

réalités

n° 333

CARDIOLOGIQUES

Le dossier : Orages rythmiques

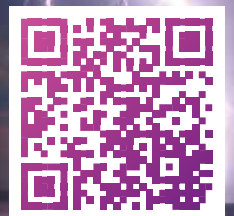
Le billet du mois de F. Diévert

Prévention secondaire des récurrences d'embolie pulmonaire

Quel traitement antidiabétique pendant et après un SCA ?

Syndrome d'apnées du sommeil et réadaptation cardiaque

L'OCT dans le syndrome coronaire aigu du sujet jeune





Entresto™

sacubitril/valsartan

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



Agit sur
le cœur
Agit sur
la vie

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

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

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

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

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

■ Billet du mois

L'inflammation : cible thérapeutique de la maladie athérothrombotique ?

“Mieux vaut petit feu qui chauffe que grand feu qui brûle.”

~ Proverbe écossais.



F. DIÉVERT
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Bien que la réponse inflammatoire soit en général bénéfique, car elle protège contre les infections et permet la réparation de tissus lésés par une blessure, de nombreuses données indiquent que l'inflammation est une des voies physiopathologiques du développement de la maladie athérothrombotique. Ce qui pourrait contribuer à différencier un effet bénéfique d'un effet nocif de l'inflammation semble être une réponse inflammatoire excessive ou une réponse inflammatoire chronique.

Des données expérimentales concordantes et des études épidémiologiques, notamment avec des biomarqueurs de l'inflammation, indiquent ainsi qu'une inflammation chronique ou excessive jouerait un rôle important dans le développement de plusieurs maladies multifactorielles parmi lesquelles le diabète de type 2, l'athérosclérose (*JACC*, 2017;70:2 278-2 289), le cancer et la maladie d'Alzheimer. Un article récent (*Associated Risk of Malignancy in Patients with Cardiovascular Disease : Evidence and Possible Mechanism. Am J Med*, 2017;130:780-785) souligne d'ailleurs les liens épidémiologiques et physiopathologiques entre maladie athéroscléreuse et cancer et indique que l'inflammation pourrait en être une voie physiopathologique commune.

Toutefois, jusqu'à septembre 2017 et aux résultats de l'étude CANTOS, le rôle causal de l'inflammation dans la maladie athérothrombotique manquait de support, faute d'une démonstration qu'un traitement dirigé contre l'inflammation puisse modifier le cours évolutif de l'athérosclérose.

Cet article se propose de rapporter les résultats principaux de l'étude CANTOS, tels que présentés lors des sessions scientifiques de la Société européenne de cardiologie et publiés simultanément dans le *NEJM*, en reprenant de plus ceux de deux analyses complémentaires de ce travail : une première concernant l'incidence des cancers, une seconde concernant l'évolution de la hsCRP sous traitement (étude parue dans le

Billet du mois

Lancet en novembre 2017). Ces travaux seront situés dans leur contexte, seront soumis à une analyse critique et il sera indiqué ce que peuvent potentiellement en être les implications pratiques.

■ Avant l'étude CANTOS

1. L'hypothèse inflammatoire de la maladie athéromatose

Des travaux expérimentaux ont conduit à conclure que *“l'athérosclérose est une maladie inflammatoire chronique des gros vaisseaux”* car le processus de formation de la plaque fait intervenir plusieurs acteurs pathogènes de l'inflammation. Parmi ces facteurs, il y a des inducteurs de la réaction inflammatoire (toxiques pathogènes dont potentiellement des bactéries ou virus), des monocytes/macrophages, des lymphocytes T CD4+, des médiateurs de l'inflammation (diverses interleukines telles IL1, IL2, IL8 et IL12, l'interféron gamma, la *monocyte chemottractant protein* ou MCP-1 et le *monocyte-colony-stimulating factor* ou M-CSF). De même, les cristaux de cholestérol induisent une inflammation artérielle et une déstabilisation des plaques d'athérome (cf. *Eur Heart J*, 2016;37:1959-1967).

Ce modèle a ainsi fourni plusieurs cibles thérapeutiques potentielles (agents pathogènes, médiateurs ou cellules de l'inflammation) et l'effet de traitements spécifiques à quelques-unes de ces cibles a été évalué dans des essais thérapeutiques.

2. Les évaluations thérapeutiques cliniques

● La voie infectieuse

Il a été constaté que des infections chroniques par certaines bactéries ou certains virus sont corrélés à la survenue d'événements cardiovasculaires (CV), notamment la présence d'une infection et/ou d'une séquelle d'infection à *Chlamydiae*

pneumoniae. Le mécanisme à l'origine des effets délétères pourrait être direct ou indirect, médié par une inflammation chronique en réponse à l'infection. Dès lors, plusieurs essais thérapeutiques contrôlés ont évalué l'effet de divers antibiotiques pour prévenir les événements CV majeurs : les études CLARIFY, ACADEMIC, ROXIS, WIZARD, AZACS, ANTIBIO, ACES, PROVE-IT, ISAR-3, STAMINA et ANTIBIOS ayant enrôlé plus de 20 000 patients au total.

Ces essais ont été globalement des échecs comme en rend compte une méta-analyse parue en 2005 comparant les groupes ayant reçu des antibiotiques et ceux n'en ayant pas reçu : pas de diminution de la mortalité totale (OR : 1,02 ; IC 95 % : 0,89-1,16), des infarctus du myocarde (OR : 0,92 ; IC 95 % : 0,81-1,04) ou du critère combiné infarctus du myocarde (IDM) et angor instable (OR : 0,91 ; IC 95 % : 0,76-1,07). Cette voie thérapeutique n'est cependant pas complètement fermée car ces échecs ont conduit à plusieurs réflexions qui supposent que les patients enrôlés soient mieux ciblés quant à l'existence d'une infection chronique par un germe plutôt qu'un autre et que les antibiotiques soient mieux adaptés aux germes ciblés. Toutefois, les études cliniques d'envergure dans cette voie sont en attente.

● Quatre molécules ayant des effets anti-inflammatoires

Quatre molécules ayant des propriétés anti-inflammatoires ont été évaluées dans des essais de forte puissance qui ont été des échecs faisant que leur nom ne sera pas mémorisé en pratique (le succinobucol, le varespladib, le darapladib et le losmapimod). Les résultats principaux de ces évaluations sont rappelés dans les lignes qui suivent.

>>> **Le succinobucol** (AGI-1067) est une molécule ayant à la fois des propriétés anti-inflammatoires (dont le mécanisme exact ne semble pas parfaitement précisé), antioxydantes et antiagrégantes

plaquettaires. Il a été évalué en double aveugle contre placebo dans l'étude ARISE, chez 6 144 patients en post-IDM (*Lancet*, 2008 ; 9626:1 761-1 768). Au terme de l'essai, il n'y a eu aucune différence entre les groupes comparés concernant l'incidence des événements du critère primaire (décès CV, arrêts cardiaques ressuscités, IDM, AVC, angor instable ou revascularisation coronaire) : 530 événements dans le groupe succinobucol et 529 dans le groupe placebo (HR : 1,00 ; IC 95 % : 0,89-1,13 ; p = 0,96). Il y a eu toutefois moins d'événements du critère secondaire (décès CV, arrêts cardiaques, IDM et AVC) et moins d'apparition de nouveaux diabètes dans le groupe sous succinobucol mais, dans ce groupe, il y a eu plus d'apparition de fibrillation atriale, légèrement plus d'hémorragies, une augmentation du LDL cholestérol et de la pression artérielle systolique.

>>> **Le darapladib** est un inhibiteur sélectif de l'enzyme Lp-PLA2 (*Lipoprotein-associated phospholipase A2*) impliquée via la voie inflammatoire dans l'athérogénèse. Il a été évalué contre placebo dans l'étude SOLID-TIMI 52 chez 13 026 patients en post-syndrôme coronaire aigu (*JAMA*, 2014;312:1 006-1 015). Au terme d'un suivi moyen de 2,5 ans, il n'y a pas eu de différence dans l'incidence des événements du critère primaire (décès, IDM, revascularisation coronaire) entre les groupes comparés : 903 événements sous darapladib et 910 sous placebo (HR : 1,00 ; IC 95 % : 0,91-1,09 ; p = 0,93).

Ce résultat a été rassurant par rapport à celui de l'étude VISTA (*JAMA*, 2013. doi : 10.1001/jama.2013.282836) parue l'année précédente et ayant évalué contre placebo, le **varespladib** chez 5 145 patients venant d'avoir un syndrome coronaire aigu et ayant semé le trouble : l'étude avait en effet été arrêtée prématurément pour futilité (pas de différence dans l'incidence des événements CV majeurs du critère primaire au terme de la survenue de 212 événements ; HR : 1,25 ; IC 95 % : 0,97-1,61 ; p = 0,08) et

ILS COMPTENT
POUR MOI...

... JE COMPTE SUR LUI.

Nouveau

Cosimpriel®

Fumarate de

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

arginine

1 prise par
jour



COSIMPREL® est indiqué en substitution dans le traitement de l'**hypertension artérielle** et/ou de la **maladie coronaire stable** (chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation), chez les patients adultes déjà contrôlés par 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 COSIMPREL®, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur le site : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Billet du mois

possible effet nocif du traitement traduit par une augmentation du risque d'IDM (3,4 % vs 2,2 % ; HR : 1,66 ; IC 95 % : 1,16-2,39 ; $p = 0,005$).

>>> Le losmapimod est un inhibiteur de la p38 MAPK (*Mitogen-activated protein kinase*) dont il a été prouvé qu'elle est un promoteur de l'inflammation impliqué dans l'athérogénèse et la déstabilisation de plaques d'athérome. Le losmapimod a été évalué contre placebo dans l'étude LATITUDE-TIMI 60 chez 3 503 patients en post-IDM (*JAMA*, 2016;315:1591-1599). Cet essai était une étude exploratoire afin de juger s'il devait être complété par un essai de grande taille devant inclure 22 000 patients. Au terme d'un suivi de 24 semaines, il n'y a pas eu de différence d'incidence des événements du critère primaire (décès CV, IDM, angor récidivant justifiant une revascularisation coronaire en urgence) : un événement étant survenu chez 123 patients du groupe placebo (7,0 %) et chez 139 patients du groupe sous losmapimod (8,1 % ; HR : 1,16 ; IC 95 % : 0,91-1,47 ; $p = 0,24$), le développement clinique de cette molécule a donc été interrompu.

● La colchicine et les corticoïdes

>>> La colchicine a été évaluée dans plusieurs essais thérapeutiques de faible puissance justifiant la conduite d'une méta-analyse, parue en 2016 (*Cochrane Database Syst Rev*, 2016;1:CD011047). Ce travail a recensé 39 essais thérapeutiques contrôlés ayant enrôlé un total de 4 992 patients (dont 1 230 à haut risque CV). La conclusion de ce travail est que, sous colchicine, par rapport au placebo, il n'y a pas de réduction de la mortalité totale (RR : 0,94 ; IC 95 % : 0,82-1,09 ; $p = 0,43$), pas de réduction de la mortalité CV (RR : 0,34 ; IC 95 % : 0,09-1,21 ; $p = 0,10$), mais un moindre risque d'IDM (RR : 0,20 ; IC 95 % : 0,07-0,57 ; $p = 0,003$) et une augmentation du risque d'effets intestinaux indésirables (RR : 1,83 ; IC 95 % : 1,03-3,26 ; $p = 0,04$). Ces résultats encourageants ont incité à conduire un essai thérapeutique de forte puissance (l'étude COLCOT).

>>> Les données disponibles avec les corticoïdes sont faibles, éparses et non concluantes. En cardiologie, malgré un essai de faible taille réalisé chez des patients ayant un syndrome coronaire aigu et n'ayant mis en évidence aucun bénéfice clinique, les données sont quasi inexistantes. Pour juger de l'effet potentiel de cette classe thérapeutique sur le risque CV, il faut donc le plus souvent aller chercher des éléments en dehors du domaine spécifique de la cardiologie. Ainsi, dans une étude de registre chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde, il est indiqué que chez les patients ayant reçu des corticoïdes pendant 2 ans, par rapport à ceux n'en ayant pas reçu, le risque d'IDM n'est pas modifié, le risque d'AVC est augmenté et il y a une tendance à l'augmentation de mortalité.

Dans une méta-analyse parue en 2010 (*Eur Respir J*, 2010;35:1 003-1 021), ayant comparé des corticoïdes inhalés au placebo chez des patients ayant une bronchopathie chronique, il n'y a pas d'effet des corticoïdes sur le risque d'IDM (RR : 0,95 ; IC 95 % : 0,73-1,23) ou de décès CV (RR : 1,02 ; IC 95 % : 0,81-1,27). Ce résultat a été confirmé par la publication en 2017 des résultats de l'étude SUMMIT ayant randomisé 16 485 patients ayant une bronchite chronique à haut risque CV pour recevoir soit des corticoïdes inhalés, soit du placebo : dans cette étude, il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes concernant les événements CV majeurs (décès CV, IDM, AVC, angor instable ou AIT : HR : 0,93 ; IC 95 % : 0,75-1,14).

Enfin, une revue de la littérature parue en 2017 concernant le traitement corticoïde au long cours (*Clin Ther*, 2017 ; 39 : 2 216-2 229) rend compte des éléments principaux suivants :

- la littérature exploitable sur le traitement corticoïde au long cours est peu nombreuse (32 articles) et concerne à 75 % les maladies auto-immunes et respiratoires ;
- les effets CV principaux des corticoïdes au long cours semblent plus être

des effets indésirables que bénéfiques (hypertension artérielle et diabète notamment).

● Le canakinumab, un anticorps monoclonal

Enfin, dernière molécule à avoir été évaluée, et ce, dans l'étude CANTOS, **le canakinumab** est un anticorps monoclonal qui bloque l'action de l'interleukine 1 (IL1) et a donc des propriétés anti-inflammatoires. À ce titre, et après des études d'évaluation, il est disponible en clinique dans des indications très spécifiques et essentiellement de rares maladies inflammatoires : patients de plus de 4 ans atteints de syndromes périodiques associés à la cryopyrine ou CAPS, arthrite juvénile idiopathique systémique active chez l'enfant mais aussi dans le traitement symptomatique des patients adultes ayant des crises fréquentes d'arthrite goutteuse, c'est-à-dire au moins 3 crises au cours des 12 mois précédents, chez qui les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et la colchicine sont contre-indiqués, mal tolérés ou n'entraînent pas de réponse suffisante et chez qui des cures répétées de corticoïdes ne sont pas appropriées. Dans ces indications, le prix de l'injection est actuellement en France de 11 360,89 €.

■ L'étude CANTOS

1. Méthode

L'étude CANTOS a été un essai thérapeutique, conduit en double aveugle contre placebo chez des patients ayant une maladie coronaire stable, définie par un antécédent d'IDM de plus d'un mois et ayant une élévation de la hsCRP (≥ 2 mg/L).

Les patients ont été randomisés pour recevoir tous les 3 mois en injection sous-cutanée du canakinumab (à 50, 150 ou 300 mg) ou son équivalent placebo.

L'étude devait durer jusqu'à ce que soient survenus au moins 1 400 événements du critère primaire (décès CV, IDM non fatals ou AVC non fatals). Il évaluait une hypothèse de supériorité et, prenant en compte les multiples comparaisons et ajustements, devait atteindre une valeur de p supérieure à 0,01058 pour affirmer la supériorité de la dose de 300 mg/j et supérieure à 0,02115 pour affirmer la supériorité de chacune des deux autres doses.

Deux études complémentaires ont été menées et publiées : celle sur l'incidence des cancers, notamment bronchiques dans les groupes comparés, et celle sur la corrélation entre variation des paramètres lipidiques et inflammatoires (hsCRP) et le résultat observé.

2. Résultats

À l'inclusion et en moyenne, les 10 061 patients étaient âgés de 61,1 ans, avaient une hsCRP à 4,20 mg/L et un LDL à 0,82 g/L, 25,6 % étaient des femmes, 91,1 % recevaient une statine.

Au terme de l'essai, par rapport au placebo, il y a eu une diminution dose-dépendante de la hsCRP sous canakinumab (-26 % sous 50 mg ; -37 % sous 150 mg et -41 % sous 300 mg) sans aucune différence entre les groupes pour l'évolution des paramètres lipidiques.

Au terme du suivi médian de 3,7 ans, par rapport au placebo, il y a eu une réduction significativement supérieure des événements du critère primaire chez les patients ayant reçu la dose de 150 mg (4,50 vs 3,86 événements pour 100 patients-années [PA] respectivement ; HR : 0,85 ; IC 95 % : 0,74-0,98 ; $p = 0,021$). La réduction du taux d'événements observée dans les autres groupes n'a pas atteint les critères de la significativité (groupe 50 mg : incidence de 4,11 événements pour 100 PA ; HR : 0,93 ; IC 95 % : 0,80-1,07 ; $p = 0,30$; groupe 300 mg : incidence de 3,90 événements pour 100 PA ; HR : 0,86 ; IC 95 % : 0,75-0,99 ; $p = 0,031$).

Dans le groupe sous 150 mg, il y a eu aussi significativement moins d'événements du critère secondaire principal associant aux événements du critère primaire les hospitalisations pour angor instable justifiant une revascularisation en urgence (HR : 0,83 ; IC 95 % : 0,73-0,95 ; $p = 0,005$).

Par rapport au placebo, dans les groupes sous canakinumab, il y a eu significativement plus d'infections fatales.

Il n'y a pas eu de différence significative de mortalité totale entre les groupes canakinumab considérés dans leur ensemble et le groupe placebo (HR : 0,94 ; IC 95 % : 0,83-1,06 ; $p = 0,31$).

Les éléments principaux de l'analyse complémentaire de l'étude concernant l'incidence des cancers sont les suivants :

- les taux plasmatiques initiaux de hsCRP (médiane : 6,0 mg/L vs 4,2 mg/L ; $p < 0,0001$) et d'interleukine 6 (3,2 vs 2,6 ng/L ; $p < 0,0001$) étaient significativement plus élevés chez les patients qui ont eu un diagnostic de cancer du poumon pendant l'étude que chez ceux n'en ayant pas eu ;

- il y a eu 196 décès par cancer durant l'étude, et l'incidence des décès par cancer a été significativement moindre chez les patients ayant reçu le canakinumab toutes doses confondues que chez les patients sous placebo ($p = 0,0007$) mais n'a été significative uniquement par rapport au groupe placebo que dans le groupe ayant reçu la dose de 300 mg/j (HR : 0,49 ; IC 95 % : 0,31-0,75 ; $p = 0,0009$) ;

- il y a eu 129 diagnostics de cancer bronchique durant l'étude et, par rapport au placebo, leur incidence a été plus faible chez les patients ayant reçu la dose de 150 mg de canakinumab (HR : 0,61 ; IC 95 % : 0,39-0,9 ; $p = 0,034$) et chez ceux ayant reçu la dose de 300 mg (HR : 0,33 ; IC 95 % : 0,18-0,59 ; $p < 0,0001$; $p < 0,0001$ pour la tendance entre les groupes) ;

- la mortalité par cancer bronchique a été significativement plus faible chez les

patients ayant reçu la dose de 300 mg de canakinumab (HR : 0,23 ; IC 95 % : 0,10-0,54 ; $p = 0,0002$) et chez l'ensemble des patients ayant reçu le canakinumab considéré comme un seul groupe que chez les patients ayant reçu le placebo ($p = 0,0002$ pour la tendance entre les groupes).

L'analyse complémentaire de l'étude concernant la corrélation entre l'évolution de certains biomarqueurs et l'incidence des événements ou l'effet thérapeutique a montré que :

- l'effet clinique du canakinumab est homogène dans l'ensemble des sous-groupes évalués, notamment que la hsCRP initiale soit comprise en 2 et 4 mg/L ou soit supérieure à 4 mg/L ;

- la réduction des événements CV a été plus importante chez les patients dont la hsCRP a été inférieure à 2 mg/L sous traitement que chez ceux chez qui elle est restée supérieure à 2 mg/L, patients chez lesquels l'incidence des événements CV n'a pas été différente de celle des patients sous placebo ;

- plus la hsCRP sous traitement a été basse, moins il y a eu d'événements CV et moins il y a eu de diagnostics de cancer bronchique.

Après l'étude CANTOS : agir ou attendre ?

1. Les conclusions de l'étude CANTOS et leurs limites

Ainsi, si l'on s'en tient aux conclusions des auteurs de l'étude :

- le canakinumab, en diminuant l'activité de l'interleukine 1 chez des patients ayant un antécédent semi-récemment d'IDM et une hsCRP supérieure ou égale à 2 mg/L, réduit le risque d'événements CV majeurs, démontrant la pertinence d'une action ciblée sur l'inflammation pour réduire le risque CV ;

- cette même voie thérapeutique permet aussi de réduire l'incidence des cancers du poumon et la mortalité par cancer, le cancer étant une maladie pouvant être la conséquence d'une inflammation chronique ;

I Billet du mois

– l'effet clinique est d'autant plus important que la réduction de la hsCRP a été importante.

Ces conclusions sont-elles recevables telles quelles ? Oui, mais avec de telles limites que chacune des données présentées telles quelles justifiera d'être confirmée par des essais thérapeutiques spécifiques.

Ainsi, le problème principal de cette étude est d'avoir évalué trois doses d'un même traitement contre placebo et, concernant les cancers, d'avoir évalué de multiples sous-critères. Cela pose un problème de puissance pour chacun des résultats annoncés.

Dans l'étude principale, même en tenant compte de l'ajustement de la valeur de p aux multiples comparaisons, l'ampleur de l'effet clinique est faible, n'est significatif que dans un des trois groupes évalués (et pas dans celui ayant reçu la plus forte dose et donc ayant eu la plus importante diminution de la hsCRP) et après ajustement des caractéristiques de base. Si l'on peut admettre un tel résultat comme valide, force est de reconnaître qu'il reste fragile et justifierait d'être confirmé par un essai spécifique de plus grande ampleur évaluant par exemple uniquement la seule dose jugée bénéfique contre placebo. Un tel essai paraît d'autant plus justifié que le résultat sur le critère principal, et dans un seul groupe, étant de faible ampleur, la mortalité totale n'étant pas réduite alors que la mortalité par infection est augmentée, il conviendrait de disposer de meilleures données pour juger de l'effet clinique global d'un traitement dont le prix est actuellement encore très élevé.

Concernant l'effet potentiel sur les cancers, le résultat mis en évidence doit être considéré comme potentiellement indicatif d'un effet et hautement spéculatif, même s'il peut potentiellement être étayé par des arguments physiopathologiques, dont on ne connaît que trop la fragilité. Pourquoi ? Parce qu'il s'agit d'une ana-

lyse complémentaire, multicritère et que n'ont été mis en avant, comme souvent, que les résultats favorables et qui ont d'autant plus de probabilité d'être significatifs qu'ils concernent un faible, voire le plus faible nombre d'événements parmi les critères complémentaires analysés. Ainsi, l'effet favorable mis en avant a concerné les cancers bronchiques (129 événements ; $p < 0,0001$) alors que, si l'ensemble des cancers non bronchiques est pris en compte, leur nombre est beaucoup plus élevé (556 événements) sans qu'il y ait de différence significative dans leur incidence entre les groupes comparés ($p = 0,54$). Il y a eu 662 cancers découverts pendant l'étude et les cancers bronchiques représentaient donc 19,5 % des cancers découverts. De ce fait, pourquoi le traitement aurait-il un effet clinique spécifique sur un cancer représentant moins de 20 % des causes de cancers et par sur les autres cancers représentant 80 % des causes de cancers ?

Plus encore, si la mortalité par cancer du poumon a été significativement réduite de 49 % (HR : 0,51 ; IC 95 % : 0,33-0,80), alors que 77 événements de ce type sont survenus, la mortalité par infection a été significativement augmentée (HR non précisé) et il y a eu 101 infections fatales durant l'étude, un événement pouvant compenser l'autre et rendre neutre la balance bénéfice-risque.

Enfin, concernant la hsCRP, force est de constater que l'auteur de l'étude, Paul Ridker, utilise le même amalgame que lors d'une présentation du même type concernant l'étude JUPITER : il indique en effet qu'il y a "*une plus grande réduction du risque CV chez les patients qui ont eu la plus grande réduction de la hsCRP*". De ce fait, on pourrait s'attendre à voir une droite de régression (comme dans le cas du LDL-c) mettant en parallèle la diminution relative ou absolue de la hsCRP et la réduction relative des événements CV. Or, une nouvelle fois, l'auteur étaye son affirmation en montrant trois courbes de Kaplan-Meier : celle des patients sous placebo, celle des patients dont la hsCRP

est restée supérieure à 2 mg/L pendant l'étude et celle des patients dont la hsCRP a été inférieure sous traitement à 2 mg/L pendant l'étude. Or, comme il précise par ailleurs que l'incidence des événements est proportionnelle à la valeur de base de la hsCRP et comme les patients dont la hsCRP n'a pu atteindre moins de 2 mg/L sous traitement avaient à la base les hsCRP les plus élevées (comme il est écrit dans l'article du *Lancet*), il est normal que ce soit chez ces patients dont la hsCRP est restée la plus élevée pendant l'étude que l'incidence des événements soit restée la plus forte sous traitement. La démonstration faite ne permet donc pas de conclure qu'il y a proportionnalité entre la réduction de la hsCRP et la réduction des événements CV.

Ainsi, face à ces limites, il sera utile de confronter les résultats de l'étude CANTOS à ceux des quelques essais thérapeutiques en cours qui évaluent aussi la valeur d'un traitement dirigé spécifiquement contre l'inflammation

2. Les essais en cours

Les effets de diverses molécules ayant une action anti-inflammatoire sont en évaluation dans des essais thérapeutiques contrôlés conduits contre placebo afin de juger si elles peuvent réduire les événements CV majeurs.

>>> Les effets du **méthothrexate** à faible dose (15 à 20 mg par semaine) sont évalués dans l'étude CIRT ayant prévu d'enrôler 7 000 patients en prévention CV secondaire et qui seront suivis pendant 6 ans (résultats prévus fin 2018).

>>> Ceux de l'**hydroxychloroquine** (400 mg par jour) sont évalués dans l'étude OXI devant enrôler 2 500 patients ayant un antécédent d'IDM (résultats prévus mi-2018).

>>> Ceux de la **colchicine** sont évalués dans l'étude COLCOT devant enrôler 4 500 patients en prévention CV secondaire (résultats prévus fin 2019).

3. Implications pratiques

En montrant qu'un traitement ayant une action anti-inflammatoire supposée pure permet de réduire le risque d'événements CV majeurs, l'étude CANTOS est la première à soutenir l'hypothèse inflammatoire de la maladie athérothrombotique. Après de nombreux échecs dans cette voie, ce résultat suscite légitimement des espoirs d'améliorer encore le pronostic de cette maladie par une voie innovante.

Cependant, ce résultat est actuellement de peu de portée en pratique pour diverses raisons parmi lesquelles :

- le résultat significatif est obtenu dans une étude à trois comparaisons par rap-

port au placebo, et après ajustements multiples. Il n'est pas confirmé dans le groupe ayant la plus forte dose du traitement et donc chez ceux ayant eu l'effet le plus ample sur les paramètres inflammatoires. Le résultat de l'étude CANTOS justifie donc d'être confirmé dans une étude de plus grande fiabilité ou validité ;

- le résultat est relativement modeste en amplitude d'effet ;
- le bénéfice clinique net pourrait être obéré par une augmentation significative du risque d'infections fatales ;

- enfin, la molécule évaluée a un prix très élevé (en l'état actuel de sa mise à disposition dans certaines maladies rares).

De ce fait, il paraît souhaitable que ce résultat soit considéré comme

une preuve potentielle de concept et qu'il reste la base d'une hypothèse de recherche en attendant, pour la pratique, d'être validé par des données plus nombreuses et concordantes.

On retiendra donc que l'étude CANTOS a un résultat conceptuellement prometteur sinon majeur, sans portée pratique actuelle.

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.

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

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.



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 R.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. Loisan, Pr J. Machecourt,
Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer, Dr J.P. Monassier,
Pr J.J. Mourad, Pr G. Montalescot,
Pr A. Pavié, Pr R. Roudaut, Pr D. Sidi,
Pr M. Slama, Pr G. Slama, Pr J.L. Schlienger,
Pr G. Steg, Pr D. Thomas, Pr C. Tribouilloy,
Pr P. Valensi, Pr E. Van Belle

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr B. Brebillard-Perrot, Dr J. Chapman,
Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dacher,
Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Dr F. Diévert,
Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana,
Dr L. Fermont, Dr J.M. Foulit, Dr D. Himbert,
Pr Ph. Hoang The Dan, Pr P. Jourdain,
Dr J.M. Juliard, Dr D. Karila-Cohen,
Pr J.P. Laissy, Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart,
Dr D. Marcadet, Dr P.L. Massouire,
Pr J.L. Monin, Dr M.C. Morice, Pr A. Pathak,
Dr J.F. Paul, Dr D. Payen, Dr O. Pazioud,
Dr F. Philippe, Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant,
Dr Ph. Ritter, Pr J. Roncalli, Dr C. Scheublé,
Dr L. Taffanelli, Dr B. Vaisse, Pr B. Vergès

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: 1^{er} trimestre 2018



BILLET DU MOIS

- 3 L'inflammation: cible thérapeutique de la maladie athérothrombotique?**
F. Diévert

LE DOSSIER

Orages rythmiques

- 12 En pratique, on retiendra**
- 13 Éditorial :**
Orage n'est pas toujours désespoir
F. Extramiana
- 15 Orage rythmique :**
qu'est-ce que c'est? Qui est concerné?
E. Marijon
- 19 Orage rythmique :**
quelles prises en charge?
E. Gandjbakhch
- 23 Ablation dans l'orage rythmique :**
qui, quand, comment?
Ph. Maury, P. Mondoly, C. Delmas,
B. Monteil, A. Rollin
- 27 Et après l'orage rythmique,**
quel devenir?
F. Brigadeau

REVUES GÉNÉRALES

- 31 Prévention secondaire des récidives d'embolie pulmonaire**
F. Couturaud
- 37 Quel traitement antidiabétique pendant et après le syndrome coronaire aigu?**
B. Vergès
- 41 Syndrome d'apnées du sommeil et réadaptation cardiaque**
M.-C. Iliou
- 46 L'OCT dans le syndrome coronaire aigu du sujet jeune**
M. Quillot, T. Lhermusier

Un bulletin d'abonnement
est en page 36.

Image de couverture :
©Solepsizm/shutterstock.com

Le dossier – Orages rythmiques

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Orage rythmique : qu'est-ce que c'est ? Qui est concerné ?

- L'orage rythmique est défini comme la survenue d'au moins 3 événements rythmiques ventriculaires en moins de 24 heures, nécessitant une cardioversion/défibrillation.
- Tableau clinique le plus fréquent : un patient porteur d'un défibrillateur hospitalisé pour chocs appropriés.
- Substrat arythmogène, modification du milieu neurohormonal, hydroélectrolytique ou métabolique et, enfin, un facteur initiant (gâchette) sont nécessaires pour un mélange explosif.
- Les étiologies se superposent à celles des morts subites en général, à savoir une prédominance de cardiopathie ischémique, et moins fréquemment de cardiomyopathies et maladies électriques du cœur.

Orage rythmique : quelles prises en charge ?

- L'orage rythmique est une urgence médicale associée à une forte morbi-mortalité nécessitant une prise en charge en milieu spécialisé.
- Chez les patients appareillés d'un DAI, il faut interroger et reprogrammer la prothèse en urgence.
- Les antiarythmiques, en particulier les bêtabloquants et l'amiodarone, sont la pierre angulaire du traitement.

Ablation dans l'orage rythmique : qui, quand, comment ?

- L'ablation reste la pierre angulaire du traitement de l'orage rythmique après l'échec des traitements médicamenteux antiarythmiques.
- Elle doit être réalisée sans délai par des équipes entraînées.
- Elle améliore le pronostic à long terme.

Et après l'orage rythmique, quel devenir ?

- La délivrance de chocs par le défibrillateur, en particulier au cours d'un orage rythmique, est un élément pronostique défavorable puissant.
- La situation clinique dans laquelle l'ablation donne les meilleurs résultats est celle du patient victime d'un orage rythmique sans choc cardiogénique associé.
- La question de l'indication d'un traitement antiarythmique préalable à l'ablation est encore irrésolue.
- Chez les patients en situation hémodynamique instable, le pronostic reste très sombre et impose une discussion multidisciplinaire en amont de la procédure d'ablation.

Le dossier – Orages rythmiques

Éditorial

Orage n'est pas toujours désespoir



F. EXTRAMIANA
Hôpital Bichat, PARIS.

Le terme d'orage électrique a été utilisé à partir du milieu des années 1990 pour décrire les arythmies ventriculaires récidivantes [1, 2] avant qu'une définition plus précise ne soit adoptée [3, 4]. L'utilisation du terme "électrique" se comprend facilement. D'une part, toute arythmie ventriculaire soutenue correspond à une propagation auto-entretenu ou à des décharges rapides et répétées d'un ou plusieurs fronts de dépolarisation, modélisable sous forme de dipôle électrique, au sein du myocarde ventriculaire. D'autre part, c'est souvent la répétition des chocs électriques internes délivrés par le défibrillateur automatique implantable (DAI) qui amène au diagnostic. Le choc électrique par le DAI, lorsqu'il est approprié, est à la fois marqueur et traitement électrique d'un phénomène électrique.

L'analogie avec l'orage est, quant à elle, encore plus pertinente. La présence de certaines conditions météorologiques permet de prévoir un risque d'orage mais le lieu précis, le moment exact des impacts de la foudre ou encore la durée de l'orage restent imprévisibles. De la même façon, et pour reprendre le triangle de Philippe Coumel, les arythmies ventriculaires ne surviennent qu'en présence d'un substrat arythmogène permanent (cardiopathie structurale, canalopathie) ou transitoire (ischémie, *stretch*, drogue...), allumé par une gâchette, lorsque les conditions autonomiques sont adaptées. L'orage électrique ou rythmique survient donc sur un terrain cardiologique mais la complexité des interactions aboutissant aux arythmies ventriculaires rend quasiment impossible la prédiction du moment de survenue, du nombre d'épisodes et de la fin de l'orage.

Les arythmies ventriculaires de l'orage électrique peuvent être mortelles dès le premier épisode. Dans ce cas, l'orage rythmique, dont la définition implique une survie au premier épisode, ne pourra être identifié que si les récidives ont pu survenir soit parce que le patient a été réanimé, soit parce que l'arythmie ventriculaire potentiellement létale a été interrompue par un choc électrique interne par le DAI. On comprend bien que l'utilisation grandissante du DAI ait eu comme conséquence l'augmentation du nombre d'orages électriques arrivant vivants à l'hôpital.

Le pronostic vital est engagé immédiatement lorsque les arythmies ventriculaires ne permettent pas de maintenir une hémodynamique suffisante (**fig. 1**). Cependant, les arythmies ventriculaires initialement bien tolérées sur le plan hémodynamique peuvent, par leur répétition, entraîner une altération hémodynamique et aboutir par une spirale d'auto-aggravation à un syndrome de défaillance multiviscérale dont l'évolution ne sera plus seulement dépendante de l'évolution purement rythmique.

Le dossier – Orages rythmiques

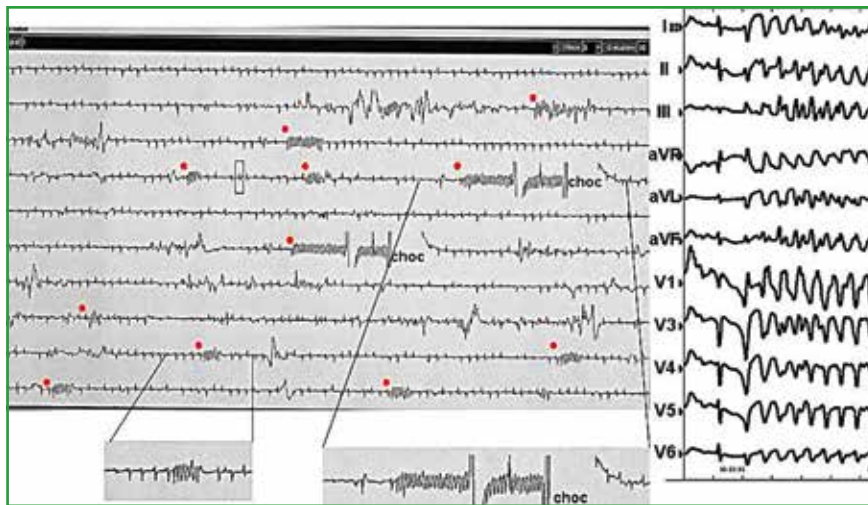


Fig. 1 : Quelques minutes de surveillance scopique chez un patient en orage électrique. Les points rouges correspondent au démarrage d'une arythmie ventriculaire soutenue ou non soutenue. La partie droite de la figure montre l'ECG 12 dérivations d'un démarrage de fibrillation ventriculaire. Cet orage est survenu 10 jours après un infarctus du myocarde revascularisé tardivement et le patient a reçu plusieurs centaines de chocs électriques externes en 24 heures.

Enfin, la répétition des chocs électriques indispensables à la restauration d'une hémodynamique peut probablement aggraver une dysfonction ventriculaire gauche souvent préexistante.

Compte tenu de ces risques évolutifs à très court et court terme, l'orage électrique doit toujours être considéré comme une urgence rythmologique absolue au moment où il survient. Il est donc crucial, le plus rapidement possible, de :

- reconnaître l'orage rythmique dans ses différentes formes ;
- évaluer sa tolérance immédiate ;
- caractériser le patient en orage rythmique.

L'orage électrique, sous une dénomination unique, peut correspondre à des situations très variées sur le plan physiopathologique dont les prises en charge seront différentes. Il sera donc indispensable de diagnostiquer correctement les diverses formes rythmiques et d'en rechercher les facteurs déclenchants potentiels.

Enfin, l'orage électrique peut s'arrêter tout seul, après correction des facteurs favorisants ou reprogrammation du DAI,

ou encore après la première ligne de traitement. Mais il faut toujours garder à l'esprit que la situation peut se dégrader très rapidement et nécessiter des thérapies interventionnelles invasives, une assistance circulatoire temporaire ou encore une transplantation cardiaque en "super urgence". Si l'évolution est défavorable, tout retard initial de prise en charge sera très difficilement rattrapable. Il est donc indispensable, dès le diagnostic, d'adresser le patient dans un centre capable de coordonner une prise en charge multidisciplinaire (urgentistes, cardiologues, rythmologues interventionnels, réanimateurs, chirurgiens cardiaques) avec un accès à toutes les ressources thérapeutiques cardiovasculaires (ablation, dénervation sympathique, assistance circulatoire, transplantation cardiaque).

Cette description très générale de l'orage rythmique ne peut servir que d'introduction aux connaissances médicales nécessaires à une prise en charge optimale. Nous avons la chance en cardiologie de baser le plus souvent nos attitudes sur des données validées par de grandes études rigoureuses. L'orage rythmique est cependant un sujet récent pour lequel nous manquons, pour un grand nombre

de questions, de données solides. Dans ce contexte, la meilleure attitude est certainement de se baser sur les connaissances et expériences des centres experts.

Je suis sûr que les éclairages apportés dans ce dossier par **Éloi Marijon**, **Estelle Gandjbakhch**, **Philippe Maury** et **François Brigadeau** (par ordre d'apparition) sur les différentes facettes de l'orage électrique permettront de mieux appréhender les éléments de prise en charge et avancées thérapeutiques qui permettent de se battre en gardant espoir dans ces situations difficiles.

BIBLIOGRAPHIE

1. KOWEY PR, LEVINE JH, HERRE JM *et al.* Randomized, double-blind comparison of intravenous amiodarone and bretylium in the treatment of patients with recurrent, hemodynamically destabilizing ventricular tachycardia or fibrillation. The Intravenous Amiodarone Multicenter Investigators Group. *Circulation*, 1995;92:3255-3263.
2. KOWEY PR. An overview of antiarrhythmic drug management of electrical storm. *Can J Cardiol*, 1996;12 Suppl B:3B-8B; discussion 27B-28B.
3. ZIPES DP, CAMM AJ, BORGGREFF M *et al.* ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol*, 2006;48:e247-346.
4. PRIORI SG, BLOMSTRÖM-LUNDQVIST C, MAZZANTI A *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*, 2015;36:2793-2867.

Le dossier – Orages rythmiques

Orage rythmique : qu'est-ce que c'est ? Qui est concerné ?

RÉSUMÉ : L'orage rythmique est défini comme la survenue d'au moins 3 événements rythmiques ventriculaires en moins de 24 heures, nécessitant une cardioversion/défibrillation. Le tableau clinique est le plus souvent celui d'un patient porteur d'un défibrillateur automatique implantable et présentant de multiples chocs appropriés, essentiellement sur tachycardie ventriculaire monomorphe rapide et plus rarement sur tachycardie ventriculaire polymorphe ou fibrillation ventriculaire. Les causes sous-jacentes sont celles des morts subites en général, à savoir une cardiopathie ischémique, les cardiomyopathies et, plus rarement, les maladies électriques du cœur.



E. MARIJON

Hôpital européen Georges-Pompidou,
Unité de Rythmologie et Centre de
Recherche Cardiovasculaire, PARIS.

Orage rythmique : qu'est-ce que c'est ?

L'orage rythmique est défini comme la survenue d'au moins 3 événements rythmiques ventriculaires en moins de 24 heures, nécessitant une cardioversion/défibrillation [1, 2]. Un point important à comprendre c'est qu'une bonne proportion des patients à risque sont maintenant identifiés au préalable et sont donc porteurs de défibrillateur automatique implantable (DAI). Ces orages rythmiques, qui auparavant mouraient le plus souvent subitement en extra-hospitalier, intègrent maintenant le plus souvent un tableau de chocs appropriés multiples chez un patient porteur d'un défibrillateur.

La physiopathologie de l'orage rythmique rejoint celle de la mort subite et fait intervenir principalement trois facteurs qui composent le "triangle de Coumel" :

- un substrat arythmogène (modification fonctionnelle du myocarde) : le plus souvent une cicatrice d'infarctus à conduction lente responsable de circuits de réentrée, ou une hétérogénéité électrique intramurale ;

- une modification du milieu : neurohormonal (autonomique neurovégétative comme une stimulation sympathique, une hyperadrénergique ou un contexte vagal), hydroélectrolytique (hypokaliémie) ou métabolique (ischémie, acidose) ;
- un facteur initiant ou gâchette (dit "trigger") : le plus souvent une extrasystole ventriculaire (automaticité anormale, activités déclenchées).

Ces trois facteurs seront donc les cibles principales du traitement de l'orage rythmique :

- la sédation et les autres approches visant à diminuer le versant sympathique de la balance autonome ;
- la prise en charge du ou des facteurs initiateurs (kaliémie, ischémie...) ;
- le traitement du substrat sous-jacent (pharmacologique, interventionnel).

Pour rester simple, l'orage rythmique correspond à deux présentations électrocardiographiques distinctes : dans une vaste majorité des cas (> 90 %), il s'agira d'une tachycardie ventriculaire monomorphe ; plus rarement, il s'agira d'une tachycardie polymorphe ou fibrillation ventriculaire (FV) [3].

Le dossier – Orages rythmiques

Alors que l'incidence des orages rythmiques chez les patients implantés d'un DAI en prévention secondaire a été précisément étudiée (estimée à environ 10 %/an) [4-6], il existe beaucoup moins de données sur les patients implantés en prévention primaire. Dans une large cohorte française de 5 539 patients porteurs d'un DAI en prévention primaire (Registre DAI-PP) pour une cardiomyopathie dilatée ou une cardiopathie ischémique évoluée [7], il a été montré qu'environ 1 % d'entre eux présentait un orage rythmique chaque année ; un chiffre relativement superposable à celui de MADIT-II (DAI en prévention primaire dans la cardiopathie ischémique avec FEVG < 30 %), retrouvant une incidence de 2 % [8].

Orage rythmique : qui est concerné ?

Bien que certaines cardiopathies soient probablement plus à risque de développer un orage rythmique que d'autres, le panel des causes d'orages rythmiques

est globalement superposable à celui des morts subites (**fig. 1**) [9].

>>> En population générale, la première cause de mort subite reste la **cardiopathie ischémique** (80 %), le plus souvent au cours d'un syndrome coronaire aigu, plus rarement pendant l'évolution d'une cardiopathie ischémique chronique, c'est-à-dire sans ischémie coronaire aiguë (cicatrice myocardique favorisant les circuits de réentrée).

Les caractéristiques des syndromes coronaires aigus les plus à même d'entraîner un orage rythmique restent discutées, mais il a été montré que les "STEMI" (infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST) ont un risque 2 à 3 fois plus élevé que les "non-STEMI", que le délai entre le début de la douleur thoracique et l'appel des secours était aussi associé à la survenue d'une mort subite (les patients pris en charge rapidement après le début des symptômes présentaient plus fréquemment une FV), probablement en rapport avec le fait que les patients les plus

enclins à fibriller sont plus à même de développer une FV rapidement après le début de l'ischémie myocardique, que la localisation antérieure de l'infarctus, la présence de bloc de conduction auriculo-ventriculaire et l'importance du sus-décalage du segment ST semblent également associés à un risque supérieur d'événement rythmique. D'autres éléments peuvent intervenir comme la susceptibilité génétique/familiale de développer une fibrillation ventriculaire au cours de l'infarctus [9, 10].

>>> Les **cardiomyopathies** représentent la deuxième étiologie principale (10 à 15 %). Les causes de cardiomyopathies dilatées sont multiples et doivent être recherchées systématiquement. Les cardiomyopathies hypertrophiques (CMH) peuvent également se compliquer de troubles du rythme ventriculaire graves. Les principaux déterminants du risque rythmique dans la CMH sont les antécédents familiaux de mort subite, l'âge, les syncopes, la présence de salves de tachycardie ventriculaire non soutenue (TVNS) et certains critères échocar-

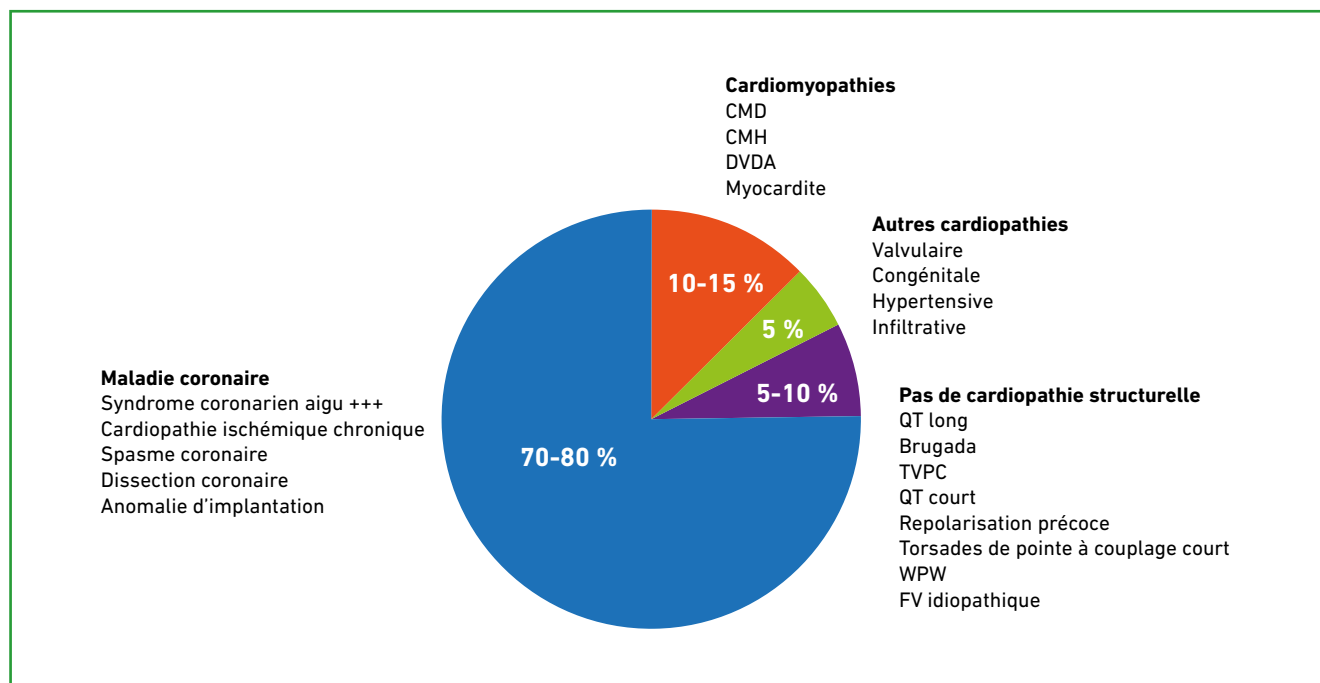


Fig. 1 : Données du registre francilien du CEMS, actualisé au 15 mai 2016 (d'après [9]).

diographiques (épaisseur maximale du ventricule gauche, diamètre de l'oreillette gauche, présence d'un gradient intraventriculaire).

>>> La **dysplasie ventriculaire droite arythmogène** (DVDA) est responsable d'arythmies, notamment à l'effort. Les principaux facteurs associés à ces dernières sont la sévérité de la dysfonction ventriculaire droite et l'extension au ventricule gauche, la présence d'arythmies ventriculaires et les antécédents de syncope.

>>> Les **myocardites** sont également une cause classique, mais plus rare, d'orage rythmique. Après la phase aiguë, des troubles du rythme ventriculaire peuvent aussi survenir à distance en cas de persistance de séquelles.

>>> En l'absence d'anomalie structurale, on parle alors de **cardiopathie électrique**, qui représente les 5-10 % restants, en particulier chez le sujet jeune. La plupart des diagnostics sont des canalopathies, avec une mutation d'un gène codant pour un canal ionique et prédisposant ainsi à la survenue de troubles du rythme ventriculaire. Concernant le syndrome du QT long, certains désordres hydroélectrolytiques doivent être évités ainsi que tous les médicaments allongeant le QT qui sont contre-indiqués. Les patients qui restent symptomatiques malgré un traitement par β -bloquants ou ceux ayant un QTc très allongé (> 500 ms) sont les plus à risque.

Dans le **syndrome de Brugada**, spontané ou démasqué par un test de provocation pharmacologique, le mécanisme principal est une perte de fonction du canal sodique. La survenue d'un orage rythmique peut dans ce cas être favorisée par un état fébrile, une hyperactivité vagale ou des médicaments bloqueurs des canaux sodiques...

Les **tachycardies ventriculaires polymorphes catécholergiques** touchent

principalement le grand enfant et l'adolescent et se caractérisent par des tachycardies polymorphes ou bidirectionnelles responsables de syncopes et de morts subites à l'effort ou suite à une émotion. Ces arythmies sont la conséquence d'une surcharge cellulaire en calcium du fait d'un défaut d'inhibition de la sortie de calcium du réticulum sarcoplasmique en diastole, en rapport le plus souvent avec des mutations du gène codant le récepteur à la ryanodine RyR2 et plus rarement la calséquestrine. Les situations de stress physique ou psychique doivent autant que possible être évitées. La persistance d'arythmies ou de syncopes malgré un traitement β -bloquant témoigne d'un risque rythmique majeur.

Les **torsades de pointe à couplage court** se caractérisent par la survenue de torsades de pointe en dehors d'un contexte d'allongement du QT congénital ou acquis, avec la particularité d'un premier battement à couplage court. La plupart des patients sont des sujets jeunes, sans cardiopathie sous-jacente, et le risque d'orage rythmique pendant le suivi est élevé.

Le **syndrome de repolarisation précoce** se définit comme l'association d'une FV ou d'une TV polymorphe à un aspect de repolarisation précoce à l'ECG (surélévation d'au moins 1 mm du point J dans deux dérivations contiguës inférieures ou latérales). Compte tenu de la fréquence de cet aspect ECG dans la population générale et de l'absence de prédicteurs fiables de mort subite dans cette situation, la prédiction primaire d'un tel événement rythmique reste difficile.

>>> Le **prolapsus de la valve mitrale** (PVM) ou maladie de Barlow, valvulopathie la plus fréquente (2 à 3 % de la population générale), est associé à un surrisque de mort subite, mais le mécanisme pathogénique reste controversé. Le substrat arythmogène serait en rapport avec des remaniements fibrotiques du muscle papillaire postérieur et de la paroi inféro-basale du ventricule

gauche, constatés en IRM et en histologie, liés aux contraintes mécaniques secondaires au prolapsus. Certains PVM sont plus à risque rythmique que d'autres et il semble possible de dresser le tableau typique du PVM à risque de mort subite : une femme jeune avec un prolapsus mitral bivalvulaire, un ECG montrant des ondes T négatives dans les dérivations inférieures et des ESV à type de retard droit ou polymorphes. Il y a également un substrat myocardique avec une fibrose du muscle papillaire ou de la paroi inféro-basale du VG en IRM ou en histologie qui est topographiquement cohérente avec la morphologie des ESV/TV.

>>> Les **cardiopathies congénitales** concernent de plus en plus de patients atteignant désormais l'âge adulte. La mortalité par mort subite est fréquente dans cette population, représentant 1/4 des décès pendant le suivi. Il a aussi été montré que la mort subite dans cette population pouvait être causée par des arythmies supraventriculaires qui coexistent et peuvent déclencher des troubles du rythme ventriculaire.

>>> Les **cardiopathies infiltratives**, dominées par l'amylose cardiaque, peuvent se compliquer de troubles du rythme ventriculaire au cours de leur évolution, mais la mort subite dans ces pathologies résulte le plus souvent d'un trouble de conduction de haut degré.

Pour chacun de ces phénotypes, les patients les plus à risque seraient théoriquement plus à même de développer à un moment donné un orage rythmique. En pratique, il est difficile d'identifier les facteurs associés à la survenue d'orage rythmique parmi les patients implantés d'un DAI. La stratification du risque est d'ailleurs relativement aspécifique pour les cardiopathies ischémiques et les cardiomyopathies dilatées (basée seulement sur la FEVG). Cela dit, bien qu'il soit difficile de mettre en évidence des *triggers* spécifiques et reproductibles de survenue d'orage rythmique, il est

Le dossier – Orages rythmiques

important de noter que la survenue d'une certaine instabilité électrique préalable est fréquemment décrite et pourrait permettre, quand elle est objectivée grâce à une surveillance continue télécardiologique, d'intervenir à temps...

BIBLIOGRAPHIE

1. AL-KHATIB SM, STEVENSON WG, ACKERMAN MJ *et al.* 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: 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. pii: S0735-1097(17)41306-4.
2. PRIORI SG, BLOMSTRÖM-LUNDQVIST C, MAZZANTI A *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*, 2015;36:2793-2867.
3. WALDMANN V, MARIJON E. [Cardiac arrhythmias: Diagnosis and management]. *Rev Med Interne*, 2016;37:608-615.
4. CREDNER SC, KLINGENHEBEN T, MAUSS O *et al.* Electrical storm in patients with transvenous implantable cardioverter-defibrillators: incidence, management and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol*, 1998;32:1909-1915.
5. HOHNLOSER SH, AL-KHALIDI HR, PRATT CM *et al.* SHOCK Inhibition Evaluation with AzimiLiDe (SHIELD) Investigators. Electrical storm in patients with an implantable defibrillator: incidence, features, and preventive therapy: insights from a randomized trial. *Eur Heart J*, 2006;27:3027-3032.
6. EXNER DV, PINSKI SL, WYSE DG *et al.* AVID Investigators. Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators. Electrical storm presages nonsudden death: the antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID) trial. *Circulation*, 2001;103:2066-2071.
7. ESCANDE W, MARIJON E, DEFAYE P *et al.* Electrical Storms in Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillators for Primary Prevention. *J Am Coll Cardiol*, 2016;68:1248-1250.
8. MOSS AJ, ZAREBA W, HALL WJ *et al.* Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*, 2002;346:877-883.
9. WALDMANN V, BOUGOUIN W, KARAM N *et al.* Sudden cardiac death: A better understanding for a better prevention. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*, 2017;66:230-238.
10. KARAM N, BATAILLE S, MARIJON E *et al.* e-MUST Study Investigators. Identifying Patients at Risk for Prehospital Sudden Cardiac Arrest at the Early Phase of Myocardial Infarction: The e-MUST Study (Evaluation en Médecine d'Urgence des Stratégies Thérapeutiques des infarctus du myocarde). *Circulation*, 2016;134:2074-2083.

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

■ Le dossier – Orages rythmiques

Orage rythmique : quelles prises en charge ?

RÉSUMÉ : L'orage rythmique est une urgence médicale définie par la survenue d'au moins 3 épisodes distincts d'arythmie ventriculaire soutenue en 24 heures ou par la survenue de tachycardies ventriculaires incessantes sur une période de 12 heures. Il s'agit d'un événement clinique grave associé à une forte morbi-mortalité, qui représente souvent un tournant évolutif majeur dans l'histoire naturelle des cardiomyopathies.

Sa prise en charge nécessite une approche multidisciplinaire associant des thérapies médicales (antiarythmiques, sédation) et interventionnelles, en particulier l'ablation par radiofréquence. L'évaluation de la tolérance hémodynamique clinique, des comorbidités ainsi que de l'évolution de la cardiopathie sous-jacente est essentielle pour orienter vers la nécessité d'un support hémodynamique transitoire et de traitements tels qu'une assistance ventriculaire ou une transplantation cardiaque.



E. GANDJBAKHCH
Institut de cardiologie, Groupe
hospitalier Pitié-Salpêtrière, PARIS.

L'orage rythmique est une urgence médicale définie par la survenue d'au moins 3 épisodes distincts d'arythmie ventriculaire soutenue (tachycardie ventriculaire ou fibrillation ventriculaire) en 24 heures ou par la survenue de TV incessantes sur une période de 12 heures. Chez les patients appareillés d'un défibrillateur, il se définit par la survenue d'au moins 3 thérapies appropriées (stimulation antitachycardique ou chocs) délivrées par le DAI en 24 heures. Les orages rythmiques sont des événements cliniques graves associés à une forte morbi-mortalité. Ils surviennent le plus souvent sur une cardiopathie structurale, plus rarement sur une canalopathie ou sur un cœur sain (syndrome de Brugada, TV catécholergiques, torsades de pointe à couplage court...). Chez les patients porteurs d'une cardiopathie structurale, l'orage rythmique représente souvent un tournant évolutif dans la maladie, en particulier en cas de dysfonction ventriculaire gauche, avec un risque important de décompensation hémodynamique.

La prise en charge des orages rythmiques nécessite une approche multidisciplinaire incluant des thérapies médicales (antiarythmiques, sédation) et interventionnelles (ablation par radiofréquence, sympathectomie, support hémodynamique mécanique). Une stratification du risque est nécessaire à l'admission selon la tolérance hémodynamique, la présence d'une cardiopathie avancée et des comorbidités associées (*fig. 1*).

■ Prise en charge initiale

Des épisodes prolongés et/ou répétés d'arythmie ventriculaire ainsi que la survenue de chocs de défibrillation multiples peut contribuer à la dégradation de la fonction ventriculaire gauche avec défaillance hémodynamique pouvant mener au choc cardiogénique et à une défaillance multiviscérale. Tout patient avec orage rythmique doit être pris en charge en soins intensifs ou en réanimation et rapproché d'un centre lourd avec rythmologie intervention-

Le dossier – Orages rythmiques

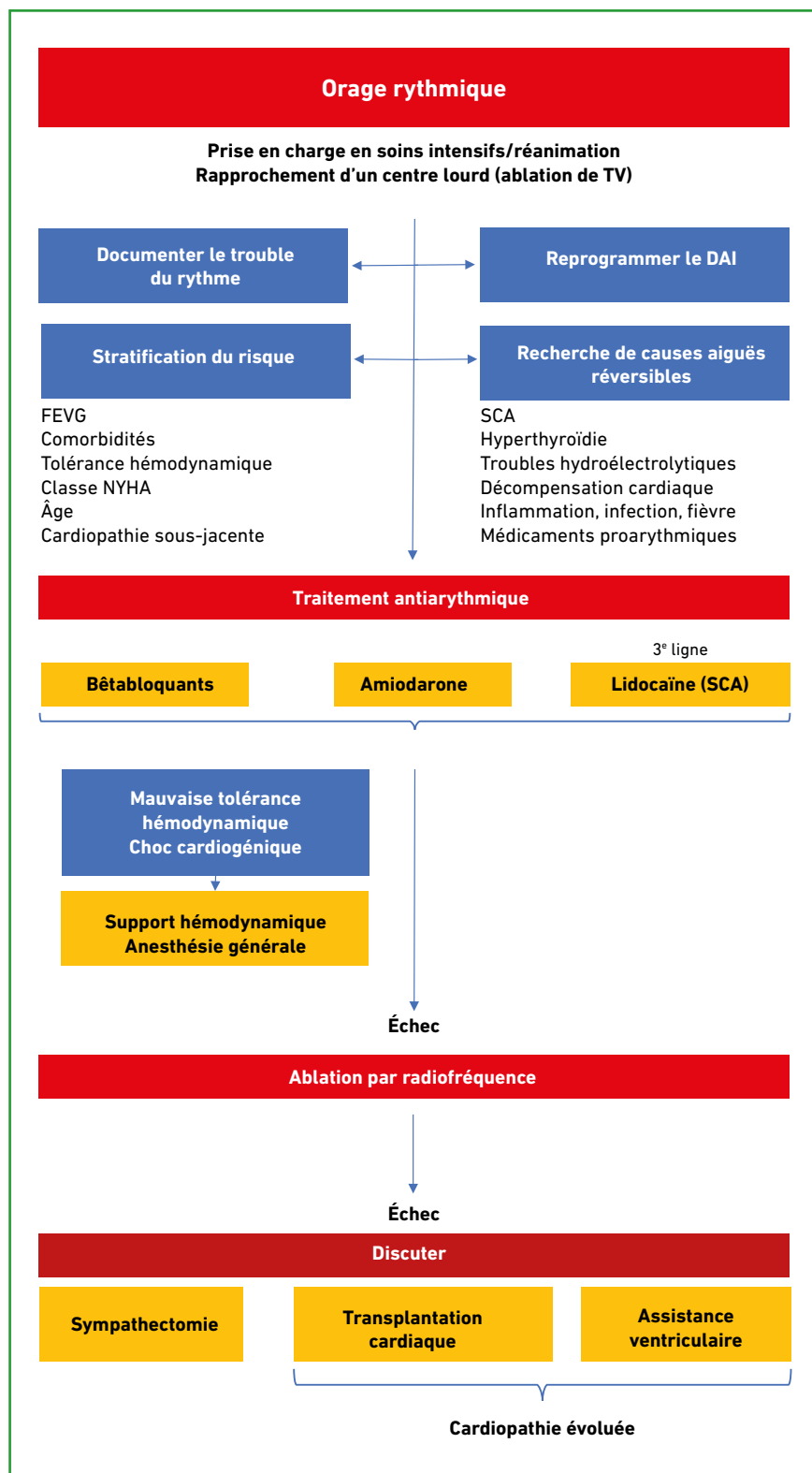


Fig. 1.

nelle pratiquant les ablations de tachycardie ventriculaire. Il est impératif de documenter au mieux l'arythmie par l'interrogation du défibrillateur et par la réalisation d'ECG 12 dérivations de longue durée afin d'identifier le mécanisme et la morphologie du trouble du rythme. La documentation du trouble du rythme (morphologie 12 D d'une TV monomorphe ou des ESV déclenchantes) permettra en effet de guider le traitement, en particulier si une ablation par radiofréquence est envisagée.

Chez les patients implantés d'un défibrillateur, il est nécessaire en premier lieu d'interroger et de reprogrammer la prothèse en urgence. Des chocs répétés sont en effet associés à une augmentation de la mortalité et à un vécu psychologique difficile pour le patient. La reprogrammation du DAI vise à réduire les chocs de DAI non nécessaires et à privilégier la réduction des tachycardies ventriculaires par stimulation antitachycardique (automatique ou manuelle selon les cas).

Par ailleurs, il est important de rechercher une cause réversible comme un déséquilibre hydroélectrolytique, une ischémie aiguë, une hyperthyroïdie (en particulier chez les patients sous amiodarone au long cours), une infection, une myocardite aiguë, une décompensation cardiaque ou l'effet proarythmique de certains médicaments. Une cause aiguë réversible n'est identifiée néanmoins que dans 10 % des cas [1].

Traitement antiarythmique

Il s'agit de la pierre angulaire du traitement des orages rythmiques à la phase aiguë. Le traitement antiarythmique vise à contrôler les troubles du rythme et à prévenir les récides à long terme. Les traitements les plus largement utilisés sont les bêtabloquants et l'amiodarone (tableau I).

Les bêtabloquants diminuent le tonus sympathique qui joue un rôle impor-

Classe	Mécanisme d'action	Molécule	Posologie à la phase aiguë	Précautions d'emploi	Relais long cours
Bêtabloquants	Réduction du tonus sympathique	Propranolol	Bolus 0,15 mg/kg IVL sur 10 min (sans dépasser 10 mg chez l'adulte éveillé et 5 mg chez le patient sédaté)	En cas de défaillance hémodynamique ou d'insuffisance cardiaque chez les patients à FEVG basse Esmolol : faible durée d'action++	Relais dès que possible par bêtabloquants <i>per os</i> (bisoprolol, nadolol)
		Esmolol	Bolus : 300-500 µg/kg IV sur 1 min puis perfusion IVSE de 25-50 µg/kg/min à 200 µg/kg/min (titration toutes les 5-10 min selon efficacité)		
		Métoprolol (non disponible en France sous voie IV)	Bolus : 2-5 mg IV toutes les 5 min jusqu'à 3 doses en 15 min		
Classe III	Classe III Amiodarone IV : Classe III +I, IV et II	Amiodarone	Bolus de 300 mg sur 15-20 min puis perfusion IVSE de 10-20 mg/kg/24 h. En parallèle : charge <i>per os</i> avec 1 200 mg par jour jusqu'à 8-10 g au total (y compris chez les patients sous amiodarone au long cours)	Risque d'hypotension si perfusion trop rapide Surveillance QT CI en cas d'hyperthyroïdie Augmentation des seuils de défibrillation	Amiodarone <i>per os</i>
Classe I	Classe IB	Lidocaïne	Bolus de 1 à 1,5 mg/kg IVL puis perfusion de 20 µg/kg/min IVSE Relais possible par mexilétine <i>per os</i>	Effets secondaires neurologiques dose-dépendants : tremblements, convulsions, confusion	Relais possible par mexilétine <i>per os</i>

Tableau I : Différents traitements antiarythmiques disponibles en France utilisables dans le traitement aigu de l'orage rythmique.

tant dans le maintien et la récurrence des arythmies ventriculaires. Des études ont montré que leur utilisation améliorait le pronostic à court terme [2]. Une des limites à l'utilisation des bêtabloquants peut être liée à un état hémodynamique précaire chez les patients avec FEVG basse (insuffisance cardiaque, choc cardiogénique). Les bêtabloquants IV à courte durée d'action comme l'esmolol peuvent être utilisés chez les patients à fonction systolique très abaissée, ces derniers étant à plus haut risque de dégradation hémodynamique.

L'amiodarone est largement utilisée pour contrôler les arythmies ventriculaires à la phase aiguë. Il s'agit d'un antiarythmique de classe III qui peut en général être utilisé de manière sûre en l'absence d'allongement du QT ou d'hyperthyroïdie. L'association de l'amiodarone avec un

traitement bêtabloquant permet un meilleur contrôle des arythmies et diminue significativement la récurrence comparée aux bêtabloquants utilisés seuls [3]. Une nouvelle dose de charge est utile chez les patients sous amiodarone au long cours.

Les antiarythmiques de classe IB, lidocaïne et mexilétine, sont d'une utilité plus limitée. La lidocaïne peut être utile chez les patients présentant un orage rythmique dans un contexte d'ischémie aiguë. La lidocaïne IV est moins efficace pour réduire les TV monomorphes et son utilisation préventive (lidocaïne, mexilétine) a été associée à une plus grande mortalité. Elle reste donc un médicament de 3^e choix, en dernière ligne, en association avec l'amiodarone et/ou les bêtabloquants.

Les orages rythmiques sur canalopathie peuvent relever de traitements spéci-

fiques. Ainsi, l'orage rythmique dans le cadre du syndrome de Brugada peut être traité de manière efficace par isoprotérénol IV et/ou quinidine [4]. Le vérapamil IV peut être efficace sur les torsades de pointe à couplage court [4]. Dans le cadre du syndrome du QT long congénital, le traitement bêtabloquant, la correction des troubles hydroélectrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie) et l'arrêt des médicaments allongeant le QT constituent le traitement de 1^{re} ligne.

■ Autres thérapeutiques

1. Sédation et anesthésie générale

Les médicaments à action sédatrice diminuent le tonus adrénergique et présentent une action antiarythmique efficace. Les benzodiazépines n'ont pas d'effet

Le dossier – Orages rythmiques

inotrope négatif et peuvent être utilisées pour séder le patient sous surveillance rapprochée. Le propofol, par son action sédatrice, présente également un effet antiarythmique mais doit être utilisé avec prudence en réanimation en raison de son effet inotrope négatif. L'anesthésie générale avec ventilation mécanique sera préférée à la sédation simple chez les patients avec TV instables sur le plan hémodynamique ainsi que chez les patients avec chocs itératifs de DAI sur FV/TV rapide non rapidement contrôlés par le traitement antiarythmique.

2. Support hémodynamique

En cas de troubles du rythme ventriculaire mal tolérés sur le plan hémodynamique, il est nécessaire d'envisager, en concertation avec l'équipe de réanimation et l'équipe de chirurgie cardiaque, un support hémodynamique mécanique transitoire (ECMO, Impella). Le support hémodynamique permet de mieux tolérer les tachycardies sur le plan hémodynamique (en particulier si une ablation est envisagée), de traiter un choc cardiogénique réfractaire et d'améliorer la perfusion coronaire [5].

3. Ablation par radiofréquence

Une ablation par radiofréquence doit être envisagée rapidement (dans les 48 premières heures) chez les patients présentant des troubles du rythme récidivants malgré la prise en charge médicale initiale [6]. Les études ont montré que l'ablation par radiofréquence permettait un contrôle des troubles du rythme à la phase aiguë dans 50 à 100 % des cas. L'ablation par radiofréquence permet aussi de diminuer le risque de récurrence rythmique (TV et orages rythmiques) sur le long

terme, en particulier chez les patients ayant présenté des troubles du rythme ventriculaire sous amiodarone [7].

4. Modulation du système nerveux autonome

Le tonus sympathique joue un rôle majeur dans la survenue et l'entretien des arythmies ventriculaires. En cas d'arythmie ventriculaire réfractaire au traitement médical et en cas d'échec de l'ablation, l'inhibition du tonus sympathique par sympathectomie percutanée ou chirurgicale pourrait être utile. La sympathectomie chirurgicale est le plus souvent réalisée du côté gauche ou de manière bilatérale par vidéothoracoscopie et permettrait, selon une étude récente, de diminuer de manière significative les troubles du rythme en cas d'orage rythmique réfractaire [8].

5. Greffe et assistance

L'orage rythmique est souvent un tournant évolutif dans l'histoire naturelle des cardiomyopathies, associé à un pronostic sombre (10 à 30 % de mortalité). En cas d'orage rythmique réfractaire chez des patients présentant une cardiomyopathie avancée, il faudra discuter, en concertation avec l'équipe de réanimation et de chirurgie cardiaque, l'inscrption sur une liste de transplantation et/ou la mise en place d'une assistance ventriculaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. HOHNLOSER SH, AL-KHALIDI HR, PRATT CM *et al.* Electrical storm in patients with an implantable defibrillator: incidence, features, and preventive therapy: insights from a randomized trial. *Eur Heart J*, 2006;27:3027-3032.
2. NADEMANEE K, TAYLOR R, BAILEY WE *et al.* Treating electrical storm: sympathetic blockade versus advanced cardiac life support-guided therapy. *Circulation*, 2000;102:742-747.
3. CONNOLLY SJ, DORIAN P, ROBERTS RS *et al.* Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *JAMA*, 2006;295:165-171.
4. PRIORI SG, BLOMSTRÖM-LUNDQVIST C, MAZZANTI A *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*, 2015;36:2793-2867.
5. BARATTO F, PAPPALARDO F, OLORIZ T *et al.* Extracorporeal Membrane Oxygenation for Hemodynamic Support of Ventricular Tachycardia Ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, déc 2016;9. pii: e004492.
6. PEDERSEN CT, KAY GN, KALMAN J *et al.* EHRA/HRS/APHRS expert consensus on ventricular arrhythmias. *Europace*, 2014;16:1257-1283.
7. SAPP JL, WELLS GA, PARKASH R *et al.* Ventricular Tachycardia Ablation versus Escalation of Antiarrhythmic Drugs. *N Engl J Med*, 2016;375:111-121.
8. VASEGHI M, BARWAD P, MALAVASSI CORRALES FJ *et al.* Cardiac Sympathetic Denervation for Refractory Ventricular Arrhythmias. *J Am Coll Cardiol*, 2017;69:3070-3080.

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

Le dossier – Orages rythmiques

Ablation dans l'orage rythmique : qui, quand, comment ?

RÉSUMÉ : L'ablation reste la pièce angulaire du traitement de l'orage rythmique après l'échec de la prise en charge initiale et des traitements médicamenteux antiarythmiques. Diverses situations cliniques peuvent se rencontrer, avec chacune des caractéristiques et techniques d'ablation différentes, des arythmies ventriculaires récidivantes du post-infarctus tardif aux fibrillations des canalopathies, en passant par les tachycardies ventriculaires incessantes sur cardiopathie.

Elle doit être proposée sans retard en l'absence d'efficacité des antiarythmiques et permet un meilleur pronostic à long terme, même si l'orage rythmique lui-même est souvent associé à une surmortalité dans le suivi.

En cas d'échec, d'autres solutions doivent être proposées comme la sympathectomie, l'assistance ou la greffe.



**Ph. MAURY, P. MONDOLY, C. DELMAS,
B. MONTEIL, A. ROLLIN**
Pôle cardiovasculaire et métabolique,
Hôpital Rangueil, TOULOUSE.

L'orage rythmique est une situation dramatique pour le patient et inconfortable pour l'équipe médicale. Dramatique car grevée d'un pronostic effroyable à court terme si la solution n'est pas trouvée rapidement pour faire cesser les arythmies. Inconfortable car génératrice de stress et encore mal codifiée pour chaque situation clinique.

Passées les premières mesures d'usage (sédation, recherche et correction d'ischémie, de sepsis ou de troubles biologiques) et les tentatives médicamenteuses, si les arythmies récidivent, l'étape suivante est souvent l'ablation. Relativement simple et rapide à mettre en pratique (au moins dans les centres aptes), efficace dans la majorité des cas, elle permet très souvent de "calmer la situation", de repousser l'échéance et de réévaluer à froid la prise en charge à long terme. Ce n'est en général qu'en cas d'échec de l'ablation que d'autres thérapeutiques plus agressives, comme l'assistance ou la greffe, pourront être proposées.

Techniques et particularités de l'ablation dans les orages rythmiques

L'ablation se fait en règle générale par radiofréquence selon les techniques habituelles, en sachant que le patient est souvent sous anesthésie générale (et donc souvent sans arythmie spontanée, voire parfois non déclenchable) et parfois sous assistance (ce qui rend l'ablation plus confortable car cela permet de cartographier des arythmies qui sinon seraient mal tolérées).

Principales situations cliniques

En post-infarctus, le plus souvent dans les 2 premières semaines, il n'est pas exceptionnel d'observer des orages rythmiques souvent gravissimes, avec fibrillations et/ou tachycardies ventriculaires polymorphes ou même monomorphes rapides, multirécidivantes, déclenchées par des extrasystoles ventriculaires (ESV)

Le dossier – Orages rythmiques

relativement fines provenant du réseau de Purkinje survivant situé au sein de la zone bordante péri-infarctus, le plus souvent septale (**fig. 1**). Le tableau le plus typique survient après la 48^e heure d'une nécrose antérieure étendue avec fraction d'éjection altérée, souvent inaugurale, avec retard ou absence de désobstruction. Ces arythmies ne sont pas liées directement à l'ischémie,

elles sont souvent transitoires et très sensibles à la lidocaïne mais, en cas de résistance, seule l'ablation des ESV en provenance du Purkinje peut endiguer l'orage [1]. Cette ablation vise à éliminer toutes les ESV coupables, ESV précédées en endocavitaire par un potentiel de Purkinje qu'on retrouve aussi devant les QRS sinusaux aux mêmes sites (**fig. 2**) [1]. Il est souvent nécessaire de procéder

à une ablation extensive de toutes les fibres de Purkinje de la zone bordante, car les foyers sont souvent multiples et le réseau de Purkinje extrêmement dense et interconnecté, et la moindre ESV résiduelle peut déclencher des récidives. La brutalité de ce syndrome fait que, sauf solution d'assistance temporaire, il ne faut pas attendre et réaliser le geste en extrême urgence en cas d'arythmies récidivantes sous traitement maximal, tout retard pouvant se solder par des fibrillations incessantes entraînant une rapide dissociation électromécanique.

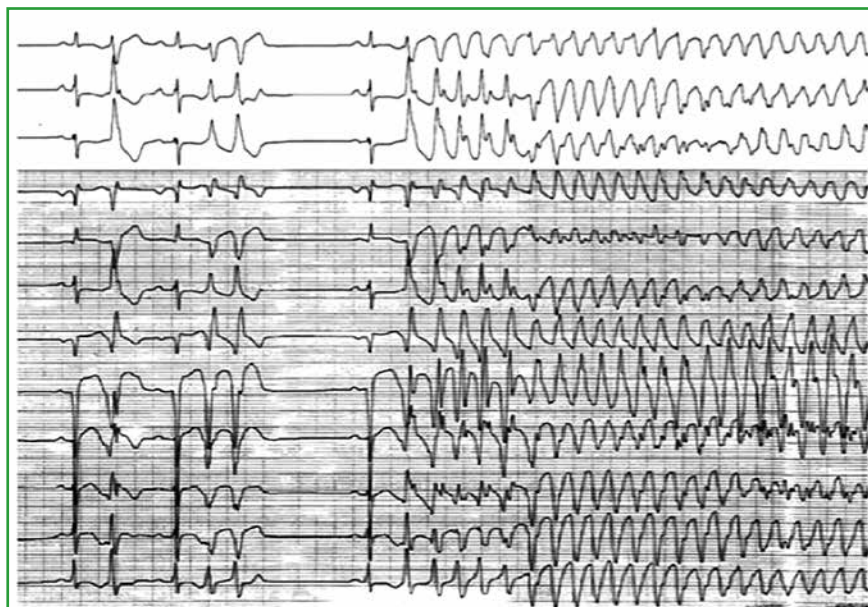


Fig. 1 : TV polymorphes incessantes après infarctus antérieur, déclenchées par des ESV du réseau de Purkinje.

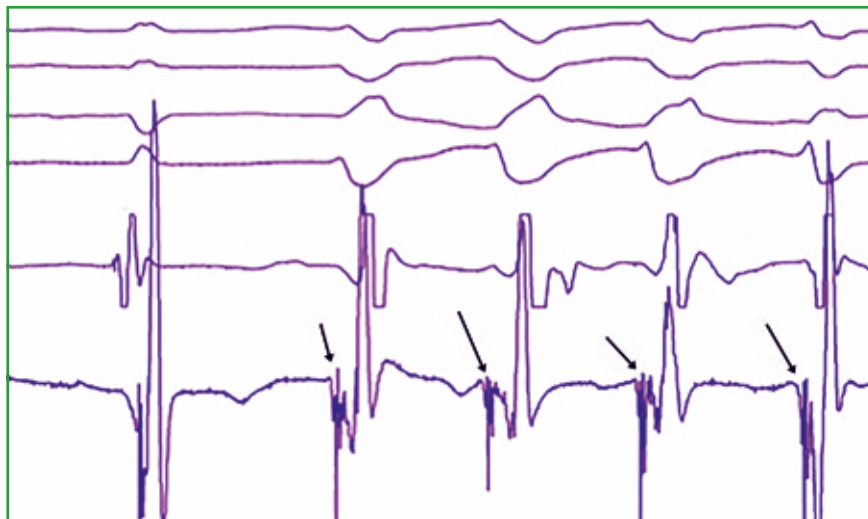


Fig. 2 : Démarrage d'arythmies ventriculaires en intracardiaque. Les complexes ventriculaires sont précédés d'un potentiel de Purkinje (flèches) présent aussi devant le QRS sinusal à gauche.

La situation la plus fréquente reste cependant celle d'une cardiomyopathie structurale ischémique ou non ischémique, souvent avec fraction d'éjection altérée, voire d'une cardiomyopathie hypertrophique ou d'une dysplasie du ventricule droit qui vient se compliquer de tachycardies, ou de fibrillations ventriculaires récidivantes à court terme, voire quasi incessantes, malgré les antiarythmiques usuels (bêtabloqueurs et amiodarone le plus souvent). Dans ces cas-là, une ablation plus conventionnelle est réalisée, basée sur l'activation ou le substrat, utilisant l'imagerie et les systèmes de reconstruction 3D. L'essentiel est de pouvoir traiter la tachycardie clinique, mais une ablation plus étendue basée sur le substrat, visant à éliminer toutes les tachycardies déclenchables et les zones cicatricielles survivantes avec potentiels tardifs locaux [2], sera plus efficace sur les récidives et le pronostic global à long terme [3].

Parfois, et notamment en cas de cardiopathie non ischémique, un abord épicardique sera nécessaire, la cible de l'ablation n'étant pas accessible par l'endocarde [4]. Des techniques plus exceptionnelles comme l'alcoolisation coronaire ou l'ablation bipolaire peuvent être utiles si le substrat est purement intramural profond.

Enfin, certaines canalopathies peuvent se compliquer d'orages rythmiques avec fibrillations ventriculaires réci-

divantes, même si cette situation est plus exceptionnelle. Le syndrome de Brugada surtout, mais aussi les repolarisations précoces malignes, les fibrillations ventriculaires idiopathiques et, de manière plus exceptionnelle, les QT longs ou les TV catécholergiques peuvent, dans des cas très particuliers, se compliquer d'arythmies récidivantes voire incoercibles. Si les thérapeutiques médicamenteuses (isoprénaline et quinidine pour les trois premiers, et bêta-bloqueurs et magnésium pour les deux derniers) sont inefficaces, une ablation peut être envisagée dans des centres particulièrement expérimentés, visant souvent le réseau de Purkinje droit ou gauche en fonction de la canalopathie et des ESV initiatrices présentes, voire d'autres types d'ESV initiatrices (chambre de chasse du ventricule droit) [5]. Une ablation épicardique sur des zones pathologiques en regard de la chambre de chasse ventriculaire droite a pu aussi être proposée dans le cas du syndrome de Brugada [6].

■ Assistance ou pas ?

Dans certains cas, du fait d'une instabilité hémodynamique majeure, le geste d'ablation ne pourra être réalisé sans assistance circulatoire. Une ECMO ou Impella va rendre la procédure plus aisée, plus confortable, permettant une cartographie en tachycardie plus complète et donc un geste plus ciblé, précis et productif. Il ne semble pas y avoir de complications ou de surmorbidity significative, mais les quelques études en la matière tendent à prouver que, même si les assistances rendent les procédures plus aisées et plus complètes, leur apport dans le succès à court et long terme n'est pas encore démontré [7-9].

La sympathectomie chirurgicale gauche et surtout bilatérale peut trouver des indications après échec de l'ablation, même pour des arythmies sur cardiopathies structurales. Même si l'efficacité est imparfaite (50 % de récurrence ou de mor-

talité au cours du suivi), il semble exister une claire diminution des récurrences au long cours [10, 11]. Elle nécessite cependant une maîtrise de la technique chirurgicale. Enfin, la dénervation rénale pourrait aussi, dans certains cas, aider à la diminution du nombre de récurrences [12], mais les données sont trop parcelaires pour le moment.

■ Résultats à court et à long terme

Les séries d'ablations sur orage rythmique publiées montrent des taux de succès aigu de 80-90 % environ, avec des taux de récurrence de TV de 10 à 30 % et de récurrence d'orages rythmiques de 5 à 20 % environ au cours du suivi [13, 14]. Avec les techniques actuelles et dans les centres expérimentés, il est en effet rare de ne pouvoir parvenir à au moins stopper en aigu des arythmies incessantes. La mortalité reste cependant élevée à terme (15 % environ à 1 an), majoritairement par insuffisance cardiaque, témoignant ainsi de la gravité de ces patients [13, 14]. Le pronostic à long terme semble en revanche lié au succès aigu de l'ablation, les récurrences de TV ou d'orage mais aussi la mortalité étant liées à l'inductibilité résiduelle en fin de procédure [15].

■ Que faire en cas d'échec ?

En cas de persistance d'arythmies fréquentes, si une autre procédure n'est pas envisagée – ou si elle est jugée vaine dans l'immédiat – et si les autres mesures ne parviennent pas à améliorer la situation, en fonction de l'âge et des possibilités ultérieures de sevrage, de nouvelles procédures d'ablation, d'assistance définitive ou de transplantation, une assistance temporaire peut être proposée. Cette solution ne doit cependant pas être envisagée si aucune solution à terme n'apparaît possible. Enfin, en cas d'orage réfractaire chez un patient candidat à une greffe, une inscription en liste de super urgence est licite.

■ Conclusion

L'ablation reste la pièce angulaire du traitement de l'orage rythmique, surtout sur cardiopathie structurale, après échec de la prise en charge initiale et des traitements médicamenteux anti-arythmiques. Elle doit être proposée sans retard en l'absence d'efficacité de ceux-ci et permet en cas de réussite un meilleur pronostic à long terme, même si l'orage rythmique lui-même est souvent associé à une surmortalité dans le suivi.

BIBLIOGRAPHIE

1. HOCINI M, SHAH A, SZUMOWSKI L *et al.* Lifesaving Purkinje ablation of incessant ventricular fibrillation in ischemic heart disease: a multi-center case control study. *Heart Rhythm*, 2013;10:S37.
2. JAIS P, MAURY P, KHAIRY P *et al.* Elimination of local abnormal ventricular activities: a new end point for substrate modification in patients with scar-related ventricular tachycardia. *Circulation*, 2012;125:2184-2196.
3. DI BIASE L, BURKHARDT JD, LAKKIREDDY D *et al.* Ablation of Stable VTs Versus Substrate Ablation in Ischemic Cardiomyopathy: The VISTA Randomized Multicenter Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2015;66:2872-2882.
4. SACHER F, ROBERTS-THOMSON K, MAURY P *et al.* Epicardial ventricular tachycardia ablation a multicenter safety study. *J Am Coll Cardiol*, 2010;55:2366-2372.
5. HAÏSSAGUERRE M, EXTRAMIANA F, HOCINI M *et al.* Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with long-QT and Brugada syndromes. *Circulation*, 2003;108:925-928.
6. NADEMANEE K, VEERAKUL G, CHANDANAMATTHA P *et al.* Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. *Circulation*, 2011;123:1270-1279.
7. BUNCH TJ, DARBY A, MAY HT *et al.* Efficacy and safety of ventricular tachycardia ablation with mechanical

Le dossier – Orages rythmiques

- circulatory support compared with substrate-based ablation techniques. *Europace*, 2012;14:709-714.
8. MILLER MA, DUKKIPATI SR, MITTNACHT AJ *et al.* Activation and entrainment mapping of hemodynamically unstable ventricular tachycardia using a percutaneous left ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol*, 2011;58:1363-1371.
 9. BARATTO F, PAPPALARDO F, OLORIZ T *et al.* Extracorporeal Membrane Oxygenation for Hemodynamic Support of Ventricular Tachycardia Ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2016;9. pii: e004492.
 10. VASEGHI M, GIMA J, KANAAN C *et al.* Cardiac sympathetic denervation in patients with refractory ventricular arrhythmias or electrical storm: intermediate and long-term follow-up. *Heart Rhythm*, 2014;11:360-366.
 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. BRADFIELD JS, VASEGHI M, SHIVKUMAR K. Renal denervation for refractory ventricular arrhythmias. *Trends Cardiovasc Med*, 2014;24:206-213.
 13. NAYYAR S, GANESAN AN, BROOKS AG *et al.* Venturing into ventricular arrhythmia storm: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*, 2013;34:560-571.
 14. MUSER D, SANTANGELI P, LIANG JJ. Management of ventricular tachycardia storm in patients with structural heart disease. *World J Cardiol*, 2017;9:521-530.
 15. CARBUCICCHIO C, SANTAMARIA M, TREVISI N *et al.* Catheter ablation for the treatment of electrical storm in patients with implantable cardioverter-defibrillators: short- and long-term outcomes in a prospective single-center study. *Circulation*, 2008;117:462-469.

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

Le dossier – Orages rythmiques

Et après l'orage rythmique, quel devenir ?

RÉSUMÉ : L'orage rythmique est une situation fréquente cliniquement, en particulier chez les patients implantés en prévention secondaire. Il s'agit d'un tournant évolutif dans l'histoire naturelle des cardiopathies alourdissant le pronostic des patients, notamment dans les mois qui suivent l'événement. Le retentissement psychologique est également majeur et nécessite que ces patients et leur famille se fassent épauler.

Néanmoins, un orage rythmique peut revêtir des situations cliniques différentes entre la survenue isolée d'événements sans déstabilisation hémodynamique – qui relève alors d'un traitement anti-arythmique pharmacologique ou par radiofréquence – et la présentation clinique catastrophique qui nécessite une prise en charge réanimatoire. Il faut alors articuler la prise en charge de façon collégiale avec les réanimateurs et les chirurgiens dans une perspective plus large de prise en charge de l'insuffisance cardiaque aiguë.



F. BRIGADEAU
Service de Cardiologie, CHRU de LILLE.

L'orage rythmique, défini comme la survenue d'au moins 3 épisodes de troubles du rythme ventriculaire soutenus, détectés et traités par le défibrillateur, revêt, du fait de cette définition large, des situations cliniques très diverses.

En raison du développement des techniques ablatives et des supports hémodynamiques, certains patients relèvent de soins lourds, engageant les équipes de façon multidisciplinaire avec un coût de santé important. À l'inverse, traités précocement, ces troubles du rythme peuvent être jugulés et leur traitement améliore le pronostic des patients.

Quel pronostic après un orage rythmique ?

La délivrance de chocs (à l'inverse des ATP) par les défibrillateurs a constamment été associée à un pronostic plus sombre [1]. Dans l'étude SCD-HeFT, la

délivrance d'un seul choc s'associe sur le critère de mortalité à un *hazard ratio* (HR) de 5,68 et de 8,12 si plus d'un choc est délivré. La répétition des chocs peut aggraver la fonction systolique ventriculaire gauche et, bien sûr, génère une altération majeure de la qualité de vie des patients. Les réglages fins des défibrillateurs permettant d'éviter la délivrance des chocs sont donc essentiels [2]. Notons que les causes supposées déclenchantes une fois corrigées ne permettent pas d'éviter la récurrence, notamment les poussées d'insuffisance cardiaque [3] et les mouvements ischémiques amenant à une revascularisation coronaire. Seules la prescription d'antiarythmiques ou l'ablation par radiofréquence évitent la récurrence.

Plus spécifiquement sur l'orage rythmique, le pronostic semble altéré quelle que soit l'étiologie de la cardiopathie. Dans MADIT-II (essai qui a montré le bénéfice du défibrillateur en prévention primaire dans la maladie coronaire

Le dossier – Orages rythmiques

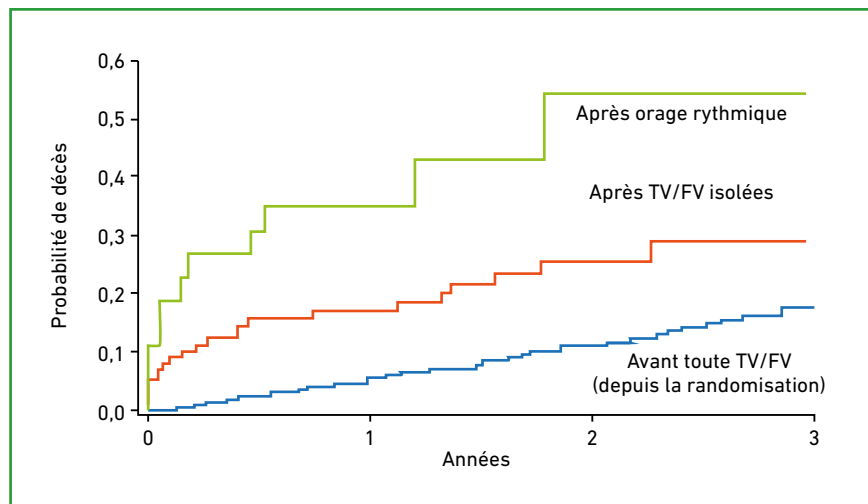


Fig. 1 : Pronostic des patients dans l'étude MADIT-II.

post-infarctus à fraction d'éjection basse) [4], les patients victimes d'orage rythmique avaient un risque substantiellement plus élevé de mortalité que les patients indemnes d'orage rythmique (HR à 17,8 dans les 3 premiers mois au décours de l'événement puis de 3,75) (fig. 1). Dans l'essai AVID [5], cette fois-ci chez des patients implantés d'un défibrillateur en prévention secondaire de troubles du rythme ventriculaire, l'orage rythmique était un facteur de risque indépendant de mortalité (RR de 2,4) puisque 38 % des patients victimes d'orage rythmique décédaient contre 15 % pour les patients sans orage rythmique au cours du suivi. Là encore, c'est dans les 3 mois suivant l'orage que la mortalité était la plus élevée.

D'autres études [6] n'ont en revanche pas pu démontrer que l'orage rythmique était un facteur indépendant de mortalité. Néanmoins, aucune d'entre elles ne dichotomisait la période post-orage immédiate de la période plus tardive. La question de savoir si les chocs répétés induisent une surmortalité ou s'ils sont simplement un marqueur de dégénérescence myocardique demeure donc toujours irrésolue. Une méta-analyse récente [7], compilation de 13 études, a montré que l'orage rythmique est fortement corrélé à une surmortalité et à

un risque accru de transplantation cardiaque (RR respectifs de 3,15 et 3,39). L'orage rythmique est donc probablement un tournant évolutif important dans l'histoire naturelle de l'insuffisance cardiaque. On ne peut néanmoins encore formellement le définir comme un facteur de risque mais peut-être plutôt comme un marqueur de risque.

Enfin, il ne faut pas négliger le retentissement psychologique majeur d'un tel événement. Il est impératif d'organiser un soutien psychologique au décours de l'événement. Une absence d'épaulement significatif dans ce contexte est source de réhospitalisations multiples indues [8].

Le traitement de l'orage rythmique change-t-il la donne ?

Pour répondre à cette question, il faut prendre en compte l'état hémodynamique du patient et ses comorbidités. Ces comorbidités ont été individualisées par un score (PAINESD Risk score). Ce dernier comprend les marqueurs suivants : l'âge supérieur à 60 ans, l'existence d'un diabète, d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), d'une maladie coronarienne post-infarctus, d'un stade de la NYHA III à IV, d'une

Variable	Score
BPCO	5
Âge > 60 ans	3
Maladie coronarienne	6
NYHA III à IV	6
FEVG < 25 %	3
Orage rythmique	5
Diabète de type II	3

Tableau 1 : Score PAINESD, prédictif d'un taux de mortalité à 30 jours (d'après [9]).

fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) < 25 %. L'existence d'un orage rythmique est également incluse dans ce score (tableau 1). Ils sont retrouvés, avec un poids relatif différent, comme grevant le pronostic d'une mortalité à 30 jours plus lourde en post-ablation de tachycardie ventriculaire [9]. Après une ablation par radiofréquence de tachycardie ventriculaire sur cardiopathie, la mortalité à 30 jours est de 5 % environ. Si le score excède 15, le risque de mortalité précoce devient significativement plus important.

En tenant compte de ce score, trois situations se présentent potentiellement en situation d'orage rythmique.

1. Patient stable sur le plan hémodynamique

Quand le patient a peu de comorbidités, c'est la situation la plus favorable, celle qui est associée au taux de succès le plus élevé (entre 75 % et 100 % de taux de succès selon les études [10, 11]) défini comme l'obtention d'une stimulation ventriculaire programmée (SVP) négative en fin de procédure. On sait que, dans ce contexte, on obtient une réduction de mortalité dans le suivi. La méta-analyse de Ghanbari *et al.* montre une réduction du RR de mortalité de 41 % après une ablation de tachycardie ventriculaire si la SVP devient négative en fin de procédure [12]. La question du traitement médical avant ablation n'est pas encore réglée dans cette situation,

mais il s'agit probablement de la situation la plus favorable en termes de taux de succès de la procédure et de pronostic pour le patient.

En présence de comorbidités plus importantes, c'est une situation dont il faut soupeser le rapport bénéfice/risque avec plus de prudence, les complications de la procédure étant plus fréquentes et graves. Dans les centres à haut ou très haut volume, le taux de complications médian oscille autour de 6 à 7 % [13]. Néanmoins, l'abstention thérapeutique est difficile à retenir chez un patient stable ayant reçu des chocs par son défibrillateur au vu du risque pronostique de l'orage rythmique. L'option du traitement médical pèse probablement (encore qu'il faille le démontrer) plus lourd dans cette situation. Proposer l'ablation en avertissant le patient du risque interventionnel reste une option recevable.

L'ablation dans ce contexte permet une réduction de mortalité. Dans la méta-analyse de Nayyar *et al.* [14], le taux de mortalité après ablation est de 17 % à 1,2 ans, à comparer avec les 27 % de mortalité à 1,6 ans et les 38 % à 3 ans dans les séries descriptives initiales.

Deux études sont attendues dans ce contexte avec impatience :

- l'étude PARTITA, qui devra nous éclairer sur le moment le plus approprié pour réaliser l'ablation (immédiatement après le premier choc ou si l'on doit attendre une situation d'orage rythmique) ;
- l'étude STAR-VT, qui va comparer l'ablation au traitement médical en situation d'orage rythmique sur TV monomorphe soutenue.

2. Patient hémodynamiquement instable avec TV incessantes

La plus volumineuse étude sur les résultats de l'ablation dans l'orage rythmique est celle de Carbucicchio *et al.* [15]. Elle a permis de dichotomiser les patients en deux groupes : les patients stables et

les patients instables. Le succès en aigu est similaire (70/75 % de taux de succès environ, là encore défini comme l'obtention d'une SVP négative). Cependant, le nombre de récurrences dans le groupe ablation en situation d'instabilité hémodynamique est plus important, ainsi que le nombre de morts subites dans le suivi, suggérant que dans cette situation l'ablation est plus palliative que curative.

Dans la méta-analyse de Nayyar, cette situation représente 37 % des orages rythmiques. Dans 80 % des cas, les patients ont une maladie coronaire post-infarctus, dans 20 % des cas il s'agit d'une myocardiopathie gauche à coronaires saines et dans 5 % d'une dysplasie arythmogène du ventricule droit (DAVD). Dans plus de la moitié des cas, cette situation implique le recours à la sédation profonde et à un support hémodynamique. Les patients en TV incessantes étaient plus instables hémodynamiquement, avec un pronostic plus sombre en termes de taux de succès de procédure puisque, dans cette situation, 42 % d'entre eux récidivent, le plus souvent avant même leur sortie de l'hôpital. Ces patients nécessitent un environnement très lourd avec un support hémodynamique, un engagement multidisciplinaire des équipes, le plus souvent en dehors des heures ouvrables. Ils ont par ailleurs une résistance accrue aux antiarythmiques.

En d'autres termes, si le patient est instable, on peut lui proposer une ablation, mais le succès en aigu défini comme la négativité de la procédure n'équivaut pas à une réduction de mortalité. Une large proportion de ces patients décède tout de même de déchéance myocardique avec insuffisance cardiaque terminale. Le traitement antiarythmique seul par radiofréquence et/ou médicamenteux est insuffisant dans cette situation. Cela est particulièrement vrai pour les patients avec un score PAINESD élevé. On peut ajouter que les TV incessantes en situation de myocardiopathie dilatée sont aussi associées à un impact moindre

sur la réduction de mortalité, probablement en raison du caractère plus souvent épigénétique des circuits de réentrée.

Que se passe-t-il en cas d'échec de la procédure ?

L'échec de la procédure d'ablation par radiofréquence présage d'une forte mortalité dans le suivi. Dans l'étude de Carbucicchio *et al.*, un échec de procédure (incapacité à éradiquer ne serait-ce que la tachycardie ventriculaire clinique) prédit un suivi avec une mortalité élevée (HR : 15,23 ; IC 95 % : 2,05-112,83 ; $p = 0,008$) (fig. 2). Dans la méta-analyse de Nayyar *et al.*, en cas d'échec de procédure, le risque de mortalité était multiplié par 4. Il est possible que ces patients aient une cardiopathie plus avancée, des complications de réanimation déjà débutantes. Notons par ailleurs que 55 % des décès surviennent dans les 3 mois au décours de l'orage rythmique. Une étude randomisée comparant la prise en charge réanimatoire sans et avec ablation n'a encore jamais été réalisée.

Ces données valident l'impression clinique que l'ablation par radiofréquence dans l'orage rythmique avec instabilité hémodynamique est une partie seulement de la prise en charge des patients. En particulier, l'articulation avec les réanimateurs, anesthésistes, cardiologues des USIC et chirurgiens cardiaques est essentielle. Avant même de mettre en œuvre la procédure, on doit répondre aux questions suivantes :

- quel est le projet au long cours du patient en termes d'insuffisance cardiaque (projet d'assistance en destination ou en pont à la transplantation) ?
- peut-on proposer une levée de l'assistance au patient en cas de succès de la procédure d'ablation ?

Une approche multidisciplinaire sera plus profitable au patient. La décision éthique la plus compliquée est celle d'un patient dont l'orage rythmique semble marquer une situation de déchéance

Le dossier – Orages rythmiques

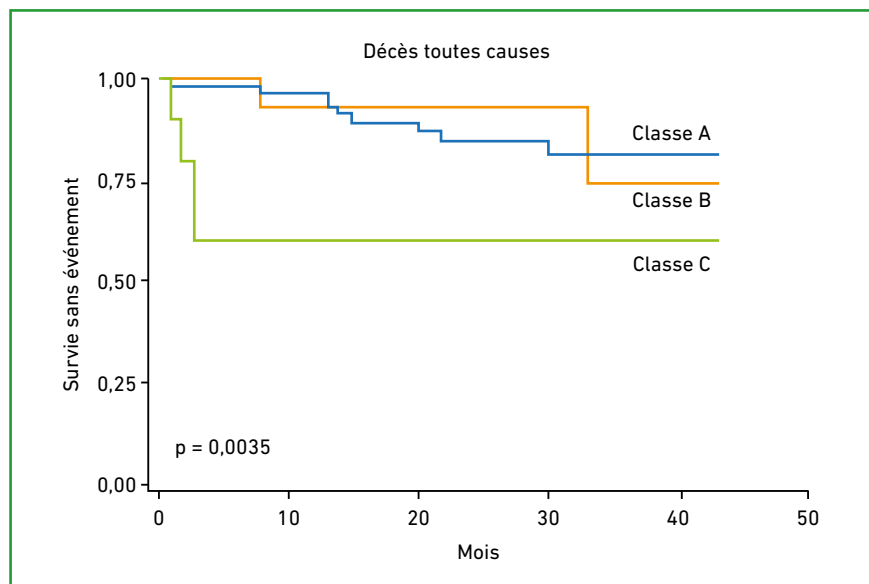


Fig. 2 : Mortalité toutes causes après ablation de tachycardie ventriculaire en cas d'orage rythmique. **Classe A :** patients avec SVP négative. **Classe B :** patients avec SVP positive mais dont la tachycardie clinique a été éradiquée. **Classe C :** patients dont aucune tachycardie n'a pu être éradiquée. La mortalité cardiaque est superposable à la mortalité toutes causes dans ce contexte.

myocardique, les tachycardies ventriculaires étant dans ce contexte un phénomène satellite des multiples défaillances de l'organisme. Peut-être faut-il là réfréner son envie de réaliser une ablation en l'absence de projet chirurgical de l'insuffisance cardiaque ?

BIBLIOGRAPHIE

1. POOLE JE, JOHNSON GW, KELLKAMP AS *et al.* Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med*, 2008;359:1009-1017.
2. WATHEN MS, DeGROOT PJ, SWEENEY MO *et al.* Prospective randomized multicenter trial of empirical antitachycardia pacing versus shocks for spontaneous rapid ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter-defibrillators: Pacing Fast Ventricular Tachycardia Reduces Shock Therapies (PainFREE Rx II) trial results. *Circulation*, 2004;110:2591-2596.
3. DAS MK, ZIPES DP. Antiarrhythmic and nonantiarrhythmic drugs for sudden cardiac death prevention. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2010;55:438-449.
4. SESSELBERG HW, MOSS AJ, McNITT S *et al.* Ventricular arrhythmia storms in post-infarction patients with implantable defibrillators for primary prevention indications: a MADIT-II substudy. *Heart Rhythm*, 2007;4:1395-1402.
5. GATZOULIS KONSTANTINOS A, ANDRIKOPOULOS GK, APOSTOLOPOULOS T *et al.* Electrical storm is an independent predictor of adverse long-term outcome in the era of implantable defibrillator therapy. *Europace*, 2005;7:184-192.
6. BRIGADEAU F, KOUAKAM C, KLUG D *et al.* Clinical predictors and prognostic significance of electrical storm in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Eur Heart J*, 2006;27:700-707.
7. GUERRA F, SHKOZA M, SCAPPINI L *et al.* Role of electrical storm as a mortality and morbidity risk factor and its clinical predictors: a meta-analysis. *Europace*, 2014;16:347-353.
8. DUNBAR SB, DOUGHERTY CM, SEARS SF *et al.* Educational and psychological

interventions to improve outcomes for recipients of implantable cardioverter defibrillators and their families: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2012; 126:2146-2172.

9. SANTANGELI P, FRANKEL DS, TUNG R *et al.* Early Mortality After Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Patients With Structural Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*, 2017;69:2105-2115.
10. CALKINS, EPSTEIN A, PACKER D *et al.* Catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with structural heart disease using cooled radiofrequency energy: results of a prospective multicenter study. Cooled RF Multi Center Investigators Group. *J Am Coll Cardiol*, 2000;35:1905-1914.
11. DiBIASE, BURKHARDT JD, LAKKIREDDY D *et al.* Ablation of Stable VTs Versus Substrate Ablation in Ischemic Cardiomyopathy: The VISTA Randomized Multicenter Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2015;66: 2872-2882.
12. GHANBARI H, BASER K, YOKOKAWA M *et al.* Noninducibility in postinfarction ventricular tachycardia as an end point for ventricular tachycardia ablation and its effects on outcomes: a meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014;7:677-683.
13. KUCK KH, SCHAUAMANN A, ECKARDT L *et al.* Catheter ablation of stable ventricular tachycardia before defibrillator implantation in patients with coronary heart disease (VTACH): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2010;375:31-40.
14. NAYYAR S, GANESAN AN, BROOKS AG *et al.* Venturing into ventricular arrhythmia storm: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*, 2013;34: 560-569.
15. CARBUCICCHIO C, SANTAMARIA M, TREVISI N *et al.* Catheter ablation for the treatment of electrical storm in patients with implantable cardioverter-defibrillators: short- and long-term outcomes in a prospective single-center study. *Circulation*, 2008;117:462-469.

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

Revue générale

Prévention secondaire des récurrences d'embolie pulmonaire

RÉSUMÉ : La détermination de la durée optimale de traitement d'une embolie pulmonaire, en vue de prévenir une récurrence, constitue une étape clé de la prise en charge thérapeutique et repose sur l'analyse du risque de récurrence thromboembolique après l'arrêt du traitement et du risque de complications hémorragiques sous traitement. Deux résultats majeurs sont acquis :

- en présence d'un facteur de risque majeur transitoire, le risque de récurrence est faible et ne justifie pas une prolongation du traitement au-delà de 6 mois ;
- en cas de risque élevé de récurrence (embolie pulmonaire non provoquée par un facteur transitoire), un traitement prolongé de 1 an ou 2 ans ne réduit pas le risque de récurrence à long terme par rapport à 3 ou 6 mois, le choix étant donc un traitement court ou un traitement non limité.

Chez les patients considérés à risque important de récidiver, il est nécessaire d'identifier ceux dont le risque de récurrence n'est pas assez élevé pour justifier d'un traitement non limité ; pour les autres, il convient de choisir le traitement prolongé ayant le meilleur rapport bénéfice/risque.

Les anticoagulants oraux directs (AOD) à dose pleine ou à dose réduite représentent une avancée prometteuse mais ils nécessitent des investigations complémentaires.



F. COUTURAUD

EA 3878 (GETBO), IBSAM,
CIC INSERM 1412,
Département de Médecine interne et
Pneumologie, CHU La Cavale Blanche,
BREST.

L'embolie pulmonaire (EP) est la manifestation clinique la plus sévère de la maladie veineuse thromboembolique (MVTE) [1, 2]. Le traitement anticoagulant, débuté en urgence, doit être conduit pour un minimum de 3 mois afin de permettre une régression du thrombus et pour des récurrences, mortelles et non mortelles, à court et moyen terme [1, 2]. Au-delà de 3 à 6 mois, la prolongation du traitement anticoagulant a pour objectif principal de réduire le risque de récurrence à long terme et repose sur l'identification des facteurs de risque de récurrence thrombotique sans traitement et des facteurs de risque de saignement sous anticoagulants [1, 2]. Ces 20 dernières années, des résultats décisifs ont été obtenus, modifiant radicalement la prise en charge en termes d'appréciation du risque de récurrence et de proposition de durée et de modalités du traitement anticoagulant.

Effet de la durée de traitement sur le risque de récurrence

1. Réduction de la durée de traitement à moins de 3 mois

La réduction de la durée de traitement anticoagulant d'une embolie pulmonaire de 3-6 mois à 4-6 semaines est associée à un risque de récurrence à long terme multiplié par 2, que l'EP soit provoquée par un facteur transitoire ou non. La durée minimale de traitement d'une EP est donc de 3 mois [1-3].

2. Allongement du traitement de 3 à 6 mois

Dans la méta-analyse de Boutitie *et al.*, aucune différence n'est observée en termes de risque de récurrence après 6 mois ou après 3 mois de traitement, sur un suivi de 2 ans après l'arrêt de traitement anticoagulant d'une EP provoquée ou non [3].

Revue générale

3. Allongement du traitement au-delà de 3 ou 6 mois

L'absence de bénéfice d'un traitement anticoagulant prolongé sur le risque de récurrence thromboembolique après l'arrêt d'un traitement anticoagulant pour une EP non provoquée (c'est-à-dire à haut risque de récurrence) a été récemment confirmée dans l'étude PADIS-PE, un essai multicentrique français randomisé contrôlé en double aveugle comparant un traitement prolongé de 18 mois par warfarine *versus* placebo chez 371 patients initialement traités par AVK pendant 6 mois pour un premier épisode d'EP non provoquée [4]. Pendant la période de traitement à l'étude, la poursuite de la warfarine était associée à une réduction du risque relatif de récurrence de 90 % (13,5 % et 1,7 % en intention de traiter dans les groupes placebo et warfarine respectivement). En revanche, sur la période totale de l'étude de 42 mois, le bénéfice n'était pas maintenu (24 % et 20,8 % dans les groupes placebo et warfarine respectivement). Ces résultats confirment ceux suggérés dans les études WOODIT-PE et WOODIT-DVT, deux études randomisées en ouvert, aux effectifs faibles, qui comparaient 12 et 3 mois de traitement (**tableau I**) [5, 6].

Ainsi, chez les patients ayant une EP non provoquée par un facteur majeur transitoire et sans facteur persistant clinique associé dès le premier épisode, seules deux options de traitement doivent être envisagées : soit un traitement court de 3 à 6 mois maximum, soit un traitement d'une durée non limitée (sans programmation de date d'arrêt). Cela a deux implications :

- le traitement anticoagulant conduit sur une durée non limitée est très efficace mais expose à un risque hémorragique qui s'accroît dans le temps ; l'enjeu est de déterminer des modalités de traitement qui soient associées à une réduction du risque hémorragique ;
- le second problème est qu'un traitement non limité ne bénéficie qu'aux

30 à 40 % de patients qui présenteront une récurrence si le traitement était stoppé, les 60 à 70 % restants étant inutilement exposés à un traitement non limité ; l'identification de ces derniers constitue donc un autre objectif scientifique majeur complémentaire.

Facteurs de récurrence déterminants

L'impact de ces facteurs sur l'arrêt ou non du traitement anticoagulant au terme des 3 à 6 premiers mois de traitement anticoagulant est décisif (**tableau II**).

Auteurs	Durée de suivi	Récurrences thromboemboliques selon la durée de traitement			
		3 mois	6 mois	12 mois	24 mois
WOODIT-PE, Agnelli [6]	34 mois	12,1 %		12,2 %	
WOODIT-DVT, Agnelli [5]	37 mois	16 %		16 %	
PADIS-PE, Couturaud [4]	42 mois		24 %		20,8 %

Tableau I : Allongement de la durée de traitement et risque de récurrence au décours d'une MVTE non provoquée.

Facteurs déterminants de la durée de traitement

Facteurs majeurs transitoires (MVTE provoquée)¹

- Chirurgie avec anesthésie générale dans les 3 derniers mois
- Fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois
- Immobilisation de plus de 3 jours en contexte médical aigu dans les 3 derniers mois
- Contraception estroprogestative, grossesse, *post-partum*, traitement hormonal de la ménopause

Facteurs majeurs persistants

- Cancer
- Syndrome des antiphospholipides
- Maladies inflammatoires chroniques (digestives telles que la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique)²
- Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique

MVTE non provoquée

- Absence de facteurs majeurs transitoires
- Absence de facteurs majeurs persistants

Facteurs modulateurs de la durée de traitement

Facteurs d'allongement de la durée de traitement

- Thrombophilie majeure : déficit en antithrombine
- Filtre cave permanent²
- Les hommes en général²
- Présentation clinique comme EP plutôt que TVP, sévérité initiale³
- Préférence du patient²

Facteurs de diminution de la durée de traitement

- Score HERDOO2 ≤ 1
- Les femmes en général, surtout de moins de 50 ans²
- Présentation clinique comme TVP proximale³
- Risque hémorragique élevé

¹ La définition de ces facteurs majeurs diffère de celle de l'ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*) ; l'observation importante est qu'ils sont tous associés à un risque faible de récurrence.

² Niveau de preuve faible.

³ Basée sur l'estimation de la gravité de la récurrence, plus importante lorsque l'épisode initial est une EP comparée à une TVP.

Tableau II : Facteurs de risque de récurrence thromboembolique.

1. Présence d'un facteur transitoire majeur

Chez les patients ayant une EP provoquée par un facteur transitoire majeur, le risque de récurrence thromboembolique veineuse est faible (incidence < 3 % par an après l'arrêt du traitement). Dans cette situation, un traitement court de 3 ou 6 mois est suffisant.

Ces facteurs transitoires décisifs sont :

- la chirurgie avec anesthésie générale ;
- les traumatismes des membres inférieurs ;
- l'alitement prolongé de plus de 72 heures dans les 3 mois ;
- un contexte hormonal (contraception estroprogestative, grossesse, *post-partum* et traitement hormonal substitutif de la ménopause) [1, 2].

2. Présence d'un facteur persistant majeur

Le cancer, le syndrome des antiphospholipides [7] et l'hypertension pulmonaire post-embolique sont des facteurs prothrombotiques persistants majeurs associés à un risque élevé de récurrence thromboembolique veineuse justifiant un traitement anticoagulant non limité, ou du moins, tant que le facteur est présent ou nécessite un traitement spécifique (pour le cancer) [1, 2].

3. MVTE non provoquée

Il s'agit des patients n'ayant ni facteur majeur transitoire, ni facteur persistant majeur tel que le cancer. Chez ces

patients, le risque de récurrence est élevé dès le premier épisode d'EP non provoquée (incidence ≥ 9 % l'année suivant l'arrêt du traitement anticoagulant) avec environ 30 à 40 % de ces patients qui vont récidiver à l'arrêt du traitement. Dans ce contexte, il est nécessaire d'identifier les patients ayant une faible probabilité de récidiver pour éviter de les exposer inutilement à un traitement non limité [4-6].

■ Gravité de la récurrence

Chez les patients ayant une MVTE sous la forme d'une EP, la récurrence est une EP dans 80 % des cas tandis que, si l'épisode initial est une thrombose veineuse profonde (TVP), la récurrence est une TVP dans 60 à 80 % des cas [8]. Ainsi, à fréquence de récurrence identique, le risque de décès par récurrence thromboembolique veineuse est environ 4 fois plus élevé lorsque la MVTE était une EP comparée à une TVP initiale. Cela suggère que la balance bénéfice/risque d'un traitement anticoagulant d'une durée non limitée est plus favorable si la MVTE non provoquée est une EP que si l'il s'agit d'une TVP proximale. Enfin, si la MVTE était non provoquée initialement, la récurrence est non provoquée dans 90 % des cas [4-6].

■ Facteurs de modulation

Pour la plupart de ces facteurs, l'association avec une récurrence thromboembo-

lique veineuse est modérée ou incertaine et leur présence isolée n'apparaît pas décisive sur la durée du traitement. Ils sont récapitulés dans le **tableau I**.

1. Facteurs de non-prolongation de traitement (**tableaux II et III**)

Le score HERDOO2 a été récemment validé dans une étude prospective portant sur 3 400 patients ayant présenté un premier épisode de MVTE non provoquée traitée initialement 6 mois par AVK [9]. Toutefois, ce score ne permet d'identifier que 12 % de patients à faible risque de récurrence chez lesquels le traitement peut être stoppé à 6 mois (lorsque le score HERDOO2 est ≤ 1) et il ne s'applique qu'aux femmes puisqu'aucun prédicteur n'a été retrouvé chez les hommes. Aucune distinction n'est faite entre EP et thrombose veineuse profonde. Finalement, cette étude confirme surtout que les femmes de moins de 50 ans ont un risque moindre de récurrence – que l'EP ait été provoquée par une exposition hormonale ou non – et que le traitement anticoagulant ne doit pas être prolongé. À l'inverse, chez les hommes et les femmes de plus de 50 ans, le risque de récurrence était plus élevé sans qu'il soit démontré qu'un traitement prolongé était nécessaire.

2. Facteurs de prolongation de traitement (**tableaux II et III**)

Parmi les thrombophilies héréditaires détectables, la seule qui semble associée à un risque important de récurrence est le

		Absence de facteurs modulateurs associés	Facteurs mineurs ou modulateurs	
			Facteurs d'allongement de la durée de traitement	Facteurs de diminution de la durée de traitement
Facteurs déterminants (décisifs)	EP provoquée par un facteur majeur transitoire	3 mois	6 mois	3 mois
	EP avec facteur majeur persistant	≥ 6 mois et tant que le facteur persiste	≥ 6 mois et tant que le facteur persiste	6 voire 3 mois
	EP non provoquée	≥ 6 mois	Non limité	6 voire 3 mois

Tableau III : Durée optimale de traitement anticoagulant en fonction des facteurs de risque.

I Revues générales

déficit en antithrombine ; pour toutes les autres, la démonstration n'est pas établie [10]. Enfin, la mutation Leiden et la mutation sur le gène de la prothrombine ne constituent pas des facteurs de risque de récurrence [11]. Sinon, le maintien d'un filtre cave au long cours et la présence d'une maladie inflammatoire digestive chronique sont des facteurs de risque de récurrence.

3. Facteurs incertains ou sans effet démontré sur la durée de traitement

Environ 1/3 des patients ayant eu une EP ont des séquelles perfusionnelles mesurées à la scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion. Un risque de récurrence multiplié par 2 a été rapporté.

Le faible pouvoir discriminant des D-dimères seuls a été confirmé par les résultats d'une cohorte de 320 patients ayant eu une MVTE non provoquée, traités pendant 3 mois, chez lesquels deux dosages de D-dimères étaient négatifs au moment de l'arrêt du traitement puis à 1 mois : l'incidence annuelle d'une récurrence était ainsi de 6,7 % par an ; en particulier, le risque était de 11 % par an chez les hommes [12]. Ainsi, le dosage isolé des D-dimères est peu discriminant et ne doit pas être réalisé en routine.

Une élévation du risque de récurrence thromboembolique veineux chez le sujet âgé a été observée dans plusieurs essais ; en contrepartie, le risque hémorragique est accru. Ainsi, un âge avancé ne doit pas conduire à réduire systématiquement les durées de traitement par crainte du risque hémorragique.

Risque hémorragique sous anticoagulant

Si, au cours des 6 premiers mois de traitement d'une EP ou d'une TVP, il a été montré que les AOD sont aussi efficaces et plus sûrs que la warfarine, en revanche, peu d'évaluations sont

disponibles sur les traitements prolongés [1]. Dans la seule étude ayant comparé directement la warfarine à un AOD (le dabigatran) chez des patients ayant une MVTE à haut risque de récurrence et justifiant d'un traitement prolongé, le taux d'hémorragie majeure était de 1,8 % dans le groupe warfarine et de 0,9 % dans le groupe dabigatran (différence non significative). En revanche, le risque d'hémorragie cliniquement pertinente non grave était réduit de 50 % [13]. Sinon, aucune autre comparaison n'a été réalisée entre AVK et les autres AOD, que ces derniers aient été administrés à dose pleine ou à dose réduite dans les phases d'extension [14, 15].

■ Balance bénéfique/risque

Cette balance bénéfique/risque prend en compte 3 facteurs :

- le poids des facteurs de risque de récurrence thromboembolique en l'absence de traitement anticoagulant ;
- le poids des facteurs de risque hémorragique sous traitement ;
- la préférence des patients (aspect fondamental).

La décision de prolonger ou non le traitement au-delà de 3 à 6 mois n'est prise qu'au terme de cette évaluation (**tableau III**). Ensuite, si la décision est prise de prolonger le traitement indéfiniment, la question est de déterminer avec quelle modalité de traitement (AVK INR 2-3, AOD à dose pleine ou AOD à dose réduite).

■ Modalités du traitement prolongé au-delà de 6 mois (**tableau III**)

1. AVK à dose réduite

Dans l'étude randomisée contrôlée en double aveugle ELATE, comparant la warfarine à dose réduite (INR 1,5-1,9) *versus* la warfarine à dose conventionnelle (INR 2-3) sur une durée non limi-

tée, le risque de récurrence de MVTE était multiplié par 3 dans le groupe à dose réduite comparé au groupe AVK à dose conventionnelle, sans réduction du risque hémorragique [16].

2. AOD à dose thérapeutique

Dans la seule étude ayant comparé directement la warfarine à un AOD (le dabigatran) chez des patients ayant une MVTE à haut risque de récurrence et justifiant d'un traitement prolongé, le dabigatran a été retrouvé non inférieur à la warfarine en termes de risque de récurrence thromboembolique veineux. Le risque d'hémorragie grave était non différent dans les deux groupes et une réduction de 50 % du risque combiné d'hémorragie grave et cliniquement pertinente non grave a été observée (5,6 % et 10,2 %, respectivement) [13].

3. AOD à dose réduite

Dans l'étude AMPLIFY-EXT, 2482 patients ayant eu une MVTE (93 % non provoquée) initialement traitée 6 à 12 mois – et pour lesquels l'indication à une prolongation était incertaine – ont été randomisés pour recevoir l'apixaban à dose pleine (5 mg x 2/jour) ou à dose réduite (2,5 mg x 2/jour) ou un placebo (bras de référence) pendant 1 an [14]. Dans cette étude, l'apixaban à dose pleine ou à dose réduite était supérieur au placebo sur le risque de récurrence thromboembolique veineux. Les risques hémorragiques étaient faibles dans les trois groupes, sans différences statistiquement significatives en termes de risque d'hémorragie grave ou d'hémorragie grave combinée aux hémorragies cliniquement pertinentes non graves. Toutefois, si aucune hétérogénéité n'a été mise en évidence sur les analyses en strates, cette étude n'a pas permis de démontrer si l'apixaban à dose réduite, comparé à l'apixaban à dose pleine, était non inférieur en termes d'efficacité et supérieur en termes de risque hémorragique, en particulier chez les patients à haut risque de récurrence.

POINTS FORTS

- Pour une embolie pulmonaire provoquée par un facteur transitoire, un traitement anticoagulant de 3 à 6 mois est suffisant.
- Pour une embolie pulmonaire non provoquée par un facteur transitoire, le traitement anticoagulant est soit court (3 à 6 mois), soit poursuivi pour une durée non limitée dès le 1^{er} épisode.
- À l'exception du syndrome des antiphospholipides et du déficit en antithrombine, les thrombophilies n'ont aucun impact sur le risque de récurrence et donc sur la durée du traitement.
- L'aspirine n'a pas sa place dans la prévention d'une récurrence d'embolie pulmonaire.
- Les anticoagulants oraux directs sont prometteurs dans la prévention de la récurrence d'embolie pulmonaire bien que la posologie optimale (à dose réduite ou à dose pleine) reste à déterminer.

Dans l'étude EINSTEIN-CHOICE, 3 365 patients ayant eu une MVTE (40 % non provoquée, 60 % provoquée par un facteur transitoire ou persistant) initialement traitée 6 à 12 mois – et chez lesquels l'indication à un traitement non limité était incertaine – ont été randomisés pour recevoir le rivaroxaban à dose pleine (20 mg x 1/jour) ou à dose réduite (10 mg x 1/jour) ou l'aspirine (bras de référence) pendant 1 an [15]. Le rivaroxaban à dose pleine ou à dose réduite était supérieur à l'aspirine sur le risque de récurrence thromboembolique veineux. Les risques hémorragiques étaient faibles dans les trois groupes, sans différences statistiquement significatives en termes de risque d'hémorragie grave ou d'hémorragie grave combinée aux hémorragies cliniquement pertinentes non graves. Cette étude permet de démontrer que l'aspirine n'est pas un traitement efficace ni sûr pour prévenir une récurrence. En revanche, si les analyses stratifiées ne mettent pas en évidence d'hétérogénéité, tout comme avec l'apixaban, cette étude ne permet pas de vérifier, en raison de son schéma de conception et de la taille de l'effectif, si le rivaroxaban à dose réduite comparé au rivaroxaban à dose pleine est non inférieur en termes d'efficacité et supérieur en termes de risque hémorragique, en particulier chez les patients à haut risque de récurrence.

Ainsi, aucune étude ayant pour objectif de comparer les AOD à dose réduite aux AVK ou aux AOD à dose pleine chez des patients pour lesquels une durée non limitée de traitement était indiquée (patients à haut risque de récurrence) n'a été réalisée. Par conséquent, qu'il s'agisse de l'apixaban ou du rivaroxaban, les résultats obtenus dans les deux études ci-dessus ne permettent pas de recommander un traitement prolongé par AOD à dose réduite plutôt qu'à dose pleine chez des patients à haut risque de récurrence.

4. Cas particulier du cancer

Au-delà des 3 à 6 premiers mois de traitement par héparine de bas poids

moléculaire, le traitement anticoagulant doit être poursuivi tant que le cancer est actif ou en cours de traitement, par AVK [1, 2] (particulièrement si le cancer est stabilisé mais nécessite un traitement anticancéreux au long cours comme les traitements hormonaux ou le thalidomide) voire par héparine de bas poids moléculaire selon la tolérance des patients au traitement injectable. Les AOD n'ont pas été évalués dans cette indication et les essais sont en cours.

■ Conclusion

Si la détermination de la durée de traitement d'une embolie pulmonaire demeure une étape difficile de la prise en charge, des certitudes sont néanmoins acquises : la durée minimale de traitement d'une EP est de 3 mois, un traitement court de 3 ou 6 mois est suffisant en cas d'EP provoquée par un facteur majeur transitoire et, pour les EP non provoquées, le traitement doit être court (3 à 6 mois) ou non limité dès le premier épisode, étant donné l'absence de bénéfice des traitements prolongés mais limités de 1 ou 2 ans. Dans le contexte

d'une première EP non provoquée, deux questions sont non résolues :

- l'identification des patients à faible risque ne justifiant pas d'un traitement prolongé (ici, les facteurs de risque cliniques se révèlent plus informatifs que les facteurs biologiques ou morphologiques) ;
- le choix de la dose optimale de traitement anticoagulant prolongé, les AOD à dose réduite étant prometteurs mais la preuve de la réduction du risque hémorragique sans perte d'efficacité n'ayant pas été établie.

Ces deux questions nécessitent une recherche active pour le clinicien compte tenu des enjeux pour les patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. KEARON C, AKL EA, ORNELAS J *et al.* Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, 2016;149:315-352.
2. KONSTANTINIDES SV, TORBICKI A, AGNELLI G *et al.* Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of

Revue générale

- Cardiology. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*, 2014;35:3033-3069.
3. BOUTTIE F, PINEDE L, SCHULMAN S *et al*. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ*, 2011;342:d3036.
 4. COUTURAUD F, SANCHEZ O, PERNOD G *et al*. Six months vs extended oral anticoagulation after a first episode of pulmonary embolism: the PADIS-PE randomized clinical trial. *JAMA*, 2015;314:31-40.
 5. AGNELLI G, PRANDONI P, SANTAMARIA MG *et al*. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin optimal duration italian trial investigators. *N Engl J Med*, 2001;345:165-169.
 6. AGNELLI G, PRANDONI P, BECATTINI C *et al*. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med*, 2003;139:19-25.
 7. KEARON C, JULIAN JA, KOVACS MJ *et al*. ELATE Investigators. Influence of thrombophilia on risk of recurrent venous thromboembolism while on warfarin: results from a randomized trial. *Blood*, 2008;112:4432-4436.
 8. DOUKETIS JD, KEARON C, BATES S *et al*. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA*, 1998;279:458-462.
 9. RODGER MA, LE GAL G, ANDERSON DR *et al*. REVERSE II Study Investigators. Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. *BMJ*, 2017;356:j1065.
 10. DI MINNO MN, AMBROSINO P, AGENO W *et al*. Natural anticoagulants deficiency and the risk of venous thromboembolism: a meta-analysis of observational studies. *Thromb Res*, 2015;135:923-932.
 11. SEGAL JB, BROTMAN DJ, NECOCHEA AJ *et al*. Predictive value of factor V Leiden and prothrombin G20210A in adults with venous thromboembolism and in family members of those with a mutation: a systematic review. *JAMA*, 2009;301:2472-2485.
 12. KEARON C, SPENCER FA, O'KEEFFE D *et al*. D-dimer Optimal Duration Study Investigators. D-dimer testing to select patients with a first unprovoked venous thromboembolism who can stop anticoagulant therapy: a cohort study. *Ann Intern Med*, 2015;162:27-34.
 13. SCHULMAN S, KEARON C, KAKKAR AK *et al*. RE-MEDY Trial Investigators; RE-SONATE Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013;368:709-718.
 14. AGNELLI G, BULLER HR, COHEN A *et al*. AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013;368:699-708.
 15. WEITZ JI, LENSING AWA, PRINS MH *et al*. EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*, 2017; 376:1211-1222.
 16. KEARON C, GINSBERG JS, KOVACS MJ *et al*. Extended Low-Intensity Anticoagulation for Thrombo-Embolism Investigators. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2003;349:631-639.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants : bourse de recherche Pfizer; participation à des boards et symposiums (Bayer, Astra Zeneca, BMS, Daiichi Sankyo, Boehringer, GSK), aide à la participation à des congrès (Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo, LEO Pharma, Bristol-Myers Squibb, MSD, GSK, Roche, Novartis et Actelion); subventions publiques (Fondation des maladies rares, Fondation pour la recherche, PHRC nationaux et interrégionaux, Fonds de dotation Archipel, Fonds de dotation du CHRU de Brest).

réalités

CARDIOLOGIQUES

☐ oui, je m'abonne à *Réalités Cardologiques*

Médecin: ☐ 1 an: 60 € ☐ 2 ans: 95 €

Étudiant/Interne: ☐ 1 an: 50 € ☐ 2 ans: 70 €
(joindre un justificatif)

Étranger: ☐ 1 an: 80 € ☐ 2 ans: 120 €
(DOM-TOM compris)

Bulletin à retourner à: Performances Médicales
91, avenue de la République – 75011 Paris
Déductible des frais professionnels

Bulletin d'abonnement

Nom:

Prénom:

Adresse:

Ville/Code postal:

E-mail:

Règlement

☐ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

☐ Par carte bancaire n°
(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration: Cryptogramme:

Signature:



■ Revues générales

Quel traitement antidiabétique pendant et après le syndrome coronaire aigu ?

RÉSUMÉ : En raison de la très grande prévalence du diabète et des troubles du métabolisme glucidique chez les patients hospitalisés pour un syndrome coronaire aigu (SCA), la question de la prise en charge du diabète pendant et après un SCA est importante et a motivé la rédaction d'un consensus commun sur ce thème par la Société Francophone du Diabète et la Société Française de cardiologie. Lors de la prise en charge initiale en unité de soins intensifs cardiologiques (USIC), une insulinothérapie sera mise en place en cas de glycémie à l'admission $\geq 1,80$ g/L (10 mmol/L). Au décours de l'hospitalisation en USIC, la poursuite du traitement par insuline n'est pas obligatoire et il sera possible d'avoir recours à d'autres traitements antidiabétiques. Le choix du traitement antidiabétique sera guidé, chez chaque patient, principalement par le profil physiopathologique de son diabète.



B. VERGÈS

Service Endocrinologie, Diabétologie et Maladies métaboliques, CHU de DIJON.

Le risque cardiovasculaire significativement élevé des patients diabétiques de type 2 fait qu'environ un tiers des patients hospitalisés pour syndrome coronaire aigu (SCA) sont diabétiques. Par ailleurs, un autre tiers des patients présentant un SCA souffrent d'anomalies du métabolisme glucidique à type d'hyperglycémie à jeun non diabétique ou d'intolérance au glucose [1]. En outre, plusieurs travaux ont clairement indiqué que les anomalies du métabolisme glucidique étaient associées à une augmentation de la morbi-mortalité au décours d'un syndrome coronaire aigu [2].

Ainsi, la question de la prise en charge du patient hyperglycémique/diabétique au cours et au décours immédiat d'un SCA est importante. C'est la raison pour laquelle la Société Francophone du Diabète (SFD) et la Société Française de Cardiologie (SFC) ont rédigé un consensus abordant les questions diagnostiques et thérapeutiques concernant le patient hyperglycémique/diabétique au cours et au décours immédiat d'un syndrome coronaire aigu [3].

Nous n'aborderons pas ici la question diagnostique et nous nous intéresserons plus spécifiquement à la prise en charge thérapeutique de l'hyperglycémie ou du diabète au cours et au décours immédiat du SCA.

■ Prise en charge de l'hyperglycémie ou du diabète en USIC

Plusieurs questions thérapeutiques se posent pour traiter une hyperglycémie ou un diabète en USIC.

1. Quand est-il nécessaire de mettre en route un traitement par insuline ?

- **Chez un patient non diabétique connu :** il est conseillé de mettre en place un traitement par insuline lorsque la glycémie à l'admission est $\geq 1,80$ g/L (10 mmol/L) [3].

- **Chez un patient diabétique connu :** – il est conseillé de mettre en place un traitement par insuline lorsque la glycémie à l'admission est $\geq 1,80$ g/L

I Revues générales

(10 mmol/L) ou lorsque la glycémie préprandiale, au cours du suivi, est $\geq 1,40$ g/L (7,8 mmol/L);

– tous les autres traitements antidiabétiques seront arrêtés;

– si le patient diabétique était traité par insuline avant son hospitalisation, son protocole d'insulinothérapie pourra être maintenu si la glycémie à l'admission est $< 1,8$ g/L (10 mmol/L) et/ou la glycémie préprandiale, au cours du suivi, est $< 1,40$ g/L (7,8 mmol/L).

2. Quelles sont les modalités de l'insulinothérapie en USIC ?

● Il est recommandé d'utiliser l'administration continue intraveineuse (IV) d'insuline avec des bolus préprandiaux. Les doses d'insuline (débit de base et bolus) seront adaptées en fonction des glycémies capillaires.

● Un objectif glycémique entre 140 et 180 mg/dL (7,7-10 mmol/L) est recommandé pour la majorité des patients plutôt qu'un objectif plus strict entre 110 et 140 mg/dL (6,1-7,7 mmol/L).

● Un objectif glycémique < 110 mg/dL (6,1 mmol/L) n'est pas recommandé.

3. Quelle surveillance glycémique est recommandée en USIC ?

● En cas d'insulinothérapie continue IV, la surveillance des glycémies capillaires sera réalisée 1 heure après l'initiation de l'insulinothérapie, puis toutes les 2 heures.

● Chez les patients hyperglycémiques ou diabétiques non traités par insulinothérapie continue IV, la surveillance des glycémies capillaires sera réalisée avant chaque repas, 2 heures après chaque repas et le soir au coucher.

4. Que faire si le patient est traité par metformine ?

● La metformine doit être arrêtée dès l'arrivée du patient en raison des examens d'imagerie avec produit de contraste

(coronarographie) jusqu'à 48 heures après l'examen d'imagerie.

● Ensuite, la metformine peut être réintroduite. Elle n'est pas contre-indiquée au décours immédiat d'un SCA, en l'absence d'insuffisance rénale. Notons que plusieurs études ont mis en évidence une réduction de la mortalité cardiovasculaire chez les patients diabétiques traités par metformine [3].

Prise en charge de l'hyperglycémie ou du diabète au décours de l'hospitalisation en USIC

1. Que faire du traitement par insuline mis en place au cours de l'hospitalisation en USIC ?

● Au décours de l'hospitalisation en USIC, la poursuite du traitement par insuline n'est pas obligatoire et il sera possible d'avoir recours à d'autres traitements antidiabétiques.

● Dans de nombreux cas, le traitement par insuline peut être arrêté et remplacé par un traitement antidiabétique approprié.

2. Quel traitement antidiabétique choisir en post-SCA immédiat ?

● Le choix du traitement antidiabétique le plus approprié dépend essentiellement du profil métabolique du patient (insulinorésistance, insulinopénie).

● Devant les différentes classes thérapeutiques d'agents antidiabétiques, il apparaît important de choisir le traitement le plus approprié à la physiopathologie du diabète de chaque patient.

● La réduction pondérale, l'activité physique et la metformine sont efficaces en situation d'insulinorésistance.

● Les sulfamides hypoglycémifiants, les glinides et l'insuline sont indiqués en cas de déficit d'insulinosécrétion.

● Les inhibiteurs de la DDP4 augmentent la sécrétion d'insuline et réduisent la sécrétion de glucagon.

● Les agonistes du GLP-1 augmentent la sécrétion d'insuline, réduisent la sécrétion de glucagon et diminuent la résistance à l'insuline (en partie favorisée par une réduction pondérale).

● Les inhibiteurs de SGLT2, non encore disponibles en France, ont une action hypoglycémifiante en réduisant la réabsorption tubulaire rénale du glucose. Ils diminuent, par ailleurs, la résistance à l'insuline car ils entraînent une réduction pondérale.

● Le choix du traitement antidiabétique le mieux adapté n'est pas toujours aisé et il peut être utile de prendre un avis spécialisé auprès d'un endocrinologue-diabétologue.

3. Tous les agents hypoglycémifiants sont-ils sûrs après un SCA ? Certains ont-ils des effets cardiovasculaires bénéfiques ?

● La metformine n'est pas contre-indiquée après un SCA, en l'absence d'insuffisance rénale. Certaines données laissent penser qu'elle pourrait avoir des effets cardiovasculaires bénéfiques. En effet, dans l'étude prospective UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*), le traitement par metformine en monothérapie était associé à une réduction significative du risque d'infarctus du myocarde de 39 %, d'accident vasculaire cérébral de 41 % et de mortalité globale de 36 % comparé au traitement par sulfamides hypoglycémifiants ou insuline [4]. Il a été montré, dans une méta-analyse, que le traitement par metformine était associé à une réduction significative de la mortalité cardiovasculaire (OR = 0,74 ; IC 95 % : 0,62-0,89), en comparaison aux autres traitements antidiabétiques [5]. Parmi les 19699 patients diabétiques de type 2 du registre REACH, il était noté une diminution significative de la mortalité à 2 ans chez les patients traités par

metformine (HR ajusté = 0,76 ; $p < 0,001$) [6]. Dans une étude danoise, réalisée chez 10 920 patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque, le traitement par metformine était associé à une mortalité plus faible, comparé aux traitements par sulfamides ou insuline [7].

- L'utilisation des sulfamides hypoglycémisants sera plus prudente. En effet, en raison d'une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires dans plusieurs études observationnelles avec les sulfamides de 1^{re} génération et le glibenclamide, il est déconseillé de les utiliser. Ainsi, une large étude observationnelle a mis en évidence une augmentation de la mortalité cardiovasculaire et de la survenue d'insuffisance cardiaque chez les patients traités par sulfamides, comparés à ceux traités par metformine [8]. Les données du registre danois font apparaître une augmentation significative du risque cardiovasculaire chez les patients sous sulfamides, à l'exception du gliclazide [9]. Par ailleurs, le registre FAST-MI a objectivé une mortalité intra-hospitalière significativement plus faible chez les diabétiques traités par les sulfamides plus spécifiques des cellules pancréatiques (gliclazide, glimépiride) que chez ceux traités par glibenclamide, ce qui semble confirmer des distinctions entre les différents sulfamides hypoglycémisants. C'est pourquoi, si un traitement par sulfamides hypoglycémisants doit être initié, on utilisera de préférence le gliclazide ou le glimépiride.

- Les glinides ne sont pas contre-indiqués après un SCA [3].

- L'acarbose, qui agit en réduisant principalement la glycémie postprandiale, n'est pas contre-indiquée après un SCA. Certaines études ont montré un effet bénéfique de l'acarbose avec réduction du risque d'événements cardiovasculaires [3].

- Les inhibiteurs de la DPP4 ne sont pas contre-indiqués après un SCA. Leur innocuité cardiovasculaire a été montrée

dans plusieurs études prospectives [10-12]. Ainsi, le traitement par saxagliptine dans l'étude SAVOR [11], par alogliptine dans l'étude EXAMINE [12] et par sitagliptine dans l'étude TECOS [10] était associé à un risque de survenue d'accidents cardiovasculaires majeurs identique à celui du groupe contrôle.

- Les agonistes du GLP-1 ne sont pas contre-indiqués après un SCA. Certains agonistes du GLP-1 ont même fait la preuve d'un bénéfice cardiovasculaire. Ainsi, l'étude prospective LEADER, réalisée chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire (82 % en prévention secondaire), a mis en évidence, sous liraglutide, une réduction significative des événements cardiovasculaires majeurs (-13 %), des infarctus du myocarde (-14 %), de la mortalité cardiovasculaire (-22 %) et de la mortalité globale (-15 %) [13].

POINTS FORTS

- Lors de la prise en charge initiale en USIC, une insulinothérapie sera mise en place en cas de glycémie à l'admission $\geq 1,80$ g/L (10 mmol/L).
- Au décours de l'hospitalisation en USIC, la poursuite du traitement par insuline n'est pas obligatoire et il sera possible d'avoir recours à d'autres traitements antidiabétiques. Le choix du traitement antidiabétique sera guidé, chez chaque patient, principalement par le profil physiopathologique de son diabète.
- La metformine, l'acarbose, les glinides, les inhibiteurs de la DPP4 et les agonistes du GLP-1 sont dénués d'effets secondaires cardiovasculaires.
- Un des agonistes du GLP-1, le liraglutide, a récemment fait la preuve de son efficacité pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires majeurs. En revanche, l'utilisation des sulfamides de 1^{re} génération et du glibenclamide est déconseillée après un SCA.
- Un avis thérapeutique auprès d'un endocrinologue-diabétologue est recommandé en cas de mauvais contrôle glycémique ($HbA1c \geq 8$ %), en cas d'introduction d'une insulinothérapie au long cours et en cas d'hypoglycémies sévères ou répétées.

- Un inhibiteur de SGLT2, l'empagliflozine, a fait la preuve d'une réduction significative de la mortalité cardiovasculaire chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire, liée essentiellement à une diminution de l'insuffisance cardiaque [14]. Notons que l'empagliflozine n'est pas encore disponible en France.

Une règle d'or : éviter les hypoglycémies

La survenue d'hypoglycémies chez les patients diabétiques est associée à une augmentation très significative de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires. Une analyse d'une large base de données de 10 422 patients diabétiques de type 2 traités par insuline a mis en évidence, chez les patients présentant des hypoglycémies, une augmentation

Revue générale

du risque d'accident cardiovasculaire majeur de 49 % chez les patients dénués d'antécédents cardiovasculaires et de 60 % chez ceux ayant des antécédents cardiovasculaires [15]. Il est observé, chez les patients diabétiques de type 2 traités par insuline et ayant des antécédents cardiovasculaires, une augmentation de la mortalité globale de 74 % en cas d'hypoglycémies [15]. Ainsi, chez tout patient coronarien, il apparaît indispensable de limiter le risque d'hypoglycémies induites par les traitements. C'est la raison pour laquelle l'insuline et les agents insulinosécréteurs (sulfamides, glinides) ne devront être utilisés qu'en cas d'impérative nécessité.

Quand prendre un avis spécialisé auprès d'un endocrinologue-diabétologue ?

Comme nous l'avons vu précédemment, la prise en charge thérapeutique du diabète de type 2 n'est pas simple chez tous les patients et le choix du traitement antidiabétique le plus approprié n'est pas toujours aisé. Ainsi, dans certaines situations cliniques, l'avis spécialisé auprès d'un endocrinologue-diabétologue sera nécessaire. Il est recommandé de prendre un tel avis spécialisé dans les situations suivantes [3] :

- en cas de découverte d'un diabète lors de l'hospitalisation pour syndrome coronaire aigu ;
- en cas de mauvais contrôle glycémique ($HbA1c \geq 8\%$) ;
- en cas d'introduction d'une insulinothérapie au long cours ;
- en cas d'hypoglycémies sévères ou répétées.

BIBLIOGRAPHIE

1. NORHAMMAR A, TENERZ A, NILSSON G *et al.* Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet*, 2002;359:2140-2144.
2. VERGÈS B, ZELLER M, DENTAN G *et al.* Impact of fasting glycemia on short-term prognosis after acute myocardial infarction. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007;92:2136-2140.
3. VERGÈS B, AVIGNON A, BONNET F *et al.* Consensus statement on the care of the hyperglycaemic/diabetic patient during and in the immediate follow-up of acute coronary syndrome. *Diabetes Metab*, 2012;38:113-127.
4. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 1998;352:854-865.
5. SELVIN E, BOLEN S, YEH HC *et al.* Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med*, 2008;168:2070-2080.
6. ROUSSEL R, TRAVERS F, PASQUET B *et al.* Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherosclerosis. *Arch Intern Med*, 2010;170:1892-1899.
7. ANDERSSON C, OLESEN JB, HANSEN PR *et al.* Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: a retrospective nationwide cohort study. *Diabetologia*, 2010;53:2546-2553.
8. TZOUZAKI I, MOLOKHIA M, CURCIN V *et al.* Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ*, 2009;339:b4731.
9. SCHRAMM TK, GISLASON GH, VAAG A *et al.* Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J*, 2011;32:1900-1908.
10. GREEN JB, BETHEL MA, ARMSTRONG PW *et al.* Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2015;373:232-242.
11. SCIRICA BM, BHATT DL, BRAUNWALD E *et al.* Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2013;369:1317-1326.
12. WHITE WB, CANNON CP, HELLER SR *et al.* Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2013;369:1327-1335.
13. MARSO SP, DANIELS GH, BROWN-FRANSEN K *et al.* Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2016;375:311-322.
14. ZINMAN B, WANNER C, LACHIN JM *et al.* Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2015;373:2117-2128.
15. KHUNTI K, DAVIES M, MAJEED A *et al.* Hypoglycemia and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in insulin-treated people with type 1 and type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetes Care*, 2015;38:316-322.

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

■ Revues générales

Syndrome d'apnées du sommeil et réadaptation cardiaque

RÉSUMÉ : Les troubles respiratoires du sommeil sont très fréquemment associés aux pathologies cardiovasculaires, leur prévalence en réadaptation cardiaque variant entre 30 et 70 % selon les populations étudiées.

La période de réadaptation, à distance d'un événement aigu, constitue un moment propice au dépistage de ce facteur ou marqueur de risque.

Le dépistage peut être fait par de simples questionnaires, des outils de *screening* ou diagnostiques tels que la polygraphie nocturne. La détection de troubles respiratoires du sommeil permet d'adresser le patient pour avis et prise en charge spécialisée. De plus, parmi les nombreux bénéfices de l'entraînement physique pratiqué en réadaptation cardiaque, la réduction des apnées du sommeil est loin d'être négligeable.



M.-C. ILIOU

Service de Réadaptation cardiaque et Prévention secondaire, Hôpital Corentin Celton, ISSY-LES-MOULINEAUX.

■ Apnées du sommeil et pathologies cardiaques

La réadaptation cardiaque et la prévention cardiovasculaire nécessitent un programme personnalisé et constituent une véritable prise en charge globale comprenant la recherche de troubles respiratoires du sommeil.

Le syndrome d'apnées du sommeil (SAS) est défini comme des arrêts répétitifs de la respiration au cours du sommeil d'au moins 10 secondes. Sa sévérité est classée en fonction de l'index d'apnée-hypopnée (IAH) lors de la polygraphie/polysomnographie :

- modérée si IAH > 5/h ;
- moyenne si IAH > 15/h ;
- sévère si IAH > 30/h.

Différents types de troubles respiratoires du sommeil (TRS) sont possibles, dont les plus fréquents sont les apnées obstructives (qui résultent d'un collapsus des voies aériennes) et centrales (liées à un défaut de la commande centrale dû à une instabilité du contrôle des chémorécep-

teurs). Les conséquences physiopathologiques des apnées sont les suivantes :

- activation du système sympathique ;
- réduction de la variabilité sinusale ;
- exacerbation de la réponse inflammatoire ;
- dysfonction endothéliale ;
- activation plaquettaire ;
- augmentation du stress oxydant.

Toutes ces manifestations aboutissent à une augmentation du risque de la survenue de pathologies cardiovasculaires et métaboliques (**fig. 1**). À titre d'exemple, en utilisant la cartographie par impédance, Hargens *et al.* ont démontré que les apnées obstructives ont un impact sur les variables hémodynamiques : 66 % de ces patients présentent une réduction de leur fonction cardiaque avec augmentation des pressions et volumes ventriculaires, diminution du débit cardiaque, du volume d'éjection systolique (VES) et de l'indice de contractilité [1].

Ces différents types d'apnées se retrouvent fréquemment dans les pathologies cardiaques avec des préva-

Revue générale

lences variables mais sont souvent soit méconnues, soit sous-estimées. Ainsi, les troubles respiratoires du sommeil sont très fréquents dans les hypertension artérielles (HTA) résistantes ou les arythmies nocturnes, mais également fréquemment associés aux pathologies coronaires et à l'insuffisance cardiaque. Les troubles respiratoires du sommeil

seraient 2 à 3 fois plus fréquents chez les patients porteurs de pathologies cardiovasculaires que dans la population générale [2].

De plus, les troubles respiratoires du sommeil sont associés à une augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire, faisant des apnées du sommeil un marqueur

du risque pour certains, un facteur de risque (FDR) pour d'autres. Par exemple, les apnées obstructives représentent un facteur de risque indépendant d'un excès de mortalité significatif chez les patients avec ou sans cardiopathie connue. En cas d'apnées associées à l'insuffisance cardiaque (**fig. 2**), le risque de mortalité est accru avec un risque relatif (RR)

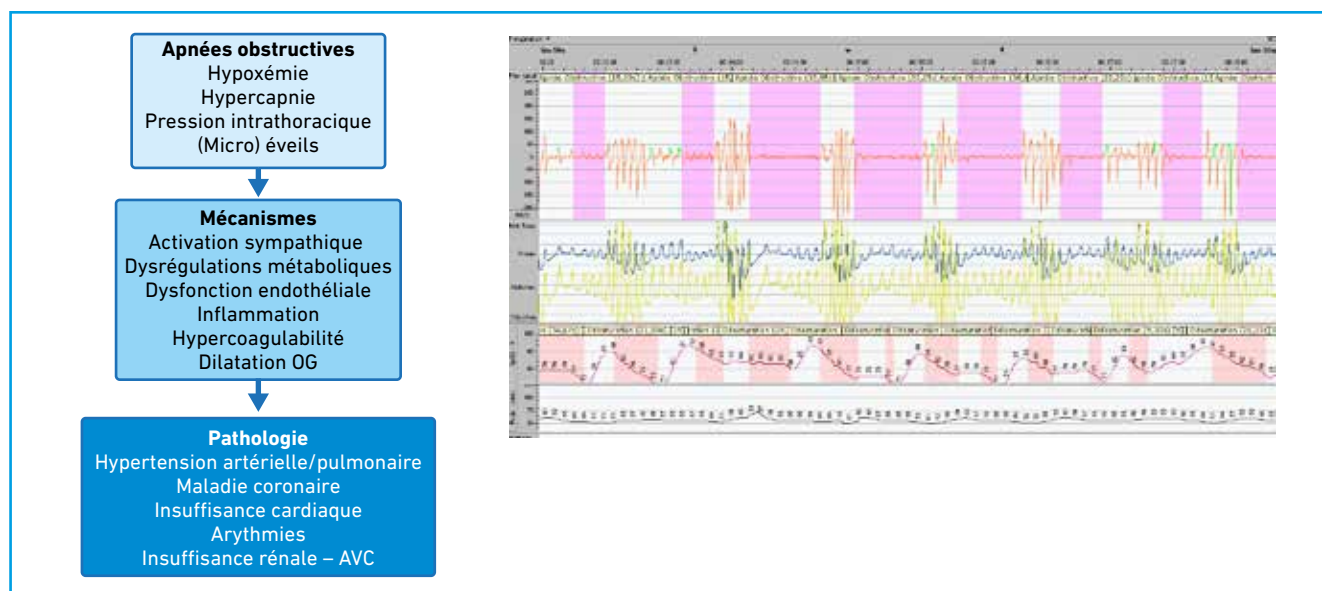


Fig 1 : Conséquences des apnées obstructives.

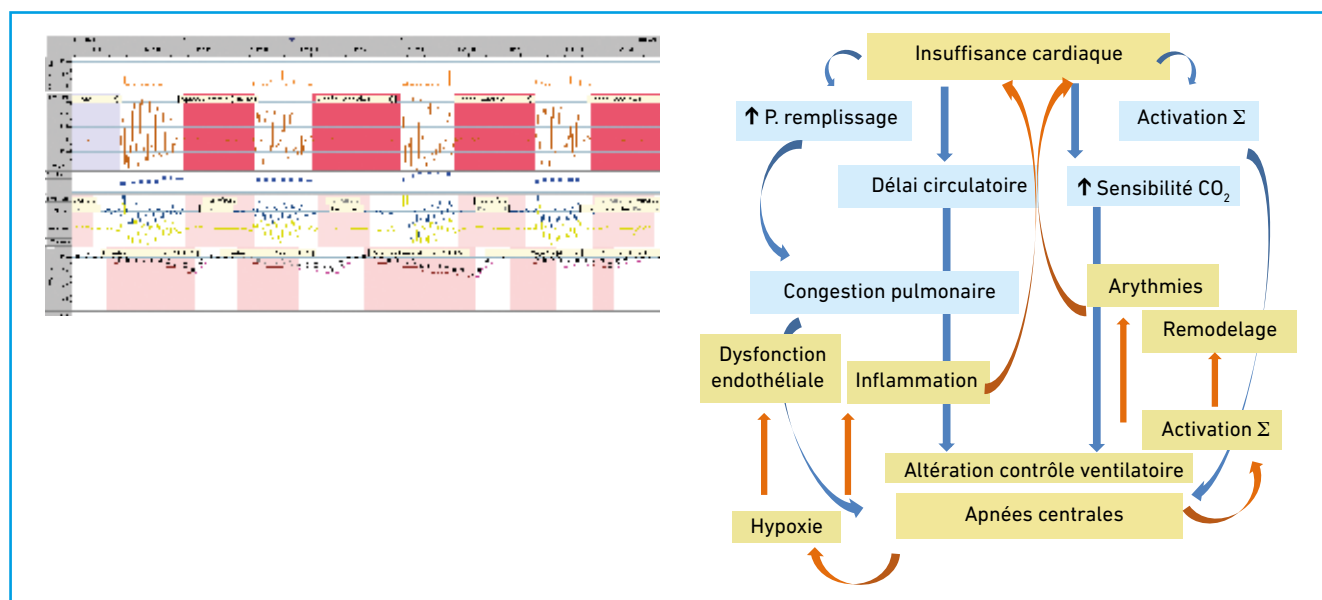


Fig 2 : Apnées centrales et insuffisance cardiaque. Σ : sympathique.

de 1,66 essentiellement pour les apnées centrales avec un RR de 1,48 [3].

Toutefois, le moment du dépistage des TRS peut influencer la prévalence. En phase aiguë d'un événement (syndrome coronaire aigu [SCA], décompensation d'une insuffisance cardiaque, post-opératoire...), différents phénomènes, souvent réversibles, peuvent conduire à une surestimation des apnées (redistribution des fluides, position de sommeil, etc.). En revanche, la période de réadaptation cardiaque, à distance de l'épisode aigu, chez des patients plus stables, peut apparaître comme un moment favorable au dépistage des apnées du sommeil et s'intègre dans le cadre de la prévention secondaire et de la prise en charge globale permettant d'orienter secondairement les patients vers les spécialistes du sommeil [4].

Le SAS réduit la capacité d'exercice

Il existe un lien clairement démontré entre les apnées et les capacités d'exercice : les patients avec des apnées obstructives ont des capacités d'effort diminuées, même si statistiquement ils sont plus généralement obèses et sédentaires. De plus, un cercle vicieux s'installe car la somnolence diurne et la fatigue induite par la fragmentation du sommeil aggravent la sédentarité et les apnées favorisent la prise de poids par leurs effets métaboliques délétères. Chez ces patients, la perte de poids et la pratique d'une activité physique régulière doivent être encouragées.

En cas d'apnée obstructive chez les patients cardiaques, plusieurs études ont démontré une réduction du pic de VO_2 , associée fréquemment à une insuffisance chronotrope, un profil d'hypertension artérielle et une récupération de fréquence cardiaque (FC) retardée ainsi qu'à des altérations du métabolisme musculaire et à la dysfonction cardiaque [5]. Dans l'insuffisance cardiaque, les

patients ayant des apnées du sommeil, obstructives et centrales, ont une plus faible capacité d'effort que ceux sans SAS, avec une corrélation entre l'IAH et le pic de VO_2 et une augmentation de la pente VE/VCO_2 , sans lien avec la fraction d'éjection [6].

Par ailleurs, chez ces patients, les apnées centrales sont associées à une réduction de la qualité de vie et à une augmentation du risque d'arythmies [7].

Le SAS en réadaptation cardiaque = prévalence élevée

Les quelques études réalisées ont toutes retrouvé une prévalence des apnées de l'ordre de 30 à 50 % selon les pathologies considérées et la méthodologie utilisée pour le dépistage.

En utilisant le questionnaire de *screening* de Berlin, Sharma *et al.* [8] retrouvent une prévalence de 44 % chez des patients coronariens.

En utilisant d'autres moyens de *screening* (oxymétrie, analyse du flux nasal, ApneaLink, WatchPAT) et un "cut-off" d'IAH > 15/h, les résultats varient de 22 à 53 % d'apnées obstructives. Ainsi, après un infarctus du myocarde, les apnées obstructives sont retrouvées chez 21,8 % des patients, associées à

une hyperexcitabilité ventriculaire nocturne [9].

Chez des patients hospitalisés pour réadaptation cardiaque quelle qu'en soit la cause, deux études allemandes incluant plus de 1 000 patients chacune ont été récemment publiées. Le registre Reha-Sleep [10] a inclus et enregistré 1 152 patients adressés en réadaptation cardiaque grâce au système ApneaLink : 33 % des patients ont un IAH > 15/h dont 18 % de patients avec apnées moyennes (> 15/h- < 30/h) et 15 % d'apnées sévères (> 30/h). Ils retrouvent comme FDR de SAS l'âge, l'IMC, le sexe masculin, le diabète de type 2 et le taux d'hémoglobine (*fig. 3*).

Dans le second registre, 1 425 patients coronariens, y compris des patients en postopératoire [11], ont été dépistés par polygraphie ou par oxymétrie. La prévalence du SAS (> 5/h) est de 83 %, dont 53 % avec des IAH > 15/h ; 70 % en post-revascularisation chirurgicale et 33 % pour les patients médicaux, sans différence selon la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG). Ici aussi, l'âge, le sexe et l'IMC sont des facteurs indépendants associés aux apnées sévères.

En ambulatoire, chez des patients stables et à distance de la phase aiguë (> 1 mois), 32,5 % des patients ont un IAH > 15.

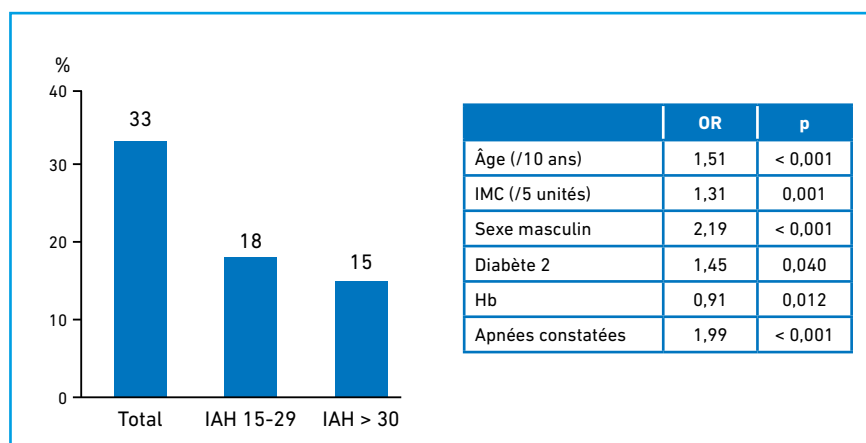


Fig. 3 : Prévalence du SAS en réadaptation dans le registre Reha-Sleep [10]. OR : Odds ratio.

Revue générale

POINTS FORTS

- La prévalence du SAS dans les pathologies cardiovasculaires est élevée et souvent méconnue.
- Le SAS est considéré comme un marqueur de risque cardiovasculaire.
- La période de réadaptation cardiaque est propice au dépistage des troubles respiratoires du sommeil.
- L'exercice physique permet de réduire l'index d'apnée-hypopnée.

Dans cette étude, les questionnaires de Berlin et le STOP-Bang ont permis de détecter 37 et 53 % de patients à risque de TRS, alors que seulement 16 % rapportaient une somnolence diurne excessive [12].

L'entraînement physique est bénéfique pour les patients atteints de SAS

Les effets de l'entraînement physique chez les patients présentant des apnées obstructives ont été observés, certes dans des études comportant de faibles effectifs et des modalités différentes, mais toutes démontrent une réduction de la sévérité des apnées, une amélioration des capacités d'exercice, de la qualité de vie, et ce indépendamment de la perte de poids.

Chez les patients insuffisants cardiaques, l'entraînement physique réalisé en réadaptation cardiaque réduit significativement l'IAH [13], et cela est confirmé dans l'étude française multicentrique SATELIT-HF.

En pratique

1. Comment dépister les apnées en réadaptation cardiaque ?

Une attention particulière et un dépistage peuvent être proposés aux patients coronariens et polyvasculaires surtout

si les questionnaires (Epworth, Berlin, STOP-Bang) sont positifs, mais également en cas de troubles du rythme spécifiquement nocturnes, voire par le biais de l'interrogatoire des proches. Les patients hypertendus véritablement résistants ou ayant eu un accident sévère lié à l'hypertension tel que la dissection aortique méritent un dépistage en raison de la très haute prévalence du SAS. La sévérité de l'insuffisance cardiaque augmente le risque d'apnées centrales.

Pour le *screening*, certains questionnaires tels que le STOP-Bang auraient 96 % de spécificité dans une population tout-venant. Toutefois, leur pertinence en cardiologie reste débattue car les symptômes tels que l'asthénie, le ronflement, la somnolence et l'HTA sont peu spécifiques. Ainsi, par exemple, dans l'expérience de la Mayo Clinic, seuls 50 % des patients seraient correctement identifiés.

En général, on proposera de faire des examens réalisables en réadaptation cardiaque plutôt à distance (4 à 6 semaines) de la phase aigüe : soit un enregistrement d'oxymétrie, avec ou sans analyse du flux nasal pour le *screening* des patients, soit un enregistrement diagnostique par polygraphie nocturne. Seront considérés comme positifs les patients ayant un IAH au moins > 15/h. Toutefois, il semble que le temps de désaturation (< 90 %) au cours du sommeil soit à prendre en considération.

Il convient de noter que le “*gold standard*” pour le diagnostic reste la polysomnographie du sommeil, mais celle-ci nécessite les équipements et les compétences d'un centre spécialisé, généralement non disponibles en réadaptation cardiaque.

Très récemment, l'Association australienne des maladies cardiovasculaires et de réadaptation a publié des recommandations en faveur d'un dépistage des apnées en réadaptation cardiaque, justifié par l'impact négatif des apnées sur les pathologies cardiovasculaires et sur les possibilités de récupération en réadaptation [14].

2. Dépistage positif : que faire ?

Le dépistage d'un syndrome d'apnées du sommeil en réadaptation cardiaque impose un avis auprès d'un spécialiste du sommeil qui pourra déterminer le bien-fondé d'un appareillage et assurer le suivi. En effet, en dehors des cas d'urgence (SAS obstructif, symptomatique et très sévère, par exemple) et en raison des résultats des dernières études (SERVE-HF et SAVE), les indications d'appareillage doivent être discutées au cas par cas. Les possibilités thérapeutiques, exception faite de l'exercice physique, sont variées, allant du simple traitement positionnel aux traitements ORL, orthèses mandibulaires ou ventilation nocturne.

En cas d'apnées obstructives, les effets positifs du traitement sur l'amélioration des marqueurs sériques de lésions cardiovasculaires, sur la réduction des taux de BNP et sur la réduction des effets secondaires plaident en faveur d'une prise en charge systématique des patients avec des pathologies du sommeil par des spécialistes. Même si l'étude SAVE n'a pas montré de rôle dans la prévention cardiovasculaire, les effets bénéfiques sur les symptômes et la qualité de vie méritent d'être pris en compte. De plus, dans le cadre de la prise en charge globale du patient, l'association des apnées

avec certaines professions (chauffeurs de poids lourds par exemple) impose un traitement.

Pour les patients en insuffisance cardiaque, et suite aux résultats de l'étude SERVE-HF [15] (en attendant les résultats d'autres études en cours), la ventilation auto-asservie pour les apnées centrales n'est pas indiquée si la fraction d'éjection est inférieure à 35 % avec une majorité d'apnées centrales et une respiration de type Cheyne-Stokes. En revanche, chez ces patients, les apnées obstructives doivent bien entendu être traitées et, chez les patients ayant une fraction d'éjection supérieure à 40 % et des apnées centrales, le type d'appareillage, y compris la ventilation auto-asservie, doit être discuté.

BIBLIOGRAPHIE

1. HARGENS TA, ARON A, NEWSOME LJ *et al.* Effects of obstructive sleep apnea on hemodynamic parameters in patients entering cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 2015;35: 181-185.
2. GOTTLIEB DJ, YENOKYAN G, NEWMAN AB *et al.* Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*, 2010;122:352-360.
3. NAKAMURA S, ASAI K, KUBOTA Y *et al.* Impact of sleep-disordered breathing and efficacy of positive airway pressure on mortality in patients with chronic heart failure and sleep-disordered breathing: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol*, 2015;104:208-216.
4. PIEPOLI M, HOES A, AGEWALL A *et al.* 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*, 2016;37:2315-2381.
5. BEITLER JR, AWAD KM, BAKKER JP *et al.* Obstructive sleep apnea is associated with impaired exercise capacity: a cross-sectional study. *J Clin Sleep Med*, 2014;10:1199-1204.
6. ARTZ M, HARTH M, LUCHNER A *et al.* Enhanced Ventilatory Response to Exercise in Patients With Chronic Heart Failure and Central Sleep Apnea. *Circulation*, 2003;107:1998-2003.
7. MEGURO K, ADACHI H, OSHIMA S *et al.* Exercise tolerance, exercise hyperpnea and central chemosensitivity to carbon dioxide in sleep apnea syndrome in heart failure patients. *Circ J*, 2005;69:695-699.
8. SHARMA S, PARKER AT. Prevalence of obstructive sleep apnea in a patient population undergoing cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 2011;31:188-192.
9. ROSTOROTSKAIA VV, IVANOV AP, EL'GARDT IA *et al.* Disturbances of heart rhythm in patients after myocardial infarction with obstructive sleep apnea during outpatient rehabilitation. *Kardiologiya*, 2012;52:4-7.
10. SKOBEL E, KAMKE W, BÖNNER G *et al.* Risk factors for, and prevalence of, sleep apnoea in cardiac rehabilitation facilities in Germany: The Reha-Sleep registry. *Eur J Prev Cardiol*, 2015;22:820-830.
11. FOX H, PURUCKER HC, HOLZHACKER I *et al.* Prevalence of Sleep-Disordered Breathing and Patient Characteristics in a Coronary Artery Disease Cohort Undergoing Cardiovascular Rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 2016;36:421-429.
12. LOO G, CHUA A, TAY H *et al.* Sleep-disordered breathing in cardiac rehabilitation: prevalence, predictors and influence on the six-minute walk test. *Heart Lung Circ*, 2016;25:584-591.
13. YAMAMOTO U, MOHRI M, SHIMADA K *et al.* Six-month aerobic exercise training ameliorates central sleep apnea in patients with chronic heart failure. *J Card Fail*, 2007;13:825-829.
14. LE GRANDE MR, NEUBECK L, MURPHY BM *et al.* Screening for obstructive sleep apnoea in cardiac rehabilitation: A position statement from the Australian Centre for Heart Health and the Australian Cardiovascular Health and Rehabilitation Association. *Eur J Prev Cardiol*, 2016;23:1466-1475.
15. COWIE MR, WOEHRLE H, WEGSCHEIDER K *et al.* Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*, 2015;373: 1095-2105.

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

I Revues générales

L'OCT dans le syndrome coronaire aigu du sujet jeune

RÉSUMÉ : L'incidence des syndromes coronariens aigus (SCA) du sujet jeune, également appelés SCA prématurés, c'est-à-dire diagnostiqués chez des sujets de moins de 45 ans, est en augmentation depuis 10 ans en partie grâce à l'utilisation de l'imagerie endocoronaire comme la tomographie par cohérence optique (OCT) chez les patients avec un profil coronaire angiographique normal.

L'OCT permet de confirmer ce diagnostic difficile et d'en préciser le mécanisme étiologique. Elle permet également d'optimiser la stratégie thérapeutique en précisant les caractéristiques morphologiques de la lésion coronaire à traiter par angioplastie mais aussi en dépistant les défauts d'implantation des endoprothèses coronaires, qu'elles soient métalliques ou biorésorbables.



M. QUILLOT, T. LHERMUSIER
Service de Cardiologie,
Centre hospitalier universitaire,
TOULOUSE.

Le syndrome coronaire aigu (SCA) est volontiers une pathologie du sujet âgé, survenant plus souvent au-delà de la 5^e décade de vie (dans le registre FAST-MI 2010, la moyenne d'âge était de $63,3 \pm 14,5$ ans). Néanmoins, son incidence chez les individus jeunes augmente depuis plusieurs années [1]. Dans un registre européen de près de 30 000 patients mené entre 1997 et 2008, les auteurs ont retrouvé une proportion de SCA survenant chez les moins de 35 ans équivalente à près de 1 % des SCA [2].

Les patients présentant un SCA prématuré diffèrent des patients plus âgés, notamment par leur profil de risque cardiovasculaire. Chez les jeunes patients, la prévalence du tabagisme actif est plus forte que chez les plus âgés tandis que celle du diabète et de l'hypertension artérielle est plus faible. Une autre caractéristique distincte entre ces deux populations est la sévérité de l'extension athéromateuse coronaire. On observe une forte prévalence "d'artères coronaires normales" en angiographie dans le groupe des jeunes patients [3, 4]. Cette donnée suggère que la physiopathologie

des SCA du sujet jeune diffère de celle des personnes plus âgées, en particulier quand les facteurs de risque classiques sont absents ou que l'athérome coronaire est minime. Ce tableau encourage la recherche d'étiologies non athéromateuses (comme la dissection coronaire spontanée, l'hématome pariétal) et souligne le rôle potentiel de conditions prothrombotiques ou vasospastiques favorisant le SCA [5, 6].

Le diagnostic de SCA prématuré peut être difficile dans cette population jeune à faible risque cardiovasculaire. Des diagnostics différentiels comme la myocarde et la dissection aortique sont souvent évoqués en premier lieu. L'utilisation de l'imagerie endocoronaire dans cette pathologie peut être utile pour confirmer le diagnostic souvent incertain de SCA, en particulier devant un profil coronaire "normal" en angiographie. Elle permet également de préciser le mécanisme du SCA et d'aider à l'optimisation de la stratégie thérapeutique.

Parmi les techniques d'imagerie endocoronaire, la tomographie par

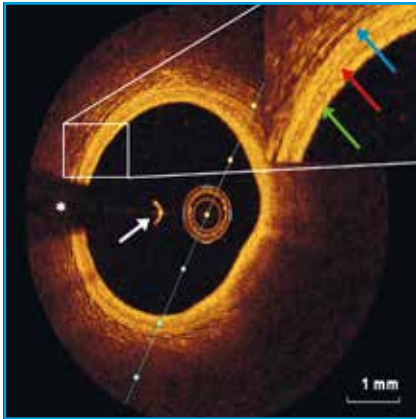


Fig. 1 : Paroi artérielle en OCT avec structure en 3 couches. La lumière artérielle apparaît en noir. L'intima correspond à la première couche en hypersignal (flèche verte), puis la média est en hyposignal (flèche rouge), puis l'adventice est la troisième couche la plus externe en hypersignal (flèche bleue). On peut visualiser le guide 0,014 (flèche blanche) et son cône d'ombre (étoile blanche).

cohérence optique, ou *Optical coherence tomography* (OCT), est une technique d'imagerie utilisant une lumière infrarouge. L'amélioration récente de sa performance grâce au principe du *frequency-domain-OCT* permet une imagerie avec une résolution de haute définition (10-15 m), avec l'analyse des trois couches de l'artère (intima, média, adventice) grâce à une injection de produit de contraste sans occlure le vaisseau (fig. 1). La réalisation de cette technique au décours d'une coronarographie est

simple : elle nécessite la mise en place d'un cathéter guide 6F avec un guide d'angioplastie 0,014. Son utilisation est largement répandue pour comprendre la physiopathologie coronaire et analyser les stents coronaïres.

Intérêt de l'OCT dans le diagnostic étiologique du SCA

Dans les analyses angiographiques difficiles, l'OCT permet de confirmer le diagnostic suspecté de SCA et d'identifier la lésion coupable.

La maladie athérothrombotique reste l'étiologie la plus fréquente, y compris dans la population des sujets jeunes [7]. 80 % des SCA du sujet jeune sont d'origine athérothrombotique.

Deux types de lésions athérothrombotiques peuvent être identifiés en OCT. La plus fréquemment rencontrée est la rupture de plaque d'athérome. Elle est caractérisée par une rupture intimale (interruption de l'intima en hypersignal) associée à une cavité correspondant au core lipidique détergé (fig. 2).

Les érosions d'une plaque d'athérome sont plus rares, seulement retrouvées dans 30 % des cas de SCA [8].

En OCT, il n'y a pas de rupture de la chape fibreuse mais la lumière est irrégulière avec une diminution du signal de l'endothélium sur une partie de la circonférence de l'artère.

Au contact de ces deux types de lésions, on constate souvent la présence d'un thrombus qui apparaît comme un hypersignal intense, polylobé, dans la lumière artérielle, avec une disparition du signal en arrière puisqu'il a absorbé tous les rayons infrarouges (fig. 3).

De nombreuses étiologies non athérothrombotiques comme la dissection coronaïre spontanée, l'hématome intrapariétal, l'artérite coronaïre dans des vascularites de type lupus peuvent être impliquées dans les SCA du patient jeune. L'angiographie coronaïre ne donne qu'une image en deux dimensions et n'explore pas la paroi de l'artère, ce qui explique le nombre important d'aspects angiographiques normaux dans ces situations.

L'incidence de la dissection coronaïre spontanée a longtemps été sous-estimée en raison des limites de l'angiographie. Ces dernières années, le recours à l'OCT pour préciser l'étiologie des SCA à analyse angiographique difficile a permis de mettre en évidence un nombre impor-

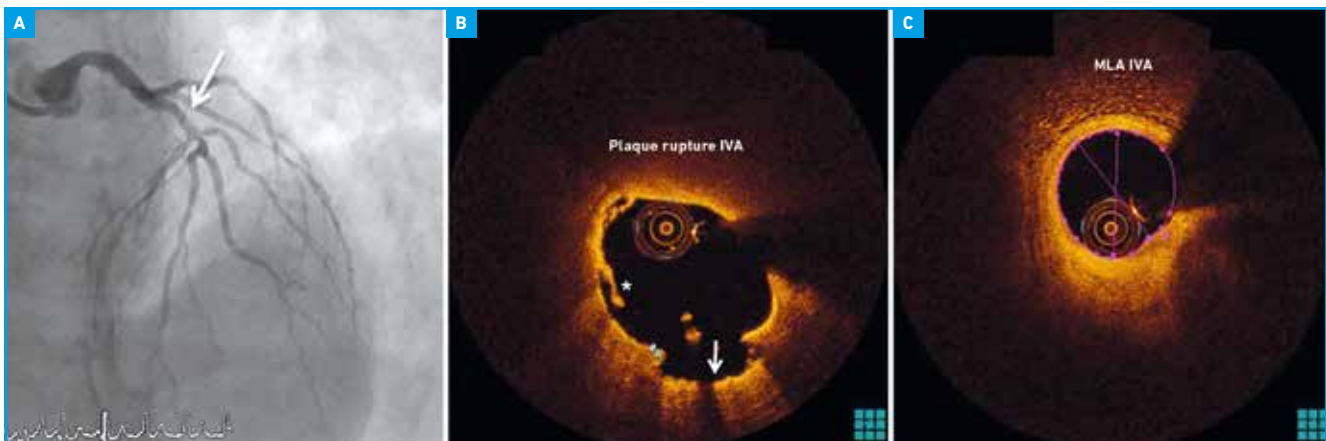


Fig. 2 : Rupture d'une plaque d'athérome de l'IVA chez un patient de 44 ans lors d'un SCA avec élévation de la troponine. **A :** on retrouve en angiographie une lésion thrombotique de l'IVA (flèche blanche). **B et C :** on retrouve en OCT la rupture de la chape fibreuse d'une plaque d'athérome (étoile blanche) avec la cavité détergée (flèche blanche) et la réduction du calibre de la lumière artérielle avec une surface luminale mesurée à 2,9 mm².

Revue générale

tant de dissections coronaires spontanées. Dans une série japonaise récente de 326 SCA, une dissection coronaire spontanée était diagnostiquée dans 4 % des cas [9]. Son incidence est encore supérieure dans des séries de SCA de jeunes femmes, notamment dans la période du *post-partum*. Un algorithme a récemment été proposé pour le diagnostic de dissection coronaire spontanée en angiographie [10]. Il repose sur la mise en évidence d'une stagnation de contraste extraluminal, d'un défaut de remplissage intraluminal, d'une réduction du calibre angiographique de l'artère. En OCT, le diagnostic de dissection coronaire spontanée repose sur la visualisation d'un hématome intrapariétal (hypersignal intrapariétal concentrique refoulant la vraie lumière)

POINTS FORTS

- L'OCT est un outil fondamental pour confirmer le diagnostic difficile de syndrome coronaire aigu (SCA) du sujet jeune, surtout devant un profil coronaire angiographique normal.
- Elle aide à la compréhension du mécanisme du SCA soit athéromotique par rupture ou érosion d'une plaque d'athérome, soit non athéromotique par dissection coronaire spontanée, hématome intrapariétal, etc.
- Elle permet de guider l'angioplastie *ad hoc* des lésions coupables du SCA souvent complexes et thrombotiques.
- Elle présente un intérêt pour la compréhension du mécanisme de SCA sur thrombose de stent par la recherche d'un défaut d'implantation ou d'endothélialisation du stent.
- Enfin, elle est utile pour guider l'implantation des nouveaux stents entièrement biorésorbables.

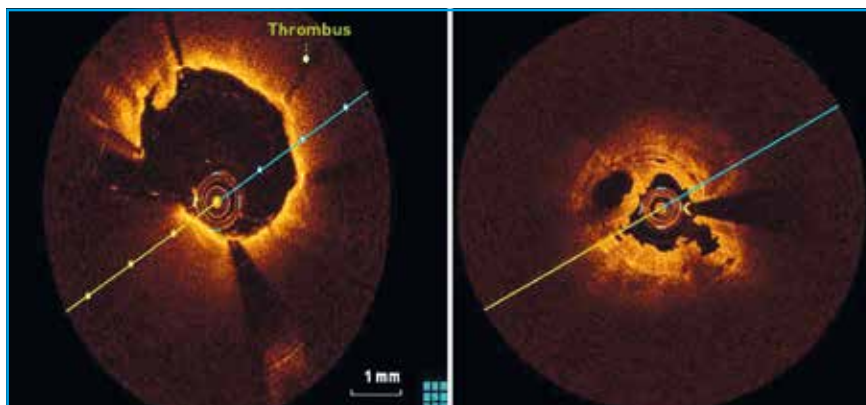


Fig. 3 : Thrombus intraluminaux en hypersignal avec une atténuation postérieure du signal.

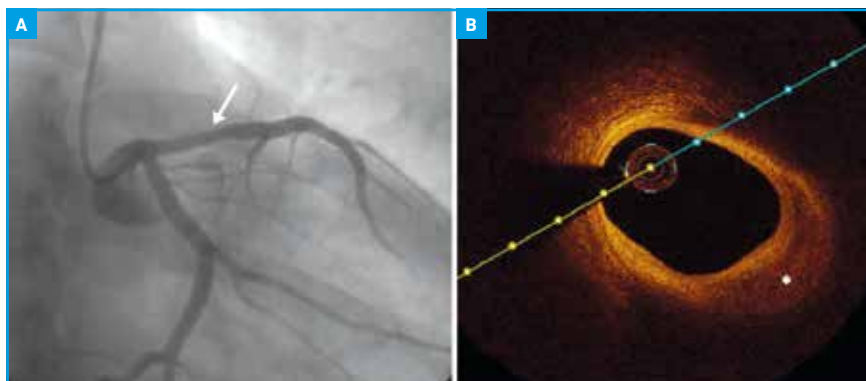


Fig. 4 : Hématome intrapariétal de l'IVA chez un patient de 24 ans lors d'un SCA avec élévation transitoire du segment ST dans le territoire antérieur. A : on retrouve en angiographie une lésion intermédiaire de l'IVA proximale (flèche blanche). B : on retrouve en OCT l'hématome intrapariétal (étoile blanche) avec la réduction du calibre de la lumière artérielle.

ou une double lumière avec un vrai chenal et un faux chenal (fig. 4).

Intérêt de l'OCT pour l'optimisation de la stratégie thérapeutique

Outre son rôle majeur dans la détermination du mécanisme du SCA, l'OCT permet de préciser les caractéristiques d'une lésion coronaire complexe, thrombotique, avant l'angioplastie avec implantation d'un stent. Elle contribue à déterminer le pourcentage de sténose et la longueur de la lésion, permet l'analyse précise de lésions de bifurcation et la recherche de calcifications circonférentielles (hyposignal hétérogène) qui inciteraient à une bonne préparation de la lésion.

Les défauts d'implantation des stents métalliques sont sous-estimés en angiographie alors qu'il n'est pas rare de les observer en OCT. Il a récemment été démontré que l'OCT permettrait d'identifier des défauts d'implantation des stents dans près d'un tiers des procédures d'angioplastie [11]. Or, il a été montré que ces défauts d'implantation sont corrélés à la survenue d'évène-

ments cardiovasculaires à 1 an [12]. On peut ainsi observer des malappositions de stents définies par une distance entre la surface de la maille et la surface de

l'artère supérieure à l'épaisseur des mailles de la prothèse (**fig. 5**), des dissections localisées en sortie de stents apparaissant comme une image en coup

d'ongle, la protrusion de matériel... Cependant, le bénéfice clinique de la correction systématique des anomalies d'implantation visibles en OCT n'a pas encore été prouvé.

Intérêt de l'OCT pour la compréhension du mécanisme de thrombose de stent

Dans les SCA sur thrombose de stent, la réalisation d'une imagerie endocoronaire est indispensable pour comprendre le mécanisme physiopathologique. Deux principaux mécanismes sont redoutés : la malapposition de stent (circonférentielle ou non) et le défaut d'endothélialisation des mailles du stent (**fig. 6**). Il était démontré qu'avec les stents actifs de première génération, la thrombose était un phénomène constant dans le temps avec une incidence annuelle de 0,6 % et de 2,4 % à 5 ans [13]. Ce défaut d'endothélialisation était en partie imputable aux polymères durables utilisés, très inflammatoires.

L'OCT des stents biorésorbables

En 2011, le premier stent actif totalement biorésorbable à évérolimus (stent Absorb, Abbott Vascular) a obtenu son marquage CE. Ce nouveau matériel offre l'espoir d'une restauration de l'intégrité artérielle à long terme par la dégradation complète de son armature en acide polylactique. La population de sujets jeunes serait celle pouvant bénéficier le plus de ces nouveaux dispositifs. On sait en effet que la maladie athéromateuse progresse au fil des années avec le risque de multiplication de l'implantation de stents coronaires. Or, la longueur de matériel coronaire implanté augmente le risque de thrombose de prothèse, de complexité des nouvelles procédures d'angioplastie ou d'une éventuelle chirurgie de revascularisation myocardique par pontages aorto-coronariens. Cependant, les récents résultats à 3 ans de l'étude

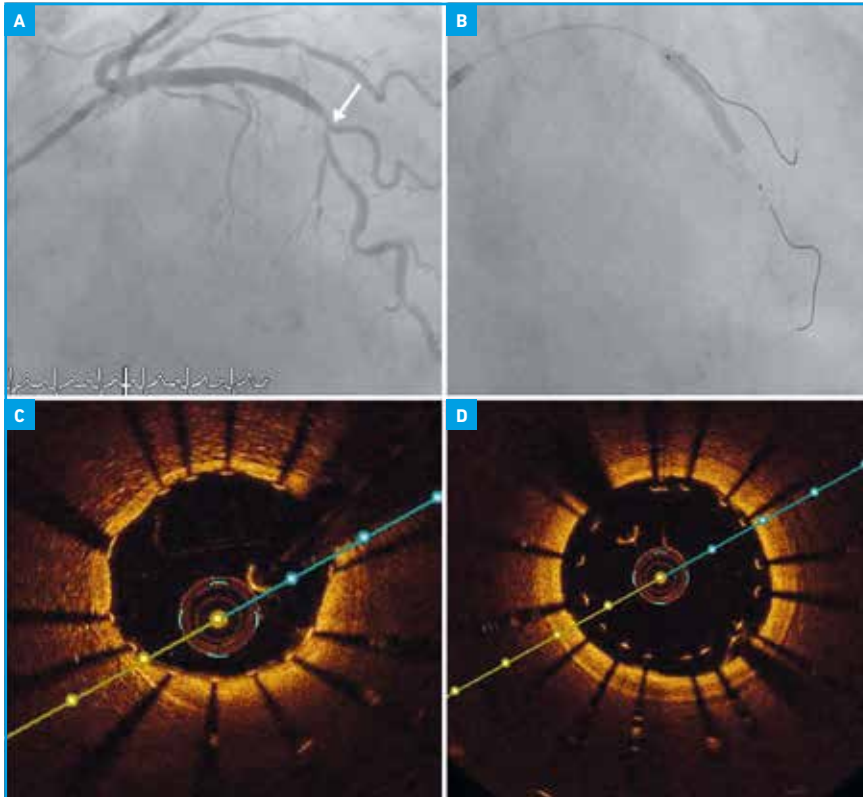


Fig. 5 : Guidage de la stratégie de *stenting* par OCT d'une lésion de bifurcation après un SCA sans élévation du segment ST. **A et B :** on retrouve en angiographie une lésion de bifurcation de l'IVA moyenne (I-1-0) (flèche blanche) traitée par l'implantation d'un stent actif de 3 x 28 mm. **C et D :** le contrôle en OCT montre une bonne apposition des mailles du stent à la partie distale (C) mais une malapposition circonférentielle à la partie proximale corrigée par une post-dilatation au ballon de 3,5 mm.

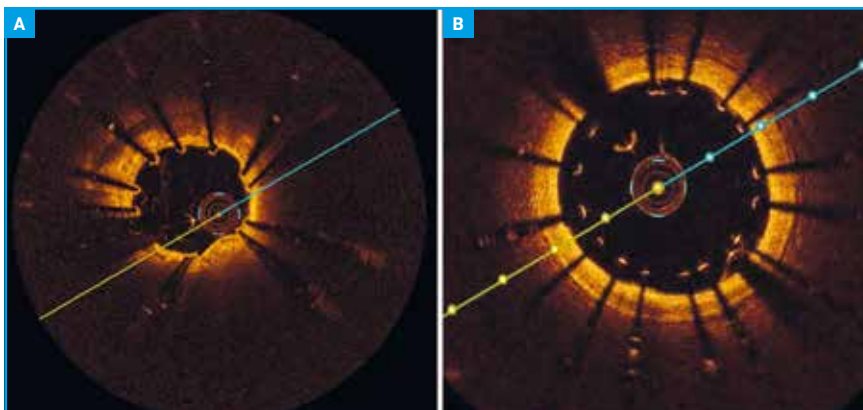


Fig. 6 : L'OCT dans le bilan étiologique des SCA par thrombose de stent. **A :** le contrôle OCT de l'IVA d'un patient admis pour un SCA avec sus-décalage du segment ST antérieur sur thrombose tardive de stent retrouve un défaut d'endothélialisation d'un stent CYPHER implanté 4 ans auparavant. **B :** image de malapposition circonférentielle du stent en OCT avec des mailles en hypersignal dans la lumière artérielle.

Revue générale

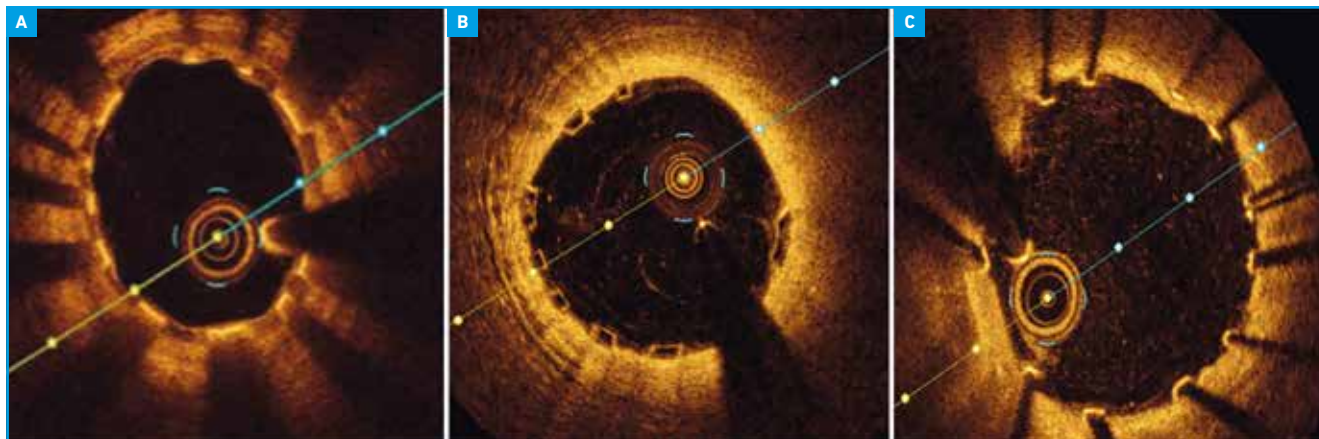


Fig. 7 : L'OCT des stents biorésorbables. A : stent Fantom. B : stent Absorb. C : stent Magmaris.

ABSORB II, évaluant la supériorité de cette prothèse en comparaison à la prothèse métallique active à l'évérolimus XIENCE, ne confirment pas le bénéfice attendu sur la restauration artérielle [14].

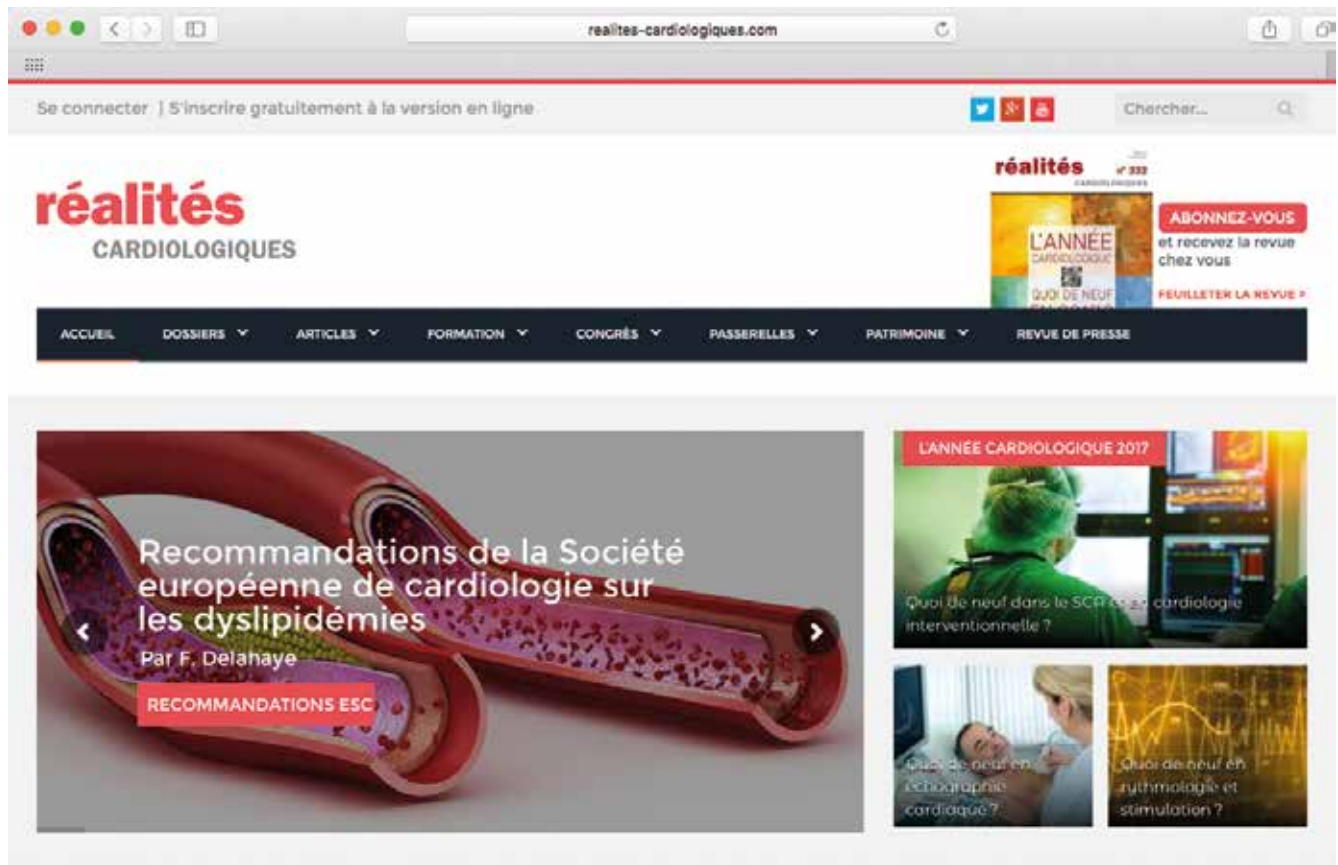
Les données de l'étude PRAGUE-19 montrent que ce stent biorésorbable n'est implanté que chez 25 % des patients admis pour SCA [15]. Cette faible proportion d'implantation est expliquée par les caractéristiques angiographiques complexes de la lésion coupable, le profil de ce matériel aux mailles épaisses qui limite son acheminement et sa délivrance à l'origine de sous-expansions. Ces données encouragent à utiliser l'OCT dans le choix du matériel et dans l'optimisation de l'implantation de ces nouveaux dispositifs. D'autres stents biorésorbables sont en cours de développement comme le stent Magmaris avec une plateforme métallique en magnésium ou le stent Fantom (fig. 7).

BIBLIOGRAPHIE

- DOUGHTY M, MEHTA R, BRUCKMAN D *et al.* Acute myocardial infarction in the young--The University of Michigan experience. *Am Heart J*, 2002;143:56-62.
- SCHOENENBERGER AW, RADOVANOVIC D, STAUFFER JC *et al.* Acute coronary syndromes in young patients: presentation, treatment and outcome. *Int J Cardiol*, 2011;148:300-304.
- RALLIDIS LS, GIALERAKI A, KOMPOROZOS C *et al.* Role of methylenetetrahydrofolate reductase 677C->T polymorphism in the development of premature myocardial infarction. *Atherosclerosis*, 2008;200:115-120.
- ZIMMERMAN FH, CAMERON A, FISHER LD *et al.* Myocardial infarction in young adults: angiographic characterization, risk factors and prognosis (Coronary Artery Surgery Study Registry). *J Am Coll Cardiol*, 1995;26:654-661.
- RALLIDIS L, TRIANTAFYLIS A, SAKADAKIS E *et al.* Circadian pattern of symptoms onset in patients ≤ 35 years presenting with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Eur J Intern Med*, 2015;26:607-610.
- RALLIDIS LS, BELESI CI, MANIOUDAKI HS *et al.* Myocardial infarction under the age of 36: prevalence of thrombophilic disorders. *Thromb Haemost*, 2003;90:72-278.
- CHOUDHURY L, MARSH JD. Myocardial infarction in young patients. *Am J Med*, 1999;107:254-261.
- WHITE SJ, NEWBY AC, JOHNSON TW. Endothelial erosion of plaques as a substrate for coronary thrombosis. *Thromb Haemost*, 2016;115:509-519.
- NISHIGUCHI T, TANAKA A, OZAKI Y *et al.* Prevalence of spontaneous coronary artery dissection in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2016;5:263-270.
- SAW J, MANCINI GBJ, HUMPHRIES KH. Contemporary Review on Spontaneous Coronary Artery Dissection. *J Am Coll Cardiol*, 2016;68:297-312.
- PRATI F, DI VITO L, BIONDI-ZOCCAI G *et al.* Angiography alone versus angiography plus optical coherence tomography to guide decision-making during percutaneous coronary intervention: the Centro per la Lotta contro l'Infarto-Optimisation of Percutaneous Coronary Intervention (CLI-OPCI) study. *EuroIntervention*, 2012;8:823-829.
- PRATI F, ROMAGNOLI E, BURZOTTA F *et al.* Clinical Impact of OCT Findings During PCI: The CLI-OPCI II Study. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2015;8:1297-1305.
- RÄBER L, WOHLWEND L, WIGGER M *et al.* Five-year clinical and angiographic outcomes of a randomized comparison of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: results of the Sirolimus-Eluting Versus Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization LATE trial. *Circulation*, 2011;123:2819-2828, 6 p following 2828.
- SERRUYS PW, CHEVALIER B, SOTOMI Y *et al.* Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial. *Lancet*, 2016;388:2479-2491.
- KOČKA V, MALÝ M, TOUŠEK P *et al.* Bioresorbable vascular scaffolds in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a prospective multicentre study "Prague 19." *Eur Heart J*, 2014;35:787-794.

M. Quillot a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article. T. Lhermusier a déclaré être consultant pour le laboratoire Abbott.

www.realites-cardiologiques.com



BILLET DU MOIS



16 DÉCEMBRE 2017

2017 : complexité, perplexité, efficacité

"Plus la connaissance progresse, plus elle s'aperçoit qu'elle ne peut aboutir" – Claude Lévi-Strauss Plus qu'à l'habitude, ce billet sera...



13 NOVEMBRE 2017

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



5 OCTOBRE 2017

ESC 2017 : la déferlante



17 JUILLET 2017

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



16 JUIN 2017



ARCHIVES NUMÉROS



+ riche + interactif + proche de vous

MYCardio

Scores, Échelles, Classifications en Cardiologie



Mycardio est une application dédiée aux professionnels de santé,
regroupant les 13 scores et classifications les plus utilisés par les cardiologues

Disponible en téléchargement :

