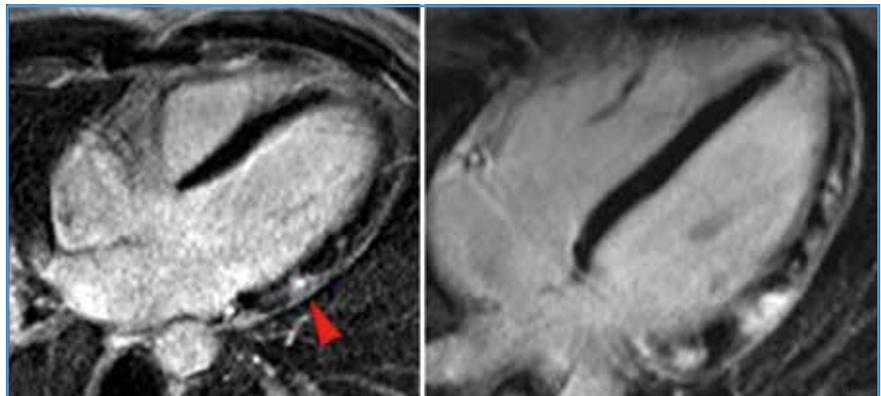


Fig. 2 : Lésions typiques de myocardite en rehaussement tardif (plusieurs lésions nodulaires sous-épicardiques).

L'année cardiologique

4. Athérome coronaire infraclinique chez les athlètes d'endurance

Les athlètes confirmés d'âge mûr, ayant des facteurs de risque cardiovasculaire, présentent des scores calciques coro-

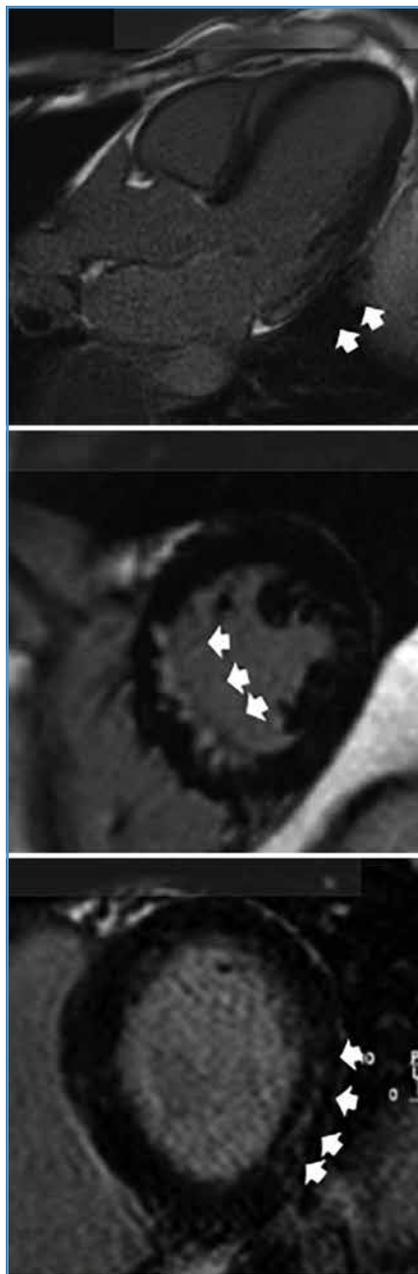


Fig. 3 : Divers aspects de rehaussement tardif en IRM chez 3 athlètes masculins : rehaussement sous-épicaire (myocardite, **en haut**), sous-endo-cardique septal (infarctus, au **milieu**) et intramyocardique (non spécifique, **en bas**).

naires plus élevés au scanner par rapport aux sujets appariés sédentaires. Nous avons très peu de données sur la prévalence de la maladie coronaire chez les athlètes confirmés (sport d'endurance pratiqué depuis $31 \pm 12,6$ ans, 77 % de course à pied, nombre médian de marathons/athlète : 13) avec un profil de risque très bas.

Les auteurs ont étudié 152 athlètes confirmés d'âge mature ($54,4 \pm 8,5$ ans, 70 % d'hommes) et 92 contrôles appariés sur l'âge et le sexe, avec un faible risque coronaire [5]. Les sujets ont bénéficié d'une échocardiographie, d'une épreuve d'effort, d'un scanner coronaire, d'un Holter ECG de 24 h et d'une IRM de perfusion au gadolinium. La plupart des athlètes (60 %) et des contrôles (63 %) ont un score calcique normal. Les athlètes masculins ont une prévalence plus importante de plaques coronaires que les sédentaires (44,3 % vs 22,2 % ; $p < 0,01$), et seulement les athlètes masculins présentent des scores calciques ≥ 300 Agatston (11,3 %) et une sténose coronaire ≥ 50 % (7,5 %). Les athlètes masculins ont des plaques calcifiées essentiellement (72,7 %) tandis que les sédentaires masculins ont des plaques mixtes (61,5 %). Le nombre d'années d'entraînement est la seule variable indépendante associée avec un risque accru de score calcique élevé ($> 70^{\text{e}}$ percentile pour l'âge) ou une sténose ≥ 50 % chez les athlètes masculins. Quinze (14 %) athlètes masculins vs aucun contrôle présentent un rehaussement tardif en IRM (**fig. 3**) ; parmi ces 15 athlètes, 7 ont un aspect d'infarctus du myocarde, dont 3 (42 %) ont une sténose ≥ 50 % de l'artère coronaire correspondante.

La signification de ces observations est incertaine, mais les plaques coronaires sont plus fréquentes et plus souvent calcifiées chez les athlètes. Cette nature plutôt stable des plaques pourrait contrebalancer le risque de rupture de plaques et de survenue d'infarctus.

5. Survivants d'arrêt cardiaque ayant une coronarographie non conclusive : rôle de l'IRM ?

L'arrêt cardiocirculatoire extrahospitalier non traumatique est la cause dominante de décès dans le monde, essentiellement liée au syndrome coronaire aigu. La coronarographie en urgence est recommandée chez ces patients lorsqu'ils sont conduits vivants à l'hôpital dans l'optique d'une revascularisation coronaire urgente. La majorité de ces patients présentent une coronarographie sans lésion coronaire significative. Leur prise en charge est complexe.

Dans cette étude multicentrique rétrospective, les auteurs ont étudié le rôle potentiel de l'IRM cardiaque pour le diagnostic et la prise en charge de ces patients ayant présenté un arrêt cardiaque extrahospitalier, sans lésion coronaire significative à la coronarographie [6].

Parmi les 174 patients ayant survécu à un arrêt cardiaque extrahospitalier et bénéficiant d'une IRM cardiaque diagnostique, 110 (63 %, 84 hommes, âge médian : 58 ans) ont une coronarographie sans lésion significative. L'IRM a mis en évidence un substrat pathologique potentiellement arythmogène chez 76/110 patients (69 %) : substrat ischémique chez 45 patients (41 %) et non ischémique chez 31 (28 %) (**fig. 4**). L'IRM a conclu à un cœur structurellement normal chez 25 patients (23 %) et à des lésions non spécifiques chez 9 patients (8 %). Comparée à l'échocardiographie transthoracique, l'IRM a permis de mettre en évidence un substrat pathologique chez 69 % des patients vs 54 % ; $p = 0,018$). Elle a eu un impact clinique chez 70 % des patients, avec une modification du diagnostic initial chez 25 %, un changement dans la prise en charge thérapeutique chez 29 % et un changement diagnostique et thérapeutique chez 16 % d'entre eux.

Il apparaît donc clairement que la réalisation d'une IRM cardiaque doit être considérée dans cette population de patients.

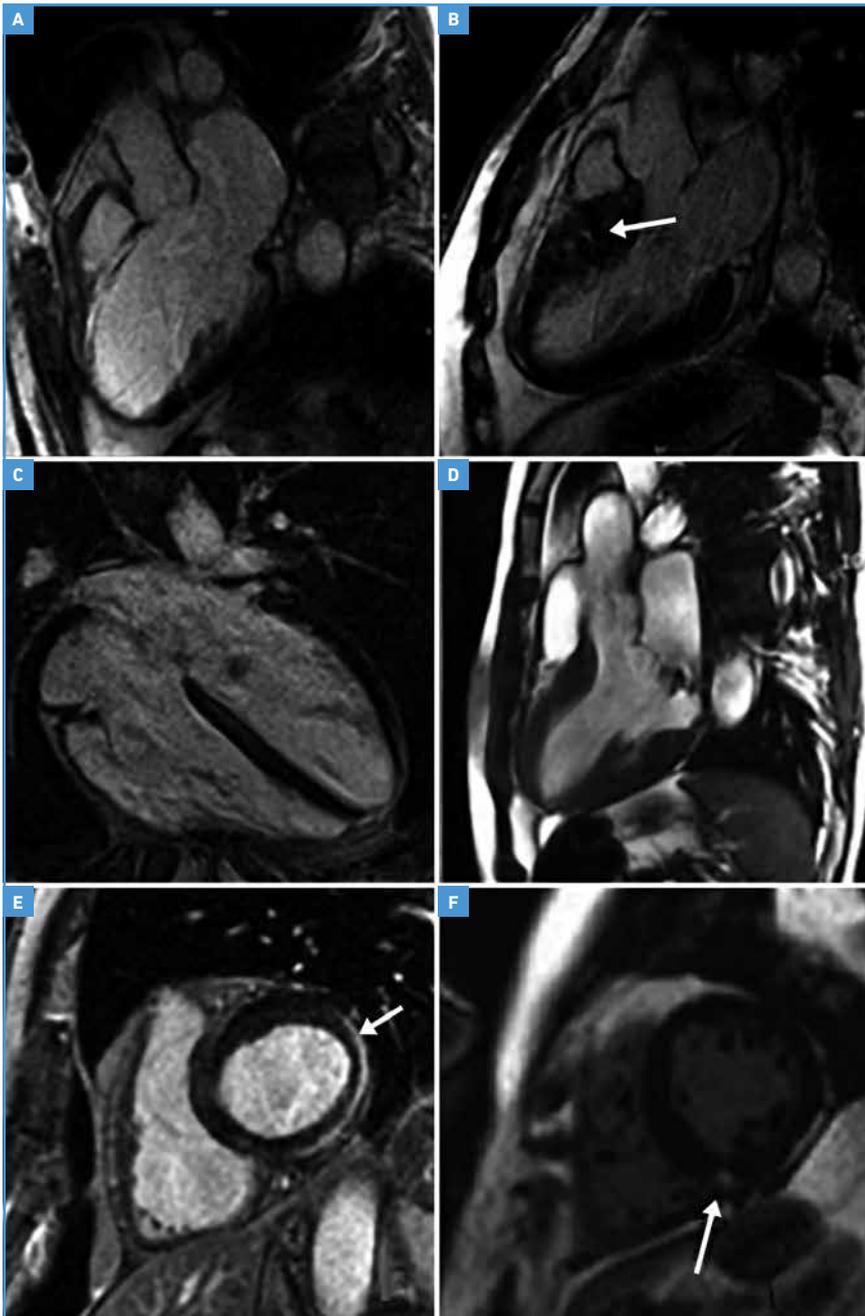


Fig. 4 : Pathologies mises en évidence par l'IRM chez des survivants d'arrêt cardiaque extrahospitalier, sans lésion coronaire significative: infarctus (A), CMH avec fibrose (B), DVDA (C), prolapsus valvulaire mitral (D), myocardite (E), fibrose inférieure non spécifique (F).

6. Quantification de l'IAO après TAVI

La présence d'une insuffisance aortique (IAO) après TAVI est associée à une mortalité accrue. Quantifier la fuite aortique

par échocardiographie Doppler chez ces patients est difficile. L'IRM est une technique précise pour quantifier l'IAO, y compris dans ce contexte, mais nous disposons de peu de données pronostiques.

Les auteurs ont étudié 135 patients (dans 3 centres) ayant bénéficié d'une quantification de l'IAO par échocardiographie Doppler (médiane: 6 jours post-TAVI) et par IRM (fluximétrie, médiane: 40 jours post-TAVI) [7]. Les critères de jugement cliniques ont inclus la mortalité et la réhospitalisation pour insuffisance cardiaque avec un suivi médian de 26 mois.

Dans cette étude, une IAO moyenne/sévère survient chez 17,1 % des patients à l'échographie après TAVI et chez 12,8 % à l'IRM. Une fraction de régurgitation élevée est associée à une mortalité accrue (RR: 1,18 pour chaque augmentation de 5 % de la fraction de régurgitation; IC 95 % : 1,08-1,30; $p < 0,001$) et à une survenue plus fréquente du critère combiné (mortalité-hospitalisation pour insuffisance cardiaque): RR: 1,19 pour chaque augmentation de 5 % de la fraction de régurgitation; IC 95 % : 1,15-1,23; $p < 0,001$).

Les modèles de prédiction indiquent une valeur prédictive supérieure de l'IRM. Par rapport à l'écho, la quantification de l'IAO par IRM est associée de manière plus marquée à la survenue d'événements cliniques après TAVI ($p < 0,01$). Une fraction de régurgitation ≥ 30 % prédit au mieux la survenue des événements cliniques ($p < 0,001$ pour la mortalité et le critère combiné). Il est important de souligner que la quantification de l'IAO par IRM reste précise après TAVI et comporte une bonne valeur pronostique.

7. Détermination de la zone à risque et de la taille de l'infarctus dans l'infarctus aigu (STEMI)

Même si les séquences conventionnelles restent les références (T2, rehaussement tardif), plusieurs études ont montré la valeur potentielle de la cartographie T1 et de la détermination de la fraction de volume extracellulaire du myocarde pour caractériser la taille de la zone à risque de l'infarctus aigu et chronique [8-10].

L'année cardiologique

Scanner cardiaque

1. Confirmation de la valeur ajoutée de la FFR non invasive par scanner

La mesure de la FFR par scanner (FFR-CT) confirme son énorme potentiel et promet de modifier nos pratiques lorsque les systèmes de calcul seront disponibles en routine clinique. En effet, l'association de la FFR-CT aux informations anatomiques obtenues par l'angiographie coronaire classique par scanner augmente la capacité de l'examen à identifier les lésions hémodynamiquement significatives et à estimer l'extension de l'ischémie [11].

Les auteurs ont étudié la valeur de l'angiographie coronaire seule puis associée à la FFR-CT pour prédire la survenue d'une revascularisation coronaire (selon une prise en charge standard et aveugle vis-à-vis des données du scanner) chez des patients symptomatiques.

L'association de la FFR-CT aux données angiographiques non invasives augmente le pouvoir diagnostique de l'examen, avec une valeur prédictive positive à 74 % et une valeur prédictive négative à 96 %. L'analyse des courbes ROC montre une AUC significativement plus élevée pour le scanner coronaire combiné avec la FFR-CT (fig. 5).

L'étude PROMISE est une cohorte observationnelle de patients présentant des douleurs thoraciques stables et devant bénéficier d'une coronarographie invasive après un scanner coronaire positif [12]. La FFR-CT est mesurée de manière indépendante et les auteurs ont analysé l'agrément entre FFR-CT (positive si $\leq 0,80$) et la sténose au scanner et en coronarographie (positive si $\geq 50\%$ pour le tronc commun ou $\geq 70\%$ pour une autre artère), ainsi que sa valeur prédictive pour la survenue d'un critère combiné revascularisation coronaire, décès, infarctus,

angor instable. La FFR-CT a été mesurée chez 181/271 patients éligibles (67 % ; âge moyen : 62 ans ; 36 % de femmes). Elle est discordante avec le degré de sténose chez 31 % des patients (57/181) pour le scanner et chez 29 % (52/181) pour la coronarographie. La plupart des patients qui ont bénéficié d'une revascularisation avaient une FFR-CT $\leq 0,80$ (91 % ; 80/88). Une FFR-CT $\leq 0,80$ est significativement un meilleur facteur prédictif pour la survenue d'un élément du critère combiné que la présence d'une sténose sévère au scanner (RR : 4,3 ; IC 95 % : 2,4-8,9 vs 2,9 ; IC 95 % : 1,8-5,1 ; p = 0,033).

Réaliser une coronarographie invasive aux seuls patients ayant une FFR-CT $\leq 0,80$ permettrait de réduire le taux de coronarographies sans lésion significative de 44 % et d'augmenter la proportion de coronarographies aboutissant à une revascularisation de 24 %.

2. Rôle important dans les pathologies valvulaires

La Task Force AHA/ACC 2017 a défini les critères d'utilisation de l'imagerie dans la pathologie valvulaire et retient le scanner comme une technique "appropriée" [13] :

- dans l'évaluation des prothèses valvulaires (biologiques et mécaniques) en seconde intention, en complément de l'échographie transthoracique et transœsophagienne si douteuses et/ou insuffisantes ;
- dans la réévaluation (< 1 an) de la taille et de la morphologie des sinus et de l'aorte ascendante, chez les patients avec bicuspidie valvulaire aortique et un diamètre de l'aorte ascendante > 4 cm avec un des critères suivants : diamètre aortique > 4,5 cm, augmentation rapide du diamètre aortique, antécédent familial de dissection aortique (parent du premier degré) ;
- dans l'évaluation avant TAVI, le scanner s'est imposé pour l'évaluation précise des éléments suivants : taille et forme de l'anneau aortique, nombre de cusps et degré/localisation des calcifications, distance anneau-ostia coronaires, anatomie valvulaire et du culot aortique, diamètres

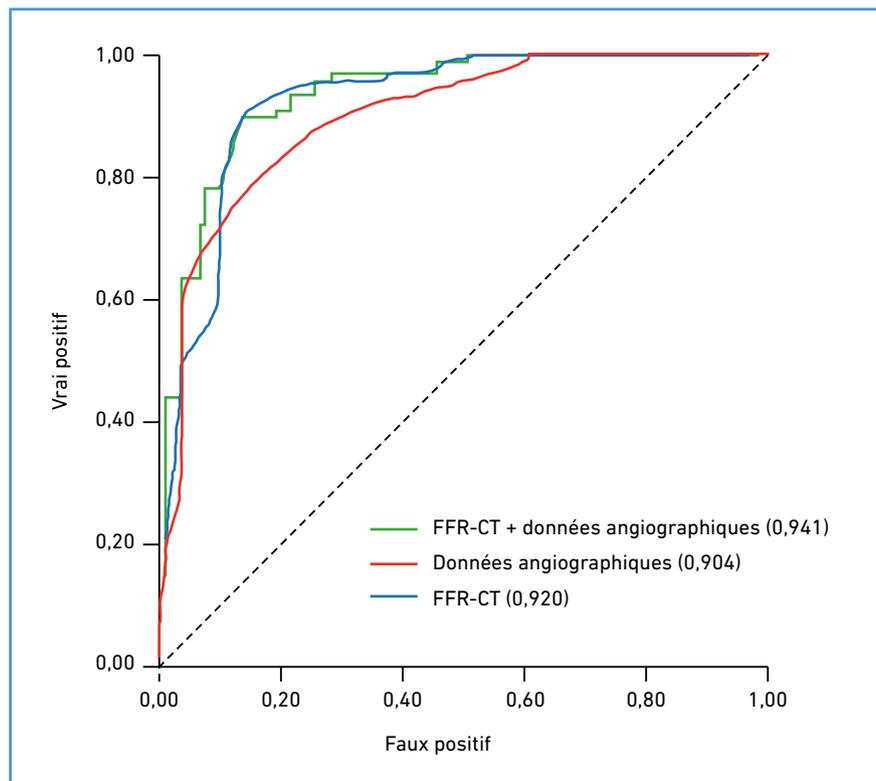


Fig. 5 : Courbes ROC montrant la supériorité de l'association angiographie coronaire non invasive et FFR-CT pour prédire la revascularisation coronaire.

aortiques, athérome aortique, artères ilio-fémorales pour les voies d'abord.

Le scanner permet l'évaluation de thromboses prothétiques infracliniques au niveau de bioprothèses aortiques implantées de manière chirurgicale ou par

transcathéter [14]. Ces thromboses infracliniques se manifestent par une réduction de la cinétique des cusps et la présence correspondante de lésions hypointenses.

Ainsi, parmi 890 patients issus des registres RESOLVE et SAVORY ayant

bénéficié d'un scanner, 106 présentent des thromboses prothétiques infracliniques (12 % des prothèses chirurgicales et transcathéter), incluant 5/138 (4 %) sur une valve chirurgicale vs 101/752 (13 %) sur valve transcathéter ($p = 0,001$) (scanner réalisé à une médiane de 83 jours après le remplacement valvulaire). Ces thromboses sont moins fréquentes chez les patients traités par anticoagulants (4 %) vs ceux traités par deux antiagrégants plaquettaires (15 %). Les AOD sont aussi efficaces que les AVK pour réduire le nombre de ces thromboses infracliniques. Lors du suivi, ces thromboses ont disparu chez 36/36 (100 %) patients traités par AOD ou AVK (fig. 6). Les patients ayant ces thromboses valvulaires ont des gradients transprothétiques plus élevés. Le taux d'AVC constitué est identique dans le groupe thrombose vs absence de thrombose, mais les patients avec une thrombose font plus d'AIT.

3. Méthode de référence avant la fermeture percutanée de l'auricule gauche

L'utilité du scanner en 2017 est confirmée avant la fermeture percutanée de l'auricule gauche, en particulier pour le choix de la taille du dispositif qui semble être plus précis à l'aide du scanner, avec un taux de succès d'implantation plus élevé (98 % pour le Watchman) [15]. En outre, la morphologie de l'auricule étudiée en scanner permet d'identifier des configurations plus complexes à traiter (fig. 7).

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

De nombreuses études se sont concentrées sur le rôle du scanner dans la prise en charge de la maladie coronaire. Nous avons choisi de sélectionner deux études montrant la valeur pronostique du scanner coronaire chez le diabétique de type 2 [16, 17]. Ces études ont inclus un total de près de 2 500 patients et aboutissent aux mêmes conclusions : les patients

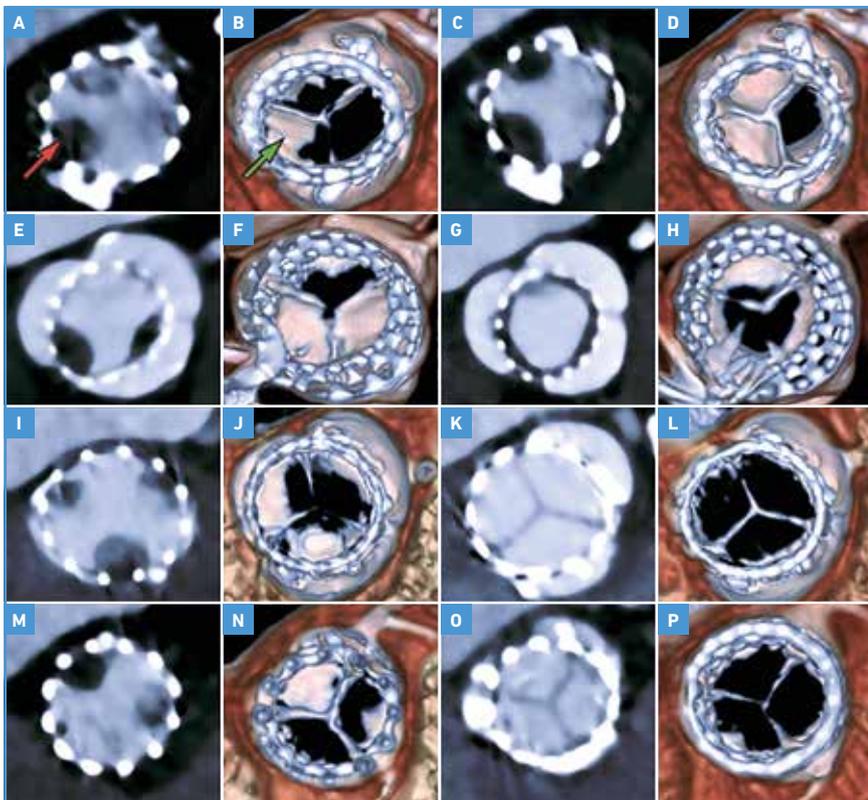


Fig. 6 : Effet de la DAPT vs anticoagulation sur la réduction du mouvement des feuillets valvulaires (A-D). Restauration du mouvement des feuillets avec 3 mois d'anticoagulation avec (E-H) warfarine, (I-L) rivaroxaban et (M-P) apixaban. La flèche rouge indique l'hypodensité et la flèche verte représente le mouvement réduit des feuillets valvulaires. DAPT : Dual antiplatelet therapy.

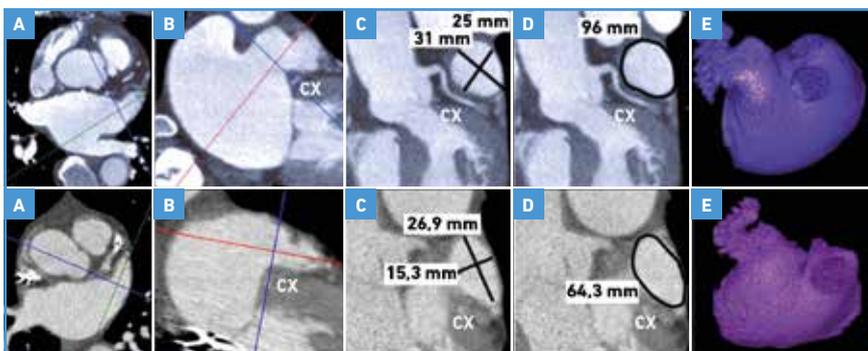


Fig. 7 : Scanner indiquant les mesures utiles et reconstruction 3D de l'auricule gauche avant fermeture percutanée par la prothèse Watchman.

L'année cardiologique

diabétiques qui ont un scanner coronaire normal ou des lésions coronaires non obstructives ont un excellent pronostic à plus de 5 ans, tandis que le pronostic est significativement moins bon en cas de lésion coronaire obstructive (taux de survie à 6 ans sans événement clinique : 99,3 %, 96,7 % et 86,2 % respectivement ($p < 0,01$) [16].

En cas d'absence de lésion coronaire au scanner, les diabétiques n'ont pas de risque de mortalité supérieur à 5 ans, comparativement aux sujets appariés non diabétiques [17]. Les patients diabétiques ayant des lésions coronaires non obstructives ont un risque de décès accru par rapport aux non diabétiques appariés ($RR \times 2,1$). Le risque de mortalité est alors supérieur à celui des non diabétiques ayant des lésions coronaires obstructives. Chez le diabétique, la présence de lésions coronaires non obstructives et obstructives confèrent un surrisque de mortalité toutes causes [17].

BIBLIOGRAPHIE

- HALLIDAY BP, GULATI A, ALI A *et al.* Association between midwall late gadolinium enhancement and sudden cardiac death in patients with dilated cardiomyopathy and mild and moderate left ventricular systolic dysfunction. *Circulation*, 2017;135:2106-2115.
- SCHELBERT EB, FRIDMAN Y, WONG TC *et al.* Temporal relation between myocardial fibrosis and heart failure with preserved ejection fraction: association with baseline disease severity and subsequent outcome. *JAMA Cardiol*, 2017;2:995-1006.
- MCCARTHY RE, BOEHMER JP, HRUBAN RH *et al.* Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med*, 2000;342:690-695.
- AMMIRATI E, CIPRIANI M, LILLIU M *et al.* Survival and left ventricular function changes in fulminant versus non-fulminant acute myocarditis. *Circulation*, 2017;136:529-545.
- MERGHANI A, MORGARI A, MAESTRINI V *et al.* Prevalence of subclinical coronary artery disease in masters endurance athletes with a low atherosclerotic risk profile. *Circulation*, 2017;136:126-137.
- BARITUSSIO A, ZORZI A, GOSH DASTIDAR A *et al.* Out of hospital cardiac arrest survivors with inconclusive coronary angiogram: Impact of cardiovascular magnetic resonance on clinical management and decision-making. *Resuscitation*, 2017;116:91-97.
- RIBEIRO HB, ORWAT S, HAYEK SS *et al.* Cardiovascular magnetic resonance to evaluate aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*, 2016;68:577-85.
- BULLUCK H, HAMMOND-HALEY M, FONTANA M *et al.* Quantification of both the area at-risk and acute myocardial infarct size in ST-segment elevation myocardial infarction using T1-mapping. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2017;19:57.
- GARG P, BROADBENT DA, SWOBODA PP *et al.* Acute infarct extracellular volume mapping to quantify myocardial area at risk and chronic infarct size on cardiovascular magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2017;10. pii: e006182. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.006182.
- BIESBROEK PS, AMIER RP, TEURISSEN PFA *et al.* Changes in remote myocardial tissue after acute myocardial infarction and its relation to cardiac remodeling: A CMR T1 mapping study. *PLoS One*, 2017;12:e0180115. doi: 10.1371/journal.pone.0180115. eCollection 2017.
- PACKARD RR, LI D, BUDOFF MJ *et al.* Fractional flow reserve by computerized tomography and subsequent coronary revascularization. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2017;18:145-152.
- LU MT, FERENCIK M, ROBERTS RS *et al.* Noninvasive FFR derived from coronary ct angiography: management and outcomes in the PROMISE Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2017. pii: S1936-878X(17)30262-0. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.11.024. [Epub ahead of print]
- DOHERTY JU, KORT S, MEHRAN R *et al.* ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2017 Appropriate Use Criteria for Multimodality Imaging in Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*, 2017;70:1647-1672.
- CHAKRAVARTY T, SØNDERGAARD L, FRIEDMAN J *et al.* Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study. *The Lancet*, 2017;389:2383-2392.
- GOFFIN O, FINK N, HAY I *et al.* Cardiac CT Angiography (CCTA) predicts left atrial appendage occluder device size and procedure outcome. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2017;33:739-747.
- KANG SH, PARK GM, LEE SW *et al.* Long-Term Prognostic Value of Coronary CT Angiography in Asymptomatic Type 2 Diabetes Mellitus. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2016;9:1292-1300.
- BLANKE P, NAOUM C, AHMADI A *et al.* Long-term prognostic utility of coronary ct angiography in stable patients with diabetes mellitus. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2016;9:1280-1288.

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

L'année cardiologique

Quoi de neuf en échographie cardiaque ?

Recommandations sur l'évaluation échographique de la sténose valvulaire aortique

L'échocardiographie est un examen clé pour le diagnostic et l'évaluation de la sévérité des valvulopathies mais aussi pour guider la prise en charge chirurgicale.

En 2017, une mise à jour des recommandations de 2009 sur l'évaluation et la prise en charge du rétrécissement aortique (RA) a été publiée [1] avec notamment la nouvelle classification du RA selon le gradient, le débit et la FEVG (notamment RA bas débit/bas gradient avec dysfonction VG, RA bas débit/bas gradient avec FEVG préservée) ainsi qu'un algorithme de sévérité (**fig. 1**) repris dans les recommandations sur la prise en charge des valvulopathies présentées à l'ESC [2].

La définition du RA (**tableau I**) repose sur la vitesse maximale transaortique (V_{max}) > 4 m/s, un gradient moyen > 40 mmHg et une surface aortique (SAo) < 1 cm².

La classification d'évaluation du RA est basée sur la combinaison de la vitesse maximale et du gradient transaortique, de la surface valvulaire aortique, du volume d'éjection systolique indexé (VESi) et de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) selon :

- SAo < 1 cm² ;
- gradient élevé ($V_{max} > 4$ m/s ou gradient moyen > 40 mmHg) vs bas gradient (< 40 mmHg) ;
- débit normal (VESi > 35 mL/m²) vs bas débit (VESi < 35 mL/m²) ;

– FEVG préservée (> 50 %) vs FEVG altérée (< 50 %).

Le rétrécissement aortique calcifié (RAC) bas débit/bas gradient avec FEVG altérée est défini par une SAo < 1 cm², un gradient moyen transaortique < 40 mmHg, une FEVG < 50 % et un volume d'éjection systolique < 35 mL/m². Dans le RAC à bas débit/bas gradient, l'échographie dobutamine avec la mesure de la réserve contractile reste d'actualité pour différencier un rétrécissement aortique réellement serré ou une pseudo-sténose aortique associée à une cardiomyopathie. Une augmentation de la SAo > 1 cm² suggère que la sténose n'est pas sévère.

Le RA bas débit/bas gradient avec FEVG préservée est défini par une SAo < 1 cm², un pic de vitesse maximale



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

< 4 m/s, un gradient moyen de pression < 40 mmHg et une FEVG normale > 50 %. Il est important d'exclure les erreurs de mesure, une HTA sévère durant l'examen, un RA moyen chez des patients avec une petite surface corporelle.

En cas de RA à bas débit paradoxal, on peut utiliser le score calcique qui fait partie des recommandations ($> 3 000$ pour l'homme, $> 1 800$ pour la femme) en faveur d'un RAC serré très probable (**tableau II**).

	Sclérose aortique	RA modéré	RA moyen	RA sévère
V_{max} Ao (m/s)	$\leq 2,5$ m/s	2,6 -2,9	3,0-4,0	$\geq 4,0$
Gradient moyen (mmHg)	-	< 20	20-40	≥ 40
Surface Ao (cm ²)	-	$> 1,5$	1,0-1,5	$< 1,0$
SAo indexée (cm ² /m ²)	-	$> 0,85$	0,60-0,85	$< 0,6$
Rapport des vitesses	-	$> 0,5$	0,25-0,50	$< 0,25$

Tableau I.

Score calcique par scanner		
RA serré probable	Hommes $\geq 2 000$	Femmes $\geq 1 200$
RA serré très probable	Hommes $\geq 3 000$	Femmes $\geq 1 600$
RA serré peu probable	Hommes $< 1 600$	Femmes < 800

Tableau II.

L'année cardiologique

Dans les récentes recommandations sur la prise en charge des valvulopathies présentées à l'ESC 2017 [2], l'échographie d'effort dans le rétrécissement aortique disparaît (augmentation du gradient moyen de plus de 20 mmHg

et apparition d'une HTAP à l'effort > 60 mmHg) mais le test d'effort garde sa place pour s'assurer du caractère réellement asymptomatique et vérifier l'absence de baisse tensionnelle ou de positivité électrique [2].

Recommandations sur l'évaluation non invasive des régurgitations valvulaires natives

Pour l'insuffisance mitrale [3], l'échographie cardiaque a un rôle clé à la fois dans

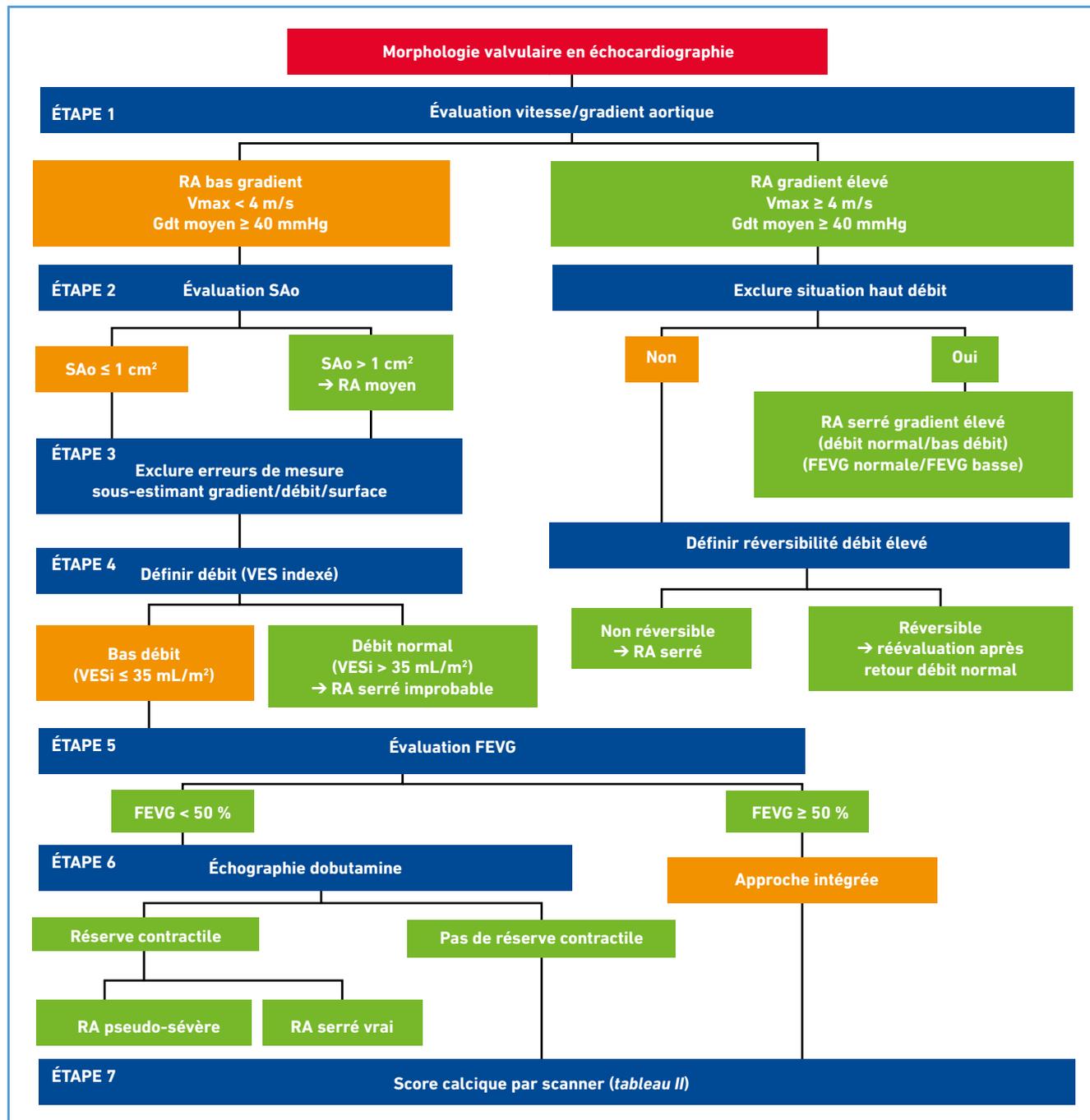


Fig. 1. D'après [1, 2].

le diagnostic positif, l'anatomie valvulaire et l'évaluation de la sévérité de la fuite (fig. 2). L'échographie 3D permet de préciser l'atteinte valvulaire (notamment en ETO), le calcul des volumes VG et VD, la mesure de la PISA, la quantification automatique du flux et du volume régurgité par flux Doppler couleur 3D.

L'IRM cardiaque est indiquée en cas de mauvaise échogénicité, de discordance entre les données 2D et Doppler ou de discordance entre la sévérité de la fuite et la clinique.

L'échographie cardiaque est aussi un examen clé pour guider l'indication chirurgicale. Chez un patient asymptomatique, une dysfonction VG (diamètre téléstolique VG ≥ 45 mm et/ou FEVG

≤ 60 %) est une indication de chirurgie mitrale de classe IB. La chirurgie mitrale doit être considérée (recommandation de classe IIa) chez des patients asymptomatiques avec FEVG préservée (diamètre téléstolique VG < 45 mm et/ou une FEVG > 60 %) et FA secondaire à une IM ou hypertension artérielle pulmonaire (PAPs au repos > 50 mmHg). Elle peut aussi être considérée chez des patients asymptomatiques (recommandation de classe IIa) avec FEVG préservée (FEVG > 60 %) et DTS VG 40-44 mm quand une plastie mitrale est probable, que le risque chirurgical est faible, que la plastie est réalisée dans un centre de référence et qu'il existe soit une éversion valvulaire, soit une dilatation de l'oreillette gauche avec un volume ≥ 60 mL/m² en rythme sinusal [3].

L'échographie d'effort a aussi disparu des recommandations dans la prise en charge de l'insuffisance mitrale, avec notamment le seuil discutable de 60 mmHg de PAPs à l'effort.

■ Strain VG

Dans l'étude NORRE (*Normal Reference Ranges for Echocardiography*), des valeurs de référence du 2D strain global longitudinal, radial et circumférentiel ont été obtenues chez 549 patients/22 centres (âge moyen $45,6 \pm 13,3$ ans, 227 hommes) selon l'âge et le sexe. Les mesures de 2D strain ont été analysées avec un software indépendant d'un constructeur. Les valeurs moyennes étaient de $-21,7 \pm 2,5$ % chez l'homme et

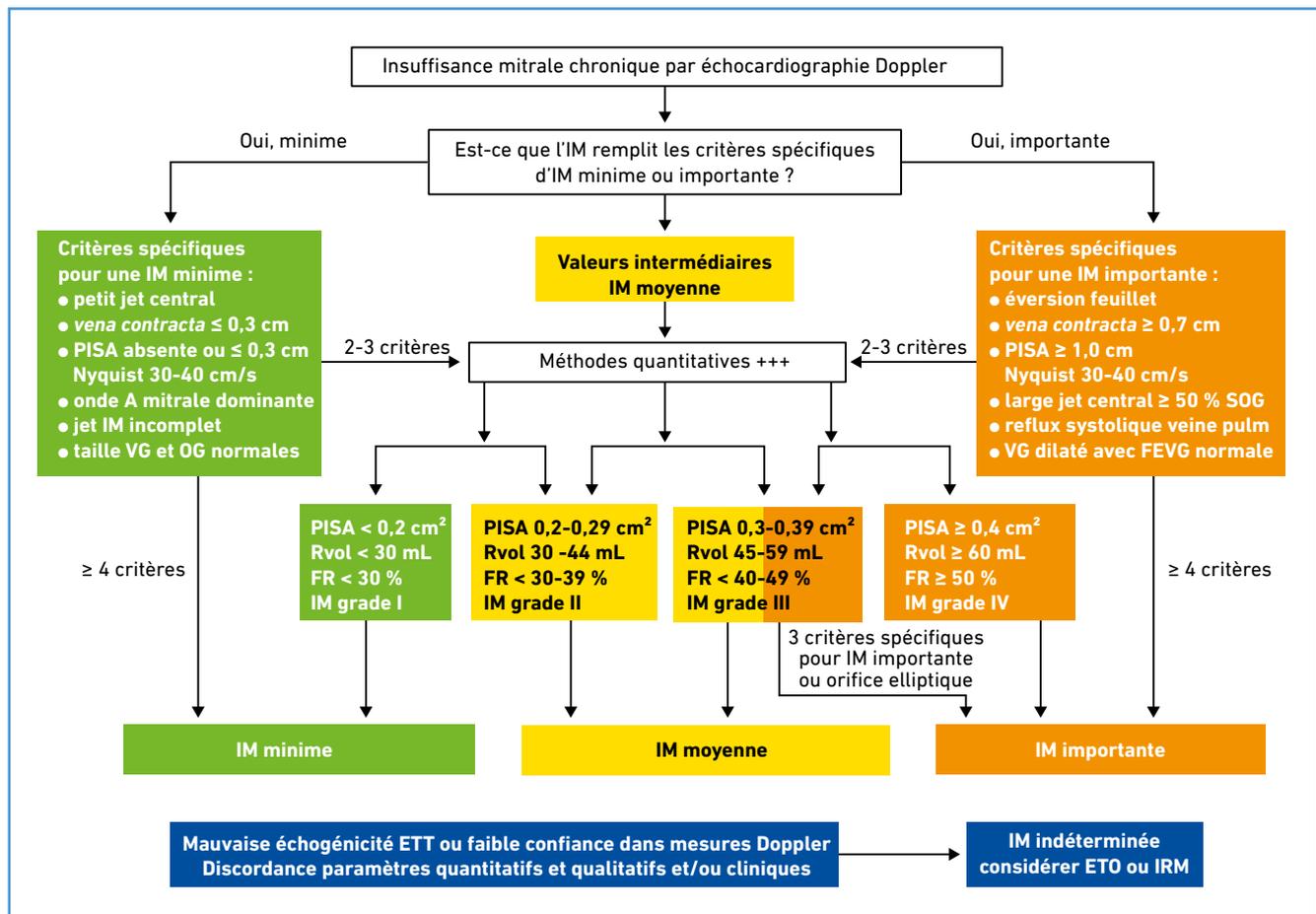


Fig. 2. D'après [3].

L'année cardiologique

-23 ± 2,7 % chez la femme pour le *strain* global longitudinal, -31,4 ± 4,6 % et -32,2 ± 4,4 % pour le *strain* circonférentiel, 36,3 ± 8 % et 38,2 ± 8,5 % pour le *strain* radial respectivement. Ces données ont montré :

- l'importance de l'âge : diminution du *strain* global longitudinal avec l'âge alors qu'il augmente pour le *strain* circonférentiel et radial ;
- l'importance du sexe : les hommes avaient un *strain* longitudinal, circonférentiel et radial plus bas ;
- l'importance du constructeur : des différences entre constructeurs ont été observées pour le *strain* circonférentiel et le *strain* radial alors qu'il n'y avait pas de différence notée pour le *strain* global longitudinal [4].

Strain VG et valvulopathies

De nouvelles études ont montré que le *strain* global longitudinal VG permettait d'identifier une dysfonction myocardique infraclinique chez des patients asymptomatiques porteurs de valvulopathie sévère.

Une étude de l'équipe de Bax [5] a évalué le 2D *strain* global longitudinal ventriculaire gauche (GLS VG) chez 688 patients (âge médian 72 ans, 61,2 % hommes) avec un rétrécissement aortique modéré (n = 130), moyen (n = 264) et sévère (n = 294). 114 patients (16,6 %) sont décédés durant l'étude avant la chirurgie. Les patients dont la FEVG était normale et le GLS VG "préservé" ≤ -14 % avaient une meilleure survie que les patients dont le GLS VG altéré était > -14 %. Il n'y avait pas de différence de survie entre les patients avec FEVG normale et un *strain* altéré (> -14 %) et les patients avec une dysfonction VG (*log-rank* p = 0,34). Le GLS VG était indépendamment associé à la mortalité toute cause en analyse multivariée (Cox) (HR 1,17 ; IC 95 % : 1,09-1,26 ; p < 0,001). Le GLS VG permettrait de stratifier le risque du RA et d'influencer le timing optimal de la chirurgie aortique (fig. 3).

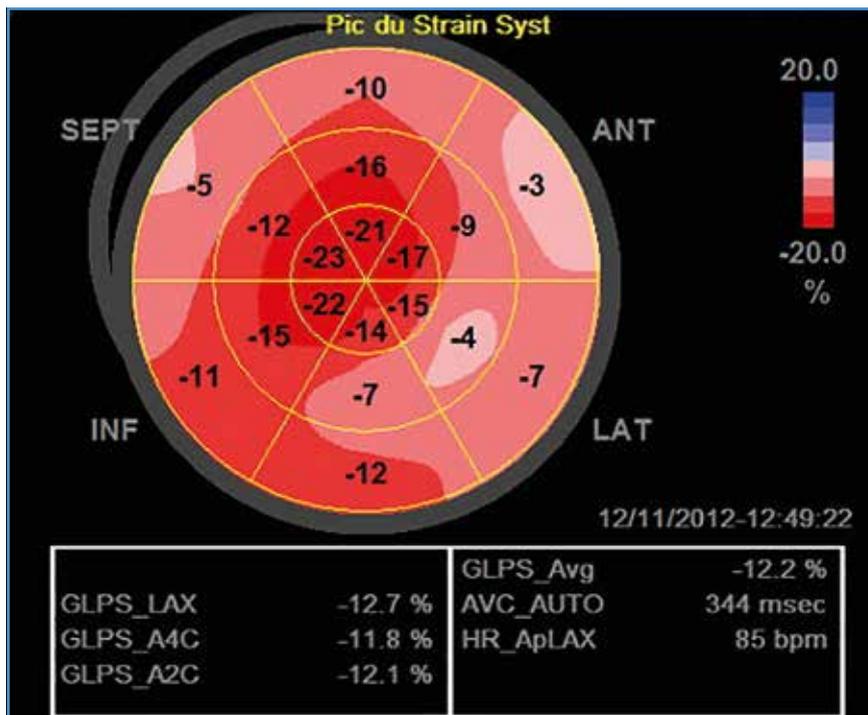


Fig. 3 : Strain VG chez un patient avec un RAC serré asymptomatique.

Dans une autre étude [6] menée chez 191 patients (63 ± 16 ans, 58 % hommes) asymptomatiques ou peu symptomatiques, porteurs de **bioprothèse aortique sténosante** et ayant eu une chirurgie redux entre 2000 et 2012, l'évaluation du *strain* global longitudinal VG (GLS VG) a apporté une valeur pronostique incrémentale aux critères prédicteurs habituels établis. À l'état basal, le score moyen STS (*Society of Thoracic Surgeons*), la FEVG, le gradient transaortique moyen et la PAPS étaient à 7 ± 6, 58 ± 6 %, 54 ± 10 mmHg et 40 ± 14 mmHg, et 50 % avaient une insuffisance aortique > 2+. Le *strain* global longitudinal (VVI, *Velocity vector imaging*) était de -14,2 % (-11,4, -17,1 %). À 4,2 ± 3 années, 41 (22 %) patients ont atteint le critère composite (2,5 % de décès et 1 % d'AVC à 30 jours postopératoires). En analyse multivariée (Cox), le GLS VG était indépendamment associé au critère composite à long terme (HR : 1,21 ; IC 95 % : 1,10-1,33 ; p < 0,01). Le GLS VG pourrait aussi aider à préciser le moment optimal de la réintervention chirurgicale et à stratifier le risque.

Enfin, dans une étude [7] menée sur 1 063 patients (53 ± 16 ans, 77 % hommes) asymptomatiques avec une insuffisance aortique ≥ 3+, un diamètre télésystolique VG indexé < 2,5 cm/m² et une FEVG préservée, le *strain* global longitudinal (VVI, réalisable dans plus de 90 % des cas, GLS à l'état basal -19,5 ± 0,2 %) était associé à la mortalité à long terme avec une valeur pronostique additionnelle par rapport aux autres critères établis (score moyen STS, PAPs et diamètre télésystolique indexé). Une chirurgie valvulaire aortique a été réalisée chez 671 patients (63 %) ; à 6,8 ± 3,0 ans, 146 patients (14 %) sont décédés. En analyse multivariée (Cox), le GLS VG (HR : 1,11), le score STS (HR : 1,51), le diamètre télésystolique indexé (HR : 0,50), la PAPS (HR : 1,33) et la chirurgie valvulaire aortique (HR : 0,35) étaient associés à la mortalité à long terme (tous p < 0,001). Le risque de décès à 5 ans augmentait significativement avec un GLS < -19 %. Les patients avec un GLS < -19,5 % avaient une survie plus courte, principalement

les patients non opérés. Cependant, une chirurgie valvulaire aortique précoce était associée à une amélioration significative de la survie indépendamment du GLS VG à l'état basal et/ou des dimensions VG.

Dans les recommandations publiées récemment sur la prise en charge des valvulopathies [2], il est rappelé que **les mesures de *strain* global longitudinal dans le RAC serré asymptomatique permettent de détecter une dysfonction VG infraclinique quand la FEVG est normale et de prédire le pronostic** même si d'autres études sont nécessaires pour confirmer sa valeur pronostique. Les limites rappelées de l'utilisation clinique du GLS sont les différences de valeurs de *strain* entre les divers constructeurs et son caractère postcharge-dépendant. Le rôle du GLS VG chez les patients avec RAC serré asymptomatiques pour la détection de la dysfonction myocardique précoce – et comme paramètre permettant d'améliorer le *timing* optimal de l'intervention – reste insuffisamment défini. Cependant, son utilisation comme information additionnelle dans une approche multiparamétrique peut aider chez certains patients sélectionnés.

■ Strain de l'oreillette gauche

Une méta-analyse [8] s'est intéressée aux **valeurs normales de *strain* de l'oreillette gauche** à partir de 40 études (2 542 sujets sains). La méta-analyse a montré une valeur de référence normale pour le ***strain* réservoir de 39 %** (IC 95 % ; 38 %-41 %, à partir de 40 articles), pour le ***strain* conduit de 23 %** (IC 95 % ; 21 %-25 %, à partir de 14 articles) et pour le ***strain* contractile de 17 %** (IC 95 % ; 16 %-19 %, à partir de 18 articles). La fréquence cardiaque ($p = 0,02$), la surface corporelle ($p = 0,003$) et la taille de l'échantillon ont été identifiées comme des facteurs contribuant à l'hétérogénéité du *strain* de l'oreillette gauche. Une étude prospective [9] a montré que

l'altération du *strain* longitudinal global auriculaire gauche pouvait identifier les patients à haut risque de récurrence de FA au décours d'une procédure d'ablation tant dans la FA paroxystique que dans la FA persistante. Après ablation chez 115 patients consécutifs en fibrillation atriale (62 persistantes, 53 paroxystiques), 22 patients (35,5 %) ont présenté une récurrence de fibrillation atriale dans le groupe FA persistante et 15 patients (28,3 %) dans le groupe FA paroxystique (suivi de 12 mois). Les patients en récurrence de FA avaient une altération du *strain* longitudinal global auriculaire gauche comparativement aux patients sans récurrence de FA (courbes ROC 0,94 pour la FA paroxystique et 0,86 pour la FA persistante). L'analyse multivariée (Cox) a montré que le *strain* longitudinal global auriculaire gauche était un prédicteur indépendant de la récurrence dans le groupe FA paroxystique (HR : 0,79 ; IC 95 % : 0,67-0,96 ; $p = 0,01$) et dans le groupe FA persistante (HR : 0,81 ; IC 95 % : 0,71-0,93 ; $p = 0,004$).

■ Strain VD

Le 2D strain VD peut être utilisé comme marqueur objectif de la dysfonction ventriculaire droite. Une étude a mesuré les valeurs de 2D strain VD à partir de l'étude NORMAL (Normal echocardiographic dimensions and functions in Korean population, 1 003 sujets sains [23 hôpitaux universitaires coréens]) [10]. Le strain VD a été analysé chez 493 sujets (261 femmes, âge moyen 47 ± 15 ans). Les fonctions systoliques VG et VD étaient normales. La surface de raccourcissement VD était de 48 ± 6 % et le TAPSE de 23 ± 3 mm. Le pic systolique de strain global longitudinal VD (RVGLS total) était de $-21,5 \pm 3,2$ %. Les femmes avaient un RVGLS total absolu plus élevé que les hommes ($-22,3 \pm 3,3$ vs $-20,7 \pm 2,9$ % ; $p < 0,001$) de même que les femmes jeunes (< 50 ans) ($p < 0,001$). Le RVGLS total chez les femmes augmente graduellement selon l'âge, ce qui n'est pas retrouvé chez les hommes, les hommes jeunes ayant la même valeur

de RVGLS total que les hommes âgés de plus de 50 ans (âge ≥ 50 ans ; $-20,5 \pm 2,8$ vs $-20,9 \pm 3,1$ % ; $p = 0,224$).

■ Pressions de remplissage VG

Une étude multicentrique européenne [11] a montré que les recommandations 2016 d'évaluation non invasive des pressions de remplissage VG étaient fiables et utiles, supérieures à celles de 2009 dans l'estimation de la pression télédiastolique VG mesurée de façon invasive.

Une étude simultanée des pressions de remplissage VG (PRVG) en échographie cardiaque (E/A, E/e', volume de l'oreillette gauche, vitesse maximale de l'insuffisance tricuspide) et une mesure invasive de la pression télédiastolique VG (LVEDP) ont été réalisées chez 159 patients dans 9 centres EACVI. 25 % des patients avaient une FEVG < 50 %, 64 % étaient en classe NYHA $> II$ et 53 % avaient une maladie coronaire ; 40 % des patients avaient une LVEDP ≥ 15 mmHg. En utilisant les recommandations 2016, 65 % des patients avec des PRVG normales en échographie cardiaque avaient une LVEDP normale, tandis que 79 % des patients avec des PRVG élevées avaient une LVEDP élevée. En utilisant les recommandations 2009, 68 % des patients avec des PRVG normales en échographie cardiaque avaient une LVEDP normale, tandis que 55 % des patients avec des PRVG élevées avaient une LVEDP élevée. Les recommandations 2016 (sensibilité 75 %, spécificité 74 %, valeur prédictive positive 39 %, valeur prédictive négative 93 %, AUC 0,78) identifiaient mieux les patients avec une LVEDP élevée (≥ 15 mmHg) en comparaison avec les recommandations 2009 (sensibilité 43 %, spécificité 75 %, valeur prédictive positive 49 %, valeur prédictive négative 71 %, AUC 0,68).

Il faut aussi noter en 2017 des recommandations européennes et américaines sur l'échocardiographie 3D dans les cardiopathies congénitales [12].

L'année cardiologique

BIBLIOGRAPHIE

1. BAUMGARTNER H, HUNG J, BERMEJO J *et al.* Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2017;30:372-392.
2. BAUMGARTNER H, FALK V, BAX JJ *et al.* 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*, 2017;38:2739-2791.
3. ZOGHBI WA, ADAMS D, BONOW RO *et al.* Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation. A report from the American Society of Echocardiography developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr*, 2017;30:303-371.
4. SUGIMOTO T, DULGHERU R, BERNARD A *et al.* Echocardiographic reference ranges for normal left ventricular 2D strain: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2017;18:833-840.
5. NG ACT, PRIHADI EA, ANTONI ML *et al.* Left ventricular global longitudinal strain is predictive of all-cause mortality independent of aortic stenosis severity and ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2017. doi: 10.1093/ehjci/jex189. [Epub ahead of print]
6. NAJI P, SHAH S, SVENSSON LG *et al.* Incremental prognostic Use of Left Ventricular Global Longitudinal Strain in asymptomatic/Minimally Symptomatic Patients With Severe Bioprosthetic Aortic Stenosis Undergoing Redo Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2017;10. pii: e005942.
7. ALASHI A, MENTIAS A, ABDALLAH A *et al.* Incremental Prognostic Utility of Left Ventricular Global Longitudinal Strain in Asymptomatic Patients With Significant Chronic Aortic Regurgitation and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2017. pii: S1936-878X(17)30391-1.
8. PATHAN F, D'ELIA N, NOLAN MT *et al.* Normal Ranges of Left Atrial Strain by Speckle-Tracking Echocardiography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr*, 2017;30:59-70.e8.
9. MA XX, ZHANG YL, HU B *et al.* The usefulness of global left atrial strain for predicting atrial fibrillation recurrence after catheter ablation in patients with persistent and paroxysmal atrial fibrillation. *Arch Cardiovasc Dis*, 2017;110:447-455.
10. PARK JH, CHOI JO, PARK SW *et al.* Normal references of right ventricular strain values by two dimensional strain echocardiography according to the age and gender. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2017 Jul 27. doi: 10.1007/s10554-017-1217-9. [Epub ahead of print]
11. LANCELLOTTI P, GALDERISI M, EDVARDSEN T *et al.* Echo-Doppler estimation of left ventricular filling pressure: results of the multicentre EACVI Euro-Filling study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2017;18:961-968.
12. SIMPSON J, LOPEZ L, ACAR P *et al.* Three-dimensional Echocardiography in Congenital Heart Disease: An Expert Consensus Document from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2017;30:1-27.

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

Le nouveau portail de Performances Médicales

| www.performances-medicales.com |

performances
médicales

QUI SOMMES-NOUS NOS REVUES NOS ÉDITIONS SPÉCIALES NOS CONGRÈS

Médicaments qui peuvent causer ou exacerber une insuffisance cardiaque

Par F. Delahaye

RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES | RECOMMANDATIONS ACC/AHA

NOS REVUES

réalités n° 327 CARDIOLOGIQUES	réalités n° 218 PÉDIATRIQUES	réalités n° 243 OPHTALMOLOGIQUES	réalités n° 20 OPHTALMOLOGIQUES
ACCÉDER AU SITE	ACCÉDER AU SITE	ACCÉDER AU SITE	ACCÉDER AU SITE
S'ABONNER À LA VERSION PAPIER	S'ABONNER À LA VERSION PAPIER	S'ABONNER À LA VERSION PAPIER	S'ABONNER À LA VERSION PAPIER
réalités n° 186 GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE	réalités n° 262 DERMATOLOGIE-OPHTALMOLOGIQUES	réalités n° 388 DERMATOLOGIE-OPHTALMOLOGIQUES	réalités n° 18 OPHTALMOLOGIQUES
ACCÉDER AU SITE	ACCÉDER AU SITE	ACCÉDER AU SITE	ACCÉDER AU SITE
S'ABONNER À LA VERSION PAPIER	S'ABONNER À LA VERSION PAPIER	S'ABONNER À LA VERSION PAPIER	S'ABONNER À LA VERSION PAPIER

NOS CONGRÈS

JOURNÉES INTERACTIVES DE FORMATION DE RÉALITÉS OPHTALMOLOGIQUES	JOURNÉES INTERACTIVES DE RÉALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE	JOURNÉES INTERACTIVES DE RÉALITÉS PÉDIATRIQUES
EN SAVOIR PLUS	EN SAVOIR PLUS	EN SAVOIR PLUS

| Un accès à tous nos sites de spécialités à partir d'une seule et même inscription. |

Une Confiance Fondée sur les Preuves Cliniques^{1,2,3} et l'Expérience en Pratique Quotidienne

2011^{*}

Etude de phase III,
randomisée,
double aveugle,
double placebo

ROCKET AF  ¹

14 264 Patients
CHADS₂ moyen : 3,5

2015^{**}

1^{ère} étude
observationnelle,
prospective,
internationale
avec un AOD

XANTUS ²

6 784 Patients
CHADS₂ moyen : 2,0

2016^{***}

1^{ère} étude de phase IIIb
avec un AOD chez des
patients en FANV bénéficiant
d'une angioplastie
avec pose de stent

PIONEER  ³
AF-PCI

2 124 Patients

Plus de 31 Millions de patients traités dans le monde⁴

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

Compte tenu de l'absence d'antidote et en l'absence de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante, la prescription de Xarelto[®], dans cette indication est préconisée en 2^{ème} intention, à savoir dans les cas suivants : - chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ; - chez les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR. (Avis Commission Transparence - Décembre 2014)

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

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



^{*} Date d'obtention de l'AMM 09/12/2011. ^{**} 1^{ère} étude de sécurité post-autorisation (PASS) dont les résultats ont été publiés le 02 Septembre 2015. ^{***} 1^{ère} étude de ce type portant sur un AOD dont les résultats ont été publiés le 14 Novembre 2016. [▲] RCP : Résumé des caractéristiques du produit. ¹ ROCKET-AF : Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in non-valvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(10):883-91-Etude retenue lors de l'évaluation du dossier d'AMM et du dossier de transparence. ² Camm J. et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. Eur Heart J. 2016 Apr 7; 37(14): 1145-1153. Etude retenue lors de l'évaluation du dossier d'AMM et du dossier de transparence. ³ Gibson et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. N Engl J Med 2016; 375:2423-2434. Etude retenue lors de l'évaluation du dossier d'AMM. ⁴ Quintiles IMS Health MIDAS, Database: Quarterly Sales Q1 2017.

