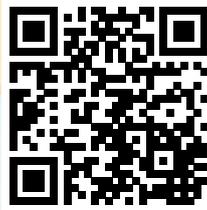


# réalités

# n° 340

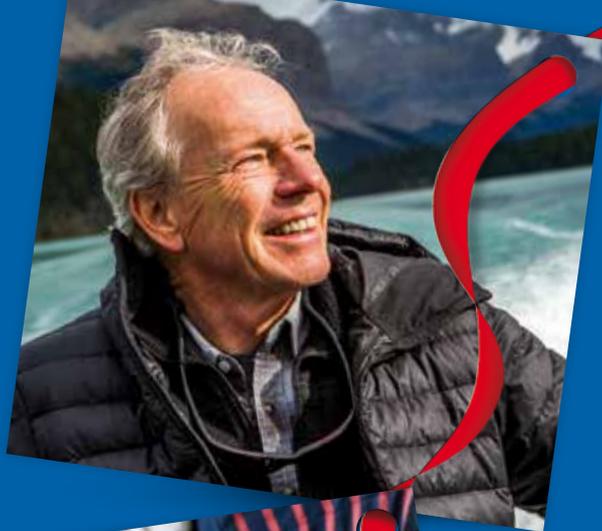
## CARDIOLOGIQUES

L'ANNÉE  
CARDIOLOGIQUE



QUOI DE NEUF  
EN 2018 ?

# UN PROFIL COMMUN



L'efficacité de l'association **diurétique** + **inhibiteur calcique**  
en **1 comprimé par jour**.

# NATRIXAM<sup>®</sup>

Indapamide 1,5 mg / Amlodipine 5 mg/10 mg

1<sup>RE</sup> ASSOCIATION FIXE : ■ DIURÉTIQUE ■ INHIBITEUR CALCIQUE



Traitement de l'hypertension artérielle essentielle, en traitement de substitution, chez des patients déjà contrôlés avec indapamide et amlodipine pris simultanément à la même posologie.

Avant de débiter le traitement antihypertenseur, la mise en place de mesures hygiénodététiques est recommandée.

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



## Billet du mois

# Le patient doit toujours être la priorité, pas la technique !

Conversation avec le Pr Martine Gilard, présidente de la Société française de cardiologie



*“La technique est moins importante que les hommes ou que la société, l’important, c’est le projet humain qui est derrière.”*

~ Dominique Wolton

**Le professeur Martine Gilard, cardiologue au CHU de Brest et présidente de la Société française de cardiologie, a accepté de répondre aux questions de François Diévert pour *Réalités Cardiologiques*. Ces questions concernent principalement les objectifs de son mandat de présidente et sa vision de la cardiologie interventionnelle. Celle-ci semble pouvoir se résumer en une pensée simple : “Tant avant la technique qu’au bout du bout de la technique, une seule chose compte : le patient.”**

**Réalités Cardiologiques :** Madame le Professeur Martine Gilard, quel a été votre parcours professionnel avant d’arriver à la présidence de la Société française de cardiologie ?

**Pr Martine Gilard :** J’ai été interne des hôpitaux de Brest après avoir fait mon externat à Clermont-Ferrand puis à l’hôpital Cochin à Paris. C’est à Brest que j’ai donc fait tout mon parcours de spécialité, interrompu un an par un programme post-doctoral (*fellowship*) aux États-Unis à l’hôpital de Washington avec Augusto Pichard et au CHU de Lyon dans l’unité de recherche de Gérard Finet.

Par l’internat, j’ai la double spécialité cardiologie et radiologie, mais je me suis orientée vers la cardiologie interventionnelle avec une attirance nette pour l’ima-

gerie, notamment endocoronaire. Nous avons été un des premiers centres à pouvoir disposer de l’échographie endocoronaire. Nous avons ensuite travaillé avec l’angiographie coronaire et l’OCT (tomographie de cohérence optique), élément qui nous a valu il y a quelques années une Victoire de la médecine.

En parallèle, et afin d’avoir une vision d’ensemble de notre profession, je me suis progressivement investie dans notre société savante, la Société française de cardiologie (SFC), d’abord comme membre du GACI (Groupe athérome et cardiologie interventionnelle) dont je suis devenue la présidente en 2007. Cela permettait d’avoir une certaine influence auprès des médecins sur des sujets me tenant à cœur. Les étapes suivantes ont été de devenir membre du conseil d’administration de la SFC puis

membre du bureau jusqu’à mon élection comme présidente.

Dans une vision de promotion de la recherche, notamment clinique, il est apparu au cours des années que la recherche clinique dans un seul centre devenait difficile à mener et qu’il fallait une collaboration de plusieurs centres afin d’aboutir à des projets régionaux et nationaux, d’où l’importance d’une collaboration médiée par la SFC que je souhaite promouvoir et encourager.

**RC :** Que pensez-vous apporter à la SFC ou à la cardiologie durant votre mandat ?

**MG :** J’ai trois grands objectifs :

**>>> Le premier concerne la recherche.** M’étant inspirée de l’approche du Pr Jean-Claude Daubert qui avait créé

## I Billet du mois

une journée recherche en 2005, j'ai souhaité poursuivre ce projet en organisant une journée recherche afin d'évaluer la position de la France dans ce domaine. Sept groupes de travail ont participé à cette journée avec différents objectifs comme faire l'état des lieux de la recherche clinique en France, demander à ceux qui avaient fait aboutir une recherche d'envergure de nous aider à comprendre leur action, déterminer quelle doit être la communication de la SFC en matière de recherche notamment dans sa promotion, évaluer l'état de pensée des jeunes vis-à-vis de la recherche... Cette journée de réflexion a eu lieu le 5 octobre 2018 et a permis d'importants échanges ayant conduit à la création d'un comité de pilotage dont l'objectif est de faire aboutir les améliorations qui nous ont semblé réalisables.

Un complément d'objectif en matière de recherche concerne l'épidémiologie et notamment les registres afin de les rendre plus performants. Cela peut être fait en les reliant au système de santé, en particulier l'INDS (Institut national des données de santé) et nous avons été la première société savante à postuler auprès de cette entité pour faire aboutir un projet pilote : le remplacement valvulaire aortique percutané ou TAVI. Notre objectif est que le médecin prenne en charge la première étape, c'est-à-dire qu'il remplisse initialement les données du registre par l'intermédiaire de son logiciel-métier. Puis nous ferons en sorte que ce registre soit relié au PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information) pour l'obtention des données hospitalières, au SNIIRAM (Système national d'information interrégimes de l'Assurance maladie) pour le suivi après l'hospitalisation et enfin au CépiDc (Certificat électronique de décès). Le suivi serait donc simplifié. Le projet concernant le TAVI a été accepté en mars 2018, il est actuellement en discussion auprès de la CNIL (Commission nationale de l'informatique et des libertés). S'il aboutit, il permettra d'avoir un suivi simplifié et exhaustif.

**>>> Mon deuxième grand objectif concerne l'enseignement.** En commun avec le Collège national des enseignants en cardiologie, le Syndicat national des spécialistes des maladies du cœur et des vaisseaux et le Collège national des cardiologues des hôpitaux, nous avons élaboré un dossier de plus de 150 pages afin d'expliquer pourquoi nous souhaitons que la formation des cardiologues se fasse en 5 ans, sauf pour la cardiologie et la rythmologie interventionnelles qui, elles, doivent s'étaler sur 6 ans. Cette proposition vient tout récemment d'être acceptée par le ministère, elle se concrétisera donc prochainement.

Par ailleurs, comme j'ai eu la chance de bénéficier en Europe de formations à la communication, notamment au public, je souhaite que les cardiologues en bénéficient aussi. Je promeus donc (et c'est déjà en cours), pour de jeunes praticiens hospitaliers, des formations à la communication auprès du public mais aussi en matière d'élaboration de programme scientifique pour une réunion par exemple.

**>>> Mon troisième grand objectif concerne la position de la France en Europe.** Comme la France est à l'origine de nombreuses découvertes et d'une recherche clinique de qualité, il me paraît indispensable qu'elle soit plus présente dans les instances cardiologiques européennes et participe à des réseaux, notamment dans les groupes de travail et dans l'élaboration des recommandations européennes.

**RC : Vous vous êtes récemment investie dans la promotion du vaccin antigrippal pour les patients mais aussi pour les médecins. Pour quelles raisons ?**

**MG :** La promotion du vaccin antigrippal me paraît être une mesure importante, ce d'autant qu'il s'agit d'une mesure simple, efficace mais malheureusement encore trop souvent négligée. Ainsi, la couverture vaccinale reste insuffisante en France avec moins d'une personne à risque sur deux vaccinée.

Rappelons que les maladies cardiovasculaires sont des maladies chroniques, que les patients atteints de ces maladies sont fragilisés et qu'ils ont de nombreuses comorbidités. Il est donc essentiel, afin de prévenir des complications propres à leur maladie cardiaque, que ces patients soient vaccinés. Une cible prioritaire doit être le patient insuffisant cardiaque. Mais le patient coronarien aussi. Il a ainsi été montré une corrélation temporelle entre les épidémies de grippe et la survenue des infarctus du myocarde et des AVC. Surtout, une méta-analyse récente de deux essais thérapeutiques contrôlés a démontré que, comparativement au placebo, la vaccination contre la grippe réduit de façon nette et significative la mortalité cardiovasculaire, cette réduction étant de 80 % en valeur relative (HR : 0,19 ; IC 95 % : 0,20-0,77). Il s'agit d'un geste simple et indispensable.

Les risques de la vaccination sont rares. Il s'agit d'un vaccin à base de virus inactivé qui a très peu de contre-indications : hypersensibilité et allergie à l'un de ses composants, en particulier à l'œuf. Ses effets secondaires sont bénins et passagers. Ils disparaissent en général après un ou deux jours sans traitement. Ils peuvent comprendre des maux de tête, des sueurs, des douleurs musculaires ou articulaires, de la fièvre, un malaise, des frissons, une fatigue, voire une réaction au site d'injection. Les effets indésirables graves sont très rares et ne remettent pas en cause une balance bénéfico-risque favorable. Ainsi ont été, entre autres, rapportés de rares cas de diminution transitoire des plaquettes, de lymphadénopathie, de névralgie, de paresthésie, de convulsions fébriles, de troubles neurologiques comme une encéphalomyélite, de syndrome de Guillain-Barré, de vascularite avec atteinte rénale transitoire. Mais, rappelons-le, ces événements sont très rares.

Le cardiologue doit donc inciter le patient à se faire vacciner et il doit lui aussi se vacciner. Il s'agit pour moi d'une obligation morale pour au moins deux

### Pourquoi se vacciner et faire vacciner contre la grippe ?

Les professionnels comme les malades doivent se vacciner contre la grippe :  
 – les professionnels de santé pour ne pas être un vecteur de contamination ;  
 – les patients pour diminuer le risque de complications. Certaines sont spécifiques des maladies cardiaques, comme une décompensation cardiaque, et de nombreuses données indiquent qu'il existe un risque accru d'infarctus du myocarde en cas de survenue de grippe.

raisons : ne pas être le vecteur de la maladie et être présent en cas d'épidémie justifiant une action médicale.

**RC :** Vous êtes spécialiste en cardiologie interventionnelle, notamment coronaire. Quels sont pour vous les progrès les plus importants dans ce domaine au cours des dix dernières années ?

**MG :** Cette spécialité a beaucoup mûri. À ses débuts, avec les premières angioplasties et les stents, le moteur de la spécialité était surtout technologique : comment résoudre les défis techniques posés ? Puis les études, peu nombreuses au départ, se sont amplifiées et multipliées et le moteur de la spécialité est devenu la culture des études d'évaluation des techniques, donc les grandes études randomisées.

Cela a eu deux conséquences :

>>> La première a été que nous avons compris que, pour prendre en charge un syndrome coronaire aigu, l'angioplastie coronaire est la technique de choix, devant la fibrinolyse, avec une réduction de la morbi-mortalité. Cela a validé l'utilité de l'angioplastie coronaire dans la maladie coronaire instable mais, en parallèle, il est apparu que l'angioplastie ne modifiait pas le pronostic dans la maladie coronaire stable. Elle ne faisait qu'améliorer les symptômes. En mûrissant cette spécialité a commencé des études reposant plus sur le patient lui-même que sur la technicité, tout ayant été dit dans ce domaine. C'est alors qu'est apparue la FFR permettant d'évaluer le retentissement hémodynamique des lésions et non plus seulement leur aspect morphologique. Et là, nous avons

assisté à un saut qualitatif : l'approche physiologique a pris le pas sur la technicité. Depuis cette année, nous savons que, lorsque le traitement – l'angioplastie – repose sur l'analyse morphologique de la lésion, cela ne modifie pas le pronostic, alors que s'il repose sur l'analyse du retentissement de la lésion, le pronostic est amélioré. Ce constat a été validé notamment dans le registre SCAAR.

>>> La deuxième conséquence est que le développement du TAVI a profité du cheminement fait en cardiologie interventionnelle coronaire. Il a donc été rapidement soumis aux essais thérapeutiques randomisés et aux registres. Cela a permis d'améliorer les techniques et la sélection des patients. De ce fait, dans les recommandations, le statut clinique du patient a rapidement été un des critères devant guider sa prise en charge au-delà du simple fait de sa maladie valvulaire aortique. Cette surspécialité s'est donc très rapidement centrée sur le patient et c'est une évolution favorable.

**RC :** Comment voyez-vous l'évolution de la cardiologie interventionnelle ?

**MG :** À l'heure des objets connectés, je souhaiterais que les dispositifs implantables, y compris les stents, soient connectés afin d'alerter le médecin en cas de dysfonction ou de complication, notamment en cas de resténose par exemple. Cette recherche est en cours. L'autre évolution viendra probablement, après des échecs initiaux, d'une amélioration de la technique des stents résorbables qui devrait être l'avenir de la technique.

Concernant le TAVI, tout indique que cette technique ne remplacera pas la chirurgie valvulaire mais lui sera com-

plémentaire permettant tant au médecin qu'au patient de choisir le traitement le mieux adapté et le moins risqué dans une situation clinique donnée. Si les chirurgiens pouvaient implanter des bioprothèses valvulaires de plus grand diamètre, il est possible que l'évolution de la technique du TAVI vers le *valve-in-valve*, c'est-à-dire la possibilité d'implanter une prothèse valvulaire percutanée dans une bioprothèse valvulaire, orientera progressivement le choix des chirurgiens vers l'implantation, dans certaines situations cliniques, d'une bioprothèse alors qu'ils auraient, avant le TAVI, implanté une prothèse mécanique. D'ailleurs, une des évolutions des bioprothèses est la création de modèles pour lesquels l'anneau valvulaire pourra se dilater et permettre une implantation de valve percutanée en cas de dégradation de cette bioprothèse. L'implantation de bioprothèses pourrait donc devenir une option préférentielle dans certains cas par rapport aux prothèses mécaniques.

**RC :** Il y a maintenant une profusion d'informations médicales et des connaissances médicales au point qu'il devient difficile pour un médecin de faire une synthèse de ces données. À titre personnel, face à ce problème, que conseillez-vous aux médecins ?

**MG :** Il y a en effet pléthore d'études et de publications. Il faut faire un tri qui commence par le choix de ses sources d'information. À titre personnel, j'essaie de ne pas m'éparpiller et d'aller chercher l'information sur les sites officiels de sociétés savantes, notamment européennes ou américaines. Au niveau français, il serait utile de pouvoir créer des sites spécifiques par maladie, mais cela demande encore beaucoup de travail et, dans un mandat électif de deux ans, il faut définir des objectifs, peu nombreux, afin de les faire aboutir. Il est certain en tout cas que la pléthore d'informations constitue un vrai problème pour lequel il n'y a pas de solution simple.

## I Billet du mois

### La croissance exponentielle des connaissances médicales

- Il a été estimé que, dans les années 1980, les connaissances médicales avaient doublé tous les 8 ans et qu'en 2020, elles doubleront tous les 73 jours ! Ainsi, un étudiant en médecine qui sera diplômé en 2020 aura vu le volume des connaissances médicales doubler 4 fois uniquement pendant la durée de ses études.
- À la mi-octobre 2018, il y avait 5 251 journaux médicaux indexés dans Medline ; 813 598 articles médicaux y avaient été indexés en 2017. En 1975, 10 nouveaux essais cliniques se terminaient chaque jour ; en 1995, il y en avait 55 et, en 2015, 95.
- Il est devenu impossible pour un clinicien d'assimiler cette croissance exponentielle des connaissances.
- D'après : DENSEN P. *Trans Am Climatol Clin Assoc.* 2011;122:48-58 et <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog?term=currentlyindexed> et [https://www.nlm.nih.gov/bsd/stats/cit\\_added.html](https://www.nlm.nih.gov/bsd/stats/cit_added.html) et CATILLON M. [www.nber.org/aging/valmed/WhitePaper-Catillon10.2017.pdf](http://www.nber.org/aging/valmed/WhitePaper-Catillon10.2017.pdf).

**RC :** Pensez-vous que le développement des nouvelles technologies de l'information et de la communication, notamment celui de l'intelligence artificielle qui pourrait bientôt permettre d'analyser l'imagerie plus sensiblement et spécifiquement que les médecins, puisse modifier la pratique de la médecine ?

**MG :** L'imagerie a fait progresser notre pratique quotidienne. Si la machine aide

à mieux interpréter, pourquoi pas. Mais attention, d'une part, l'artéfact existe y compris pour les systèmes sophistiqués, et la machine peut faire des erreurs. C'est ce que nous avons appris par exemple avec l'imagerie endocoronaire où de nombreuses exceptions ne rentrent pas dans les algorithmes d'interprétation. Et, surtout, d'autre part, la médecine n'est pas une science : le médecin a affaire à un patient et chaque patient est unique. Il ne faudrait donc pas résumer

un patient à une maladie, comme pourraient le faire certains médecins et bien sûr les machines, par exemple à "une insuffisance mitrale grade 4". Ce n'est pas cela la médecine. La question est : "Quel est et qui est le patient qui a cette insuffisance mitrale de grade 4 : symptomatique ? grabataire ? très actif ? quels sont ses souhaits ?"

Par extension, je ne pense pas que la télé-médecine puisse se substituer au contact avec le patient. En effet, le simple fait de voir le patient se mouvoir depuis la salle d'attente jusqu'au bureau de consultation apporte déjà beaucoup d'éléments permettant de penser à ce que devra être sa prise en charge.

Le patient doit toujours être la priorité, pas la technique.

*Propos recueillis par le Dr F. DIÉVART  
Clinique Villette,  
DUNKERQUE*

### COMITÉ D'HONNEUR

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

### COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

### COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr B. Brembilla-Perrot, Dr J. Chapman, Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dacher, Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Dr F. Diévert, Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana, Dr L. Fermont, Dr J.M. Foulit, Dr D. Himbert, Pr Ph. Hoang The Dan, Pr P. Jourdain, Dr J.M. 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. Paziadaud, Dr F. Philippe, Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant, Dr Ph. Ritter, Pr J. Roncalli, Dr C. Scheublé, Dr L. Tafaneli, Dr B. Vaisse, Pr B. Verges

### RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Genest

### DIRECTEUR DE LA RÉDACTION

Dr F. Diévert

### DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

### RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

est édité par Performances Médicales  
91, avenue de la République  
75540 Paris Cedex 11  
Tél. : 01 47 00 67 14, Fax : 01 47 00 69 99  
E-mail : info@performances-medicales.com

### SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, M. Anglade

### PUBLICITÉ

D. Chargy

### RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

### MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

### IMPRIMERIE

Impression : bialec  
23, allée des Grands Pâquis  
54180 Heillecourt  
Commission Paritaire : 0122 T 81117  
ISSN : 1145-1955  
Dépôt légal : 4<sup>e</sup> trimestre 2018

## Sommaire

Novembre 2018

# n° 340



## L'Année cardiologique Quoi de neuf en 2018 ?

### BILLET DU MOIS

**3 Le patient doit toujours être la priorité, pas la technique!**  
Conversation avec le Pr Martine Gilard, présidente de la Société française de cardiologie

**42** **Quoi de neuf pour le cardiologue dans le diabète ?**  
F. Diévert

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

**59** **Quoi de neuf dans la prévention cardiovasculaire ?**  
F. Delahaye

**63** **Quoi de neuf en échocardiographie ?**  
C. Meuleman

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

### L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

**9** **Quoi de neuf en insuffisance cardiaque ?**  
M. Galinier, P. Fournier, E. Cariou, C. Delmas, C. Biendel-Picquet, O. Lairez, J. Roncalli

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

**30** **Quoi de neuf en hypertension artérielle ?**  
X. Girerd

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

Un bulletin d'abonnement est en page 29.

Image de couverture :  
©LTDean@shutterstock.com



# Bristol-Myers Squibb

PIONNIÈRE ET VISIONNAIRE, **BRISTOL-MYERS SQUIBB** EST UNE **ENTREPRISE BIOPHARMACEUTIQUE INTERNATIONALE** DONT LA MISSION CONSISTE À DÉCOUVRIR, DÉVELOPPER ET PROPOSER DES MÉDICAMENTS INNOVANTS QUI **AIDENT LES PATIENTS À SURMONTER DES MALADIES GRAVES.**

## De la **Science** aux **Patients**

CHAQUE ANNÉE, BRISTOL-MYERS SQUIBB INVESTIT DES MILLIARDS DE DOLLARS\* EN **RECHERCHE & DÉVELOPPEMENT**, POUR LES PATIENTS QUI SOUFFRENT DE CES MALADIES :

**CANCERS** CANCER DU POU MON, CANCER DE LA TÊTE ET DU COU, CANCER DU REIN, MÉLANOME, CANCER DU FOIE, CANCER DE L'ŒSOPHAGE, CANCER GASTRIQUE, CANCER DE LA VESSIE, CANCER COLORECTAL, CANCER DE L'OVAIRE, CANCER DE LA PROSTATE, LYMPHOME, LEUCÉMIE, GLIOBLASTOME, MÉSOTHÉLIOME...

**MALADIES AUTO-IMMUNES** POLYARTHRITE RHUMATOÏDE, ARTHRITE JUVÉNILE IDIOPATHIQUE, SYNDROME DE SJÖGREN, ARTHRITE PSORIASIQUE, LUPUS, PSORIASIS, MYOSITE INFLAMMATOIRE, MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN, PRÉVENTION DU REJET LORS DE TRANSPLANTATION RÉNALE...

**MALADIES CARDIOVASCULAIRES** FIBRILLATION ATRIALE, ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL, INSUFFISANCE CARDIAQUE, PHLÉBITE, EMBOLIE PULMONAIRE...

**FIBROSES** FIBROSE PULMONAIRE ET STÉATOSE HÉPATIQUE NON ALCOOLIQUE (NASH)...

**BRISTOL-MYERS SQUIBB FRANCE EST LA 1<sup>ÈRE</sup> FILIALE DU GROUPE (HORS USA) POUR LA RECHERCHE & DÉVELOPPEMENT.**

## Nous sommes **là !**

[www.bms.com/fr](http://www.bms.com/fr)

Twitter @BMSFrance

## L'année cardiologique

# Quoi de neuf en insuffisance cardiaque ?

L'insuffisance cardiaque (IC) est une pathologie complexe, en constante évolution, faisant l'objet d'une intense activité de recherche clinique. Son épidémiologie, son parcours de soin, son diagnostic grâce aux biomarqueurs, ses comorbidités, son traitement médical et interventionnel ont ainsi fait l'objet de nombreuses publications ces derniers mois.

Enfin, deux grands essais thérapeutiques ont été présentés à l'ESC 2018, MITRA-FR et COMMANDER-HF, concernant la prise en charge de l'insuffisance mitrale (IM) fonctionnelle et l'intérêt des anticoagulants oraux directs (AOD).

### L'épidémiologie de l'insuffisance cardiaque évolue

Une vaste étude de cohorte réalisée au Royaume-Uni entre 2002 et 2014 – ayant inclus 4 millions de sujets âgés de plus de 16 ans, représentatifs de la population générale, sélectionnés à partir des dossiers médicaux électroniques contenus dans une grande base de données, la *Clinical Practice Research Datalink* – révèle une évolution notable de l'épidémiologie de l'IC [1]. Alors que l'incidence de l'IC, standardisée en fonction de l'âge et du sexe, a diminué de 7 % de manière identique dans les deux sexes de 2002 à 2014, le nombre de patients atteints d'IC récemment diagnostiquée a augmenté de 12 %, en grande partie du fait de l'augmentation de la population et de son vieillissement. La prévalence en valeur absolue a augmenté encore plus (23 %), passant de 750 127 à 920 616. L'âge moyen de découverte de l'IC s'est

élevé, passant de 76,5 à 77,0 ans, avec parallèlement une augmentation du nombre moyen de comorbidités, passant de 3,4 à 5,4. Ces dernières données suggèrent que c'est essentiellement l'IC à fraction d'éjection préservée (ICFEp) qui se trouve à l'origine de cette augmentation de prévalence.

Un statut socio-économique défavorisé est associé à une majoration de l'incidence de l'IC, à un âge d'apparition plus précoce et à un nombre de comorbidités plus élevé. Ainsi, les dépenses de santé liées à l'IC continuent d'augmenter, pesant autant que les 4 causes principales de cancer réunies (poumon, sein, intestin et prostate), soulignant un besoin accru de prévention.

Tout laisse à penser que ces tendances retrouvées au Royaume-Uni peuvent s'appliquer aux autres pays industrialisés où l'on assiste au même vieillissement de la population. En France, les données issues des bases de remboursement de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie, comportant 57 millions de sujets bénéficiant du régime général, retrouvent les mêmes tendances entre 2012 et 2015, avec un accroissement des dépenses de santé du fait de l'augmentation du nombre de patients avec un poids croissant de pathologies chroniques [2].

Ainsi, en 3 ans, le nombre de personnes souffrant de pathologies neurocardiovasculaires (telles qu'une IC, un infarctus ou un accident vasculaire cérébral) a augmenté de 2,5 %, soit 332 000 patients supplémentaires. Cependant, la dépense annuelle moyenne par patient a diminué



**M. GALINIER<sup>1,2,3</sup>, P. FOURNIER<sup>1</sup>,  
E. CARIOU<sup>1</sup>, C. DELMAS<sup>1,3</sup>,  
C. BIENDEL-PICQUET<sup>1</sup>, O. LAIREZ<sup>1,2,3,4</sup>,  
J. RONCALLI<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup> Fédération de Cardiologie, CHU Toulouse-Rangueil, TOULOUSE.

<sup>2</sup> UMR UT3 CNRS 5288 Evolutionary Medicine, Obesity and heart failure: molecular and clinical investigations. INI-CRFT F-CRIN, GREAT Networks.

<sup>3</sup> Université Paul Sabatier-Toulouse III; Faculté de Médecine, TOULOUSE.

<sup>4</sup> Service de Médecine nucléaire, CHU Toulouse-Rangueil, TOULOUSE.

grâce à une baisse du prix des médicaments et à une diminution des hospitalisations, une tendance concomitante à l'augmentation des soins infirmiers, suggérant un effet possible du virage ambulatoire. Les projections pour les 5 prochaines années suggèrent que le nombre de patients atteints de pathologies cardiovasculaires et de diabète va continuer de croître, respectivement de 13 et 12 %, tout comme le nombre de malades polyopathologiques. Cette tendance est en grande partie liée au vieillissement de la population.

Concernant l'insuffisance cardiaque aiguë (ICA), une étude nationale sur les unités de soins intensifs cardiologiques (USIC) réalisée en 2014, portant sur 277 845 patients, montre que les hospitalisations pour IC sont fréquentes (représentant 17 % des raisons d'admission mais retrouvées chez 28 % des patients) plus longues avec une durée moyenne de séjour de 12 jours, et associées à la mortalité la plus élevée (10,5 %), l'existence d'une IC majorant de 2,88 % le risque de décès en analyse multivariée [3].

# L'année cardiologique

## Le parcours de soins des insuffisants cardiaques se précise

### 1. Au cours de l'ICA

Au cours de l'ICA, l'importance d'une optimisation du parcours de soins est confirmée par les données d'une étude de cohorte observationnelle, prospective, multicentrique de 1 291 patients se présentant aux urgences pour ICA [4]. Celle-ci montre qu'un traitement précoce par diurétiques de l'anse par voie intraveineuse est associé à une diminution de la mortalité hospitalière, laquelle est de 2,3 % en cas d'administration dans les 60 minutes suivant l'admission et de 6 % au-delà, tout retard apporté à l'injection IV de furosémide étant associé à une augmentation de la mortalité. Après un épisode d'ICA, tout doit être mis en œuvre pour réduire le risque de réhospitalisation.

### 2. L'éducation thérapeutique

Malgré une recommandation de classe I et de niveau A, l'éducation thérapeutique reste sous-utilisée, seulement 16 % des patients hospitalisés pour ICA au sein des Hôpitaux de Paris en 2015 en bénéficiant [5]. Il faut ainsi développer de nouvelles modalités d'éducation en se servant notamment des possibilités de la télé-médecine. En effet, la télésurveillance des insuffisants cardiaques (ICs) doit comprendre obligatoirement en France une prestation d'accompagnement thérapeutique, tout au long du projet, qui paraît indispensable pour permettre au patient de s'impliquer dans sa surveillance et d'adhérer ainsi au plan de soins. Chaque séance d'accompagnement thérapeutique peut se réaliser soit sous forme présenteielle, soit à distance, par exemple par téléphone.

Si le patient n'a pu bénéficier préalablement d'une éducation thérapeutique présenteielle, un diagnostic éducatif doit être réalisé à l'inclusion pour établir les besoins et objectifs éducatifs indi-

viduels de chaque patient. Un nombre minimal de 3 séances individuelles de 1 heure réparties dans les 6 mois suivant l'inclusion du patient doit être réalisé. Cette fréquence pourra être intensifiée en fonction du profil du patient et enrichie par d'autres supports digitaux. Cet accompagnement sera réalisé en complément et en synergie avec les appels de gestion des alertes faits par le centre de suivi. Une évaluation individuelle de l'adhésion au programme doit être réalisée dans les mois suivant sa réalisation, au 6<sup>e</sup> mois si le patient bénéficie d'une télésurveillance. En effet, en retournant dans la vraie vie, les patients peuvent retrouver leurs mauvaises habitudes et les effets de l'éducation thérapeutique risquent de disparaître rapidement, cette dernière nécessitant un support motivationnel régulier pour être efficace.

Ainsi, dans une étude randomisée, contrôlée, un programme d'éducation thérapeutique de 3 mois portant sur la réduction de la consommation en sel chez des hypertendus avec altération de la fonction rénale retrouve une diminution significative de la natriurèse à l'issue du programme, disparaissant quelques mois après son interruption [6]. Un accompagnement thérapeutique réalisé à distance, intégré à la télésurveillance, pourrait constituer la réponse à ce problème. Alors que, jusqu'à présent, on ne possédait pas de données spécifiques au cours de l'ICFEp, l'analyse de la cohorte de l'étude ODIN – portant sur 849 ICs présentant une FE  $\geq$  45 %, 572 ayant participé à un programme d'éducation thérapeutique structuré et 277 n'y ayant pas participé, après un appariement sur score de propension, les deux groupes ayant des caractéristiques très différentes – retrouve une diminution de 30 % de la mortalité toutes causes chez les patients éduqués [7].

### 3. La télésurveillance de l'IC

La télésurveillance de l'IC est devenue en 2018 en France une réalité. En effet,

en application de l'article 36 de la loi de financement de la Sécurité sociale de 2014, modifiée en décembre 2016, des expérimentations sur le terrain de la télésurveillance des ICs ont débuté sur l'ensemble du territoire national. L'arrêté publié en décembre 2016 fixe les modalités de suivi par télésurveillance, en tenant compte des progrès et des pièges qui ont émaillé le développement de ce nouveau mode de prise en charge. En particulier, il fait une place importante à un accompagnement thérapeutique.

À côté de l'analyse de cette expérimentation en vie réelle, l'étude OSICAT (plus grand essai randomisé réalisé en France dans le domaine de la télésurveillance dont les résultats sont attendus en 2019) devrait, nous l'espérons, confirmer l'apport de ce type de prise en charge qui, jusqu'à présent, a fait l'objet de données contradictoires.

Alors que les dernières études consacrées à la télésurveillance non invasive des ICs s'étaient révélées décevantes, semblant remettre en cause les résultats de la dernière méta-analyse Cochrane qui retrouvait une diminution de la mortalité totale de 20 et 13 % et des hospitalisations pour IC de 29 et 15 % respectivement, pour la télésurveillance et le suivi téléphonique structuré, la récente étude TIM-HF2 confirme son bénéfice [8]. Cet essai prospectif, randomisé, contrôlé, multicentrique, conduit en ouvert chez 1 571 patients présentant une ICFEp ou r, ayant été hospitalisés dans les 12 derniers mois, comportant, dans le groupe télésurveillé, une télésurveillance quotidienne du poids, de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, de l'oxymétrie, des symptômes et de l'électrocardiogramme, a retrouvé après un suivi moyen d'environ 1 an une diminution de 30 % de la mortalité totale associée à une réduction d'une semaine par an du nombre de jours perdus en hospitalisation non programmée par rapport au groupe contrôle.

## Les nouveaux biomarqueurs de l'insuffisance cardiaque ont-ils un intérêt en pratique ?

À côté des biomarqueurs de tension des cardiomyocytes, les peptides natriurétiques traduisant l'état hémodynamique cardiaque, les nombreux autres biomarqueurs cardiaques ont du mal à trouver leur place. La galectine-3 – qui est un marqueur de l'activation macrophagique des fibroblastes, de la fibrose et du remodelage ventriculaire – a été mesurée dans les 48 heures précédant la sortie de 101 patients hospitalisés pour décompensation cardiaque dans le but de prédire le risque de réadmission précoce [9]. Un taux de galectine-3 supérieur à 27 ng/mL prédit la réadmission à 60 jours avec une sensibilité de 52 % et une spécificité de 74 %. Pour chaque élévation supplémentaire de 1 ng/mL, la probabilité de réadmission augmente de 8 %. Néanmoins, les peptides natriurétiques sont des marqueurs du risque de réadmission plus puissant, un taux de BNP à la sortie supérieur à 689 pg/mL prédisant la réadmission avec une sensibilité et une spécificité de 68 % et chaque augmentation de 100 pg/mL élevant de 10 % le risque de réadmission. La combinaison des deux biomarqueurs majore cependant la précision de la prédiction de réadmission de 14 % et celle de non-réadmission de 39 %.

Le sST2, soit la forme circulante du ST2 – récepteur de l'interleukine 33 – laquelle est dotée d'un effet cardioprotecteur à l'état physiologique, s'élève au cours de l'insuffisance cardiaque, reflétant le remodelage, l'inflammation et la fibrose cardiaque. La cinétique de sST2 ne suit pas celle des peptides natriurétiques, ces deux marqueurs reflétant des processus physiopathologiques différents. De plus, les valeurs de sST2 ne semblent pas influencées par l'âge du patient, sa fonction rénale ou son indice de masse corporelle.

L'étude TRIUMPH a suivi la cinétique du sST2 durant l'hospitalisation puis dans l'année qui suit une hospitalisa-

tion pour insuffisance cardiaque aiguë chez 496 patients, d'âge moyen 74 ans, dont les taux de peptides natriurétiques restaient élevés. La mesure initiale de sST2 puis la dynamique de ce biomarqueur sont des facteurs pronostiques indépendants du risque de décès ou de réhospitalisation pour IC après un suivi moyen de 325 jours, qu'il s'agisse d'une ICFer ou p. Plus que sa puissante valeur pronostique, les dosages répétés de sST2 pourraient guider le traitement de l'IC.

Au cours de l'étude PARADIGM, l'association sacubitril-valsartan réduit davantage le taux de sST2 que l'énalapril et cette réduction est associée à une diminution des décès et/ou hospitalisations pour IC [10]. Dans notre expérience, la valeur pronostique de la galectine-3 et du sST2 n'est pas influencée par l'utilisation des antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes. Ainsi, le dosage de sST2 pourrait dans l'avenir participer à la gestion du traitement de l'IC.

## Les comorbidités de l'insuffisance cardiaque : un rôle toujours plus important

Les comorbidités extracardiaques – comme l'hypertension artérielle, l'insuffisance rénale, l'anémie (dont la principale cause est la carence martiale), le diabète – sont particulièrement fréquentes au cours de l'IC. Elles participent à l'aggravation des symptômes et à la dégradation de la qualité de vie. Elles favorisent les réhospitalisations précoces et grèvent le pronostic. Elles rendent difficile le traitement des patients pouvant, d'une part, favoriser la sous-prescription du traitement de base de l'IC et, d'autre part, justifier l'emploi de médicaments pouvant aggraver l'IC. Leur recherche systématique et leur prise en charge spécifique sont donc nécessaires, encadrées par les dernières recommandations de la Société Européenne de Cardiologie.

### 1. L'hypertension artérielle

La participation de l'hypertension artérielle et des anomalies de l'aorte thoracique dans la genèse des cardiopathies dilatées se précise. À partir d'une population de 4 191 patients, Bobbo *et al.* ont tenté de différencier les cardiopathies hypokinétiques hypertensives des cardiomyopathies dilatées idiopathiques [11]. Au cours du suivi, une plus grande proportion de patients présentant une cardiopathie dilatée hypokinétique hypertensive a eu un remodelage ventriculaire gauche inverse, précoce et important (46 vs 26 % à 6 mois). L'histoire naturelle de ces patients est caractérisée par une réponse rapide à un traitement optimal et un pronostic cardiovasculaire plus favorable, leur mortalité étant essentiellement de cause non cardiovasculaire.

Quant à la valeur pronostique des caractéristiques de l'aorte thoracique ascendante, appréciée chez 202 patients atteints de cardiopathie dilatée non ischémique dont 37 % d'hypertendus par échocardiographie, elle a été étudiée par Sciatti *et al.* grâce à un suivi de presque 10 ans [12]. Alors qu'il n'existe pas de corrélation entre ces propriétés élastiques et la FE ventriculaire gauche, la rigidité aortique prédit le risque d'hospitalisation pour IC mais pas la mortalité. Ainsi, hypertension artérielle et augmentation de la rigidité aortique, qui majorent toutes deux la postcharge ventriculaire gauche et la consommation en oxygène, sont des déterminants des cardiopathies dilatées.

### 2. L'insuffisance rénale

L'insuffisance rénale est une complication très fréquente de l'IC, aiguë ou chronique, correspondant aux syndromes cardio-rénaux de type 1 et 2. Il s'agit d'une situation complexe, rendant difficiles le traitement de l'IC – générant ainsi un cercle vicieux auto-aggravant – et l'utilisation des bloqueurs du SRAA [13]. Une insuffisance rénale est retrou-

## L'année cardiologique

vée chez 63 % des patients présentant une ICC, modérée à sévère chez 29 % des sujets, et chez 88 % des patients présentant une ICA, modérée à sévère chez 64 % des sujets. Quant à une dégradation de la fonction rénale, qu'elle soit progressive ou aiguë, elle survient chez 25 % des ICs.

L'altération de la fonction rénale au cours de l'IC est liée à de nombreux mécanismes. Le cœur et le rein interagissent de manière complexe, bidirectionnelle, chacun accélérant le déclin de l'autre et possédant les mêmes facteurs de risque. Les mécanismes principaux sont hémodynamiques, faisant intervenir deux paramètres, la pression de perfusion rénale étant égale à la pression artérielle moyenne moins la pression veineuse rénale [14]. La baisse du débit cardiaque, si elle diminue la pression artérielle, entraîne une baisse du débit sanguin rénal, du gradient de pression et donc du gradient de filtration, générant ainsi une altération de la fonction rénale. La congestion veineuse, source d'augmentation de la pression veineuse rénale, entraîne une diminution du gradient de perfusion artério-veineux et donc une baisse de la filtration glomérulaire.

La part respective de ces deux mécanismes a été étudiée au cours de l'ICA, notamment dans l'étude ESCAPE grâce à une exploration hémodynamique. Une diminution de la pression artérielle moyenne, mais non de l'index cardiaque [15], est associée à une aggravation de la fonction rénale et inversement, alors qu'aucune corrélation n'a été retrouvée entre les variations de la pression veineuse centrale et l'aggravation de la fonction rénale.

### 3. Le diabète

Le diabète a une prévalence au cours de l'IC entre 24 et 48 %, que la FE soit réduite ou préservée. Une atteinte myocardique directe liée au diabète, si elle est rarement isolée, participe à l'altération des fonctions systolique et diastolique, la maladie coronarienne étant le plus sou-

vent en cause. L'existence d'un diabète aggrave le pronostic, majorant le risque de décès ou d'hospitalisation au cours de l'ICC, qu'elle soit à FER ou FEp. Au cours de l'ICA, l'existence d'un diabète augmente de 77 % la mortalité hospitalière [16].

Si les traitements médicamenteux de l'IC ont globalement la même efficacité chez les patients diabétiques et non diabétiques, l'existence d'une IC va modifier le choix des médicaments hypoglycémisants. Certains ont des effets négatifs comme les glitazones, qui majorent le risque de décompensation en favorisant une rétention hydrosodée, ou certains inhibiteurs de la DPP4, comme la saxagliptine. D'autres ont des effets positifs, comme les inhibiteurs SGLT2, qui diminuent le risque de décès ou d'hospitalisation pour IC, probablement du fait de leurs propriétés diurétiques. Quant à la metformine, son utilisation est recommandée car associée à une amélioration du pronostic dans les études observationnelles, alors que les sulfamides doivent être évités du fait du risque d'hypoglycémie.

### 4. La carence martiale

Elle est très fréquente au cours de l'IC, variant de 32 à 46 % dans sa forme chronique à 70 % dans sa forme aiguë. Sa correction nécessite le recours à la voie veineuse, l'essai IRONOUT-HF [17] ayant démontré l'absence d'efficacité de la voie orale alors que le fer carboxymaltose intraveineux a amélioré les symptômes, la classe fonctionnelle et la distance parcourue au test de marche au cours des études FAIR-HF et CONFIRM-HF, et ce indépendamment de l'existence ou non d'une anémie. Les essais en cours confirmeront ou non le bénéfice sur le risque de réhospitalisation de la correction de la carence martiale entrevue au cours de ce dernier essai.

### 5. La sarcopénie

Reliée au vieillissement, la sarcopénie est un facteur de risque d'IC et d'ICC évo-

luée; elle est associée à une diminution de la masse musculaire qui aggrave ses symptômes. L'apeline, peptide synthétisé par de nombreux tissus – notamment musculaire périphérique, cardiaque et adipocytaire – jouant un rôle crucial dans la physiologie musculaire durant le vieillissement par son action sur les mitochondries, participe à ce cercle vicieux [18]. Une déficience en apeline peut ainsi conduire à un vieillissement cardiaque accéléré [19]. Ses effets inotropes et lusinotropes positifs ainsi que vasodilatateurs démontrés chez l'animal, confirmés en phase I chez le sujet sain grâce à l'utilisation d'un agoniste de son récepteur, pourraient ouvrir une nouvelle voie thérapeutique.

### 6. La fibrillation atriale

La fibrillation atriale (FA) qui intéresse 30 à 60 % des ICs, demeure un sujet d'actualité, sa prise en charge thérapeutique restant évolutive. En cas de stratégie de contrôle de la fréquence cardiaque, alors que les bêtabloquants font l'objet d'une recommandation de classe I, une méta-analyse des données individuelles de 11 essais multicentriques randomisés en double aveugle *versus* placebo – ayant inclus 14 313 patients en rythme sinusal et 3 065 en fibrillation atriale présentant une ICFer, ayant pour objectif l'étude de la relation entre le rythme cardiaque et le traitement bêtabloquant – n'a mis en évidence aucun effet de celui-ci sur la mortalité totale chez les patients en FA (RR : 0,96 ; IC 95 % : 0,81-1,12). En revanche, il diminue de manière significative la mortalité chez les patients en rythme sinusal (RR : 0,73 ; IC 95 % : 0,67-0,79), et ce quelle que soit la fréquence cardiaque de base, alors que la réduction de cette dernière par les bêtabloquants, de 11 à 12 battements par minute, est identique chez les patients en FA ou en rythme sinusal [20].

Quant à la fréquence cardiaque initiale, aux alentours de 80 battements/minute dans les deux groupes, elle est associée à la mortalité totale chez les patients en

## **Partager l'espoir**

*Roche Diagnostics vous accompagne dans la prise en charge des patients insuffisants cardiaques*

*En utilisant le NT-proBNP,  
je peux donner des réponses  
à mon patient.  
Et de l'espoir à ses proches.*



## L'année cardiologique

rythme sinusal (RR: 1,11 par 10 battements/minute), mais cette association n'existe pas chez les patients en FA. Il n'existe pas d'explication évidente à ce moindre effet des bêtabloquants sur la mortalité des patients en FA: remplissage moindre du ventricule gauche et donc débit cardiaque plus bas, moins bon contrôle de la fréquence cardiaque à l'effort, moins bonne corrélation avec l'externalisation des bêtarécepteurs et donc de la récupération d'une meilleure sensibilité aux catécholamines... ?

La solution thérapeutique ne passera pas par les digitaliques. En effet, alors qu'ils font l'objet d'une recommandation de classe IIa chez les ICs, en cas d'option de contrôle de la fréquence cardiaque, une analyse post-hoc de l'étude ARISTOTLE – qui avait comparé l'apixaban à la warfarine chez 18 201 patients présentant une FA non valvulaire dont 35,4 % avaient une IC, en analysant la relation entre l'utilisation de la digoxine et la mortalité selon le taux de digoxine – confirme une possible surmortalité liée à son utilisation [21]. Chez les patients sous digoxine à l'entrée dans l'étude, une augmentation dose-dépendante de la mortalité a été observée, cette dernière se majorant de 19 % pour chaque élévation de 0,5 ng/mL de digoxinémie dès le seuil d'un taux plasmatique de 0,5 ng/mL. Chez les patients nouveaux utilisateurs, la moitié des morts subites avait lieu dans les 6 mois suivant l'introduction de la digoxine. Cette étude remet une nouvelle fois en cause l'indication de la digoxine et encourage un contrôle strict de la digoxinémie en cas d'utilisation, avec maintien d'une concentration à moins de 1,2 ng/mL.

Les résultats – neutre ou négatif – de ces deux études portant sur la stratégie de contrôle de la fréquence cardiaque posent le problème de l'intérêt de la stratégie de contrôle du rythme à l'heure du développement des techniques d'ablation. Chez les patients présentant une ICFer, l'essai CASTLE-AF n'ayant inclus que 363 sujets particulièrement sélectionnés a en effet

retrouvé une diminution de 38 % des décès totaux et des hospitalisations pour aggravation de l'IC chez les patients traités par ablation des veines pulmonaires associée à une majoration de la FE ventriculaire gauche [22]. Néanmoins, l'étude CABANA, portant sur 2 204 patients majoritairement non ICs, n'a pas confirmé cette diminution de la mortalité chez les patients traités par radiofréquence [23]. Un essai thérapeutique d'envergure, portant uniquement chez des patients ICs présentant une FA, où le retour et/ou le maintien en rythme sinusal seront associés à un effet hémodynamique bénéfique, reste donc nécessaire.

### Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique : l'heure de la cardiologie interventionnelle ?

En l'absence de nouvelle révolution thérapeutique médicamenteuse, les progrès proviennent du génie de la cardiologie interventionnelle.

#### 1. Traitement de l'insuffisance mitrale fonctionnelle

Au cours de l'IC, l'apparition d'une insuffisance mitrale (IM) fonctionnelle marque un tournant évolutif, sa présence et le degré de la fuite mitrale constituent alors de puissants déterminants pronostiques, aggravant l'hypertension pulmonaire. Ainsi, dans le registre japonais ATTEND ayant inclus 3 357 ICs à leur sortie d'hospitalisation pour décompensation aiguë [24], si l'existence d'une IM fonctionnelle minimale n'affecte pas le pronostic ultérieur, une fuite mitrale moyenne ou sévère majore le risque de décès ou de réadmission après un suivi médian de 530 jours, qu'il s'agisse d'une ICFer ou p. La majoration du risque est cependant plus importante en cas d'IC-Fer, le risque de décès ou de réadmission étant augmenté de 40 % par rapport à l'ICFep. Son traitement reste néanmoins discuté, une intervention chirurgicale étant à risque élevé.

Dans les dernières recommandations américaines [25], en cas de cardiopathie ischémique et d'indication de pontage, la correction simultanée d'une IM secondaire sévère est admise (classe IIa), l'insertion d'une prothèse étant préférée à la réalisation d'une annuloplastie (classe IIa). En cas de fuite modérée, l'association au pontage coronaire d'un geste mitral, notamment d'une annuloplastie, est discutée (classe IIb). En l'absence d'indication de pontage ou en cas de cardiopathie non ischémique, la correction chirurgicale d'une IM secondaire sévère et symptomatique sous traitement optimal peut s'envisager pour améliorer les symptômes (classe IIb) et, là encore, l'insertion d'une prothèse valvulaire est préférée.

Ces mêmes recommandations ne statuent pas sur la place du MitraClip® dans cette indication dans l'attente des essais randomisés en cours. Cette technique percutanée, actuellement la plus aboutie, consiste à agraffer les 2 feuillets mitraux l'un à l'autre au moyen d'un à plusieurs clip(s) acheminé(s) par voie veineuse transfémorale puis transseptale. Les nombreux registres publiés sur ce sujet, chez des patients considérés comme à très haut risque chirurgical, ont montré de façon concordante des taux de succès d'implantation très élevés, une mortalité per-procédure très faible et une efficacité à court terme sur les symptômes ainsi que la réduction de la fuite à 1 an.

Trois essais randomisés sont actuellement menés, deux en Amérique du Nord et un en France, ayant pour objectif non seulement de préciser la place du MitraClip® mais, au-delà, la pertinence du traitement des IM secondaires au cours de l'évolution des cardiopathies hypokinétiques. La présentation de l'étude multicentrique – académique française, randomisée en ouvert MITRA-FR – au congrès de l'ESC était donc très attendue mais les résultats se sont révélés décevants. Cet essai ayant inclus 304 patients avec ICFer (FE < 40 %), sous traitement médical optimal, d'âge moyen 70 ans, présen-

tant une FE moyenne de 33 % et une IM secondaire symptomatique de grade III (1/3) ou IV (2/3), malgré un taux de succès de la procédure élevé de 94 % et une diminution importante de la fuite, tant après la pose qu'à 1 an chez les survivants, s'est en effet révélée neutre sur son critère primaire de jugement, les décès et hospitalisations pour IC à 12 mois (RR: 1,16; IC 95 % : 0,73-1,84), y compris en analyse per-protocole [26], l'amélioration des symptômes à 1 an chez les survivants étant comparable dans les deux groupes. Ainsi, le pronostic défavorable de ces patients, confirmé par un taux d'événements de 51 % à 1 an dans le groupe contrôle, semble plus lié à la cardiomyopathie sous-jacente qu'à l'IM.

## 2. Traitement de l'insuffisance tricuspide fonctionnelle

L'insuffisance tricuspide (IT) est fréquente et son étiologie le plus souvent fonctionnelle, secondaire à une pathologie du cœur gauche. Sa présence et le degré de sa sévérité constituent de puissants marqueurs pronostiques, témoignant de la sévérité de la pathologie sous-jacente mais participant à son aggravation. La chirurgie étant à très haut risque dans ce contexte, l'avenir pourrait faire appel aux techniques percutanées. Une série observationnelle rétrospective, multicentrique de 64 patients considérés comme de mauvais candidats à la chirurgie, présentant une IT le plus souvent sévère dont 88 % étaient d'origine fonctionnelle, rapporte les résultats de l'implantation d'un ou de plusieurs MitraClip® [27]. La procédure a été considérée comme un succès dans 97 % des cas, permettant une diminution significative du degré de la fuite et une amélioration fonctionnelle chez la plupart des patients mais sans variation du taux des peptides natriurétiques et avec persistance chez la majorité des patients d'une fuite résiduelle sévère. Aucune complication de la procédure n'est survenue et la mortalité hospitalière était de 5 %. Si cette série a le mérite de montrer qu'il s'agit d'une technique réalisable

et relativement sûre chez des patients sélectionnés, il reste à démontrer par une étude randomisée son impact sur la morbi-mortalité.

## 3. Assistance circulatoire mécanique de longue durée

La dysfonction biventriculaire sévère, bien qu'elle ne concerne qu'un petit nombre d'ICs, reste un challenge thérapeutique majeur. En attendant les résultats des nouvelles expérimentations avec le cœur artificiel biocompatible Carmat®, l'association d'un HeartMate-II® en position gauche et d'une HeartWare HAVD® en position droite reste une possibilité à risque élevé, aucun dispositif spécifiquement adapté à la physiologie du ventricule droit et à ses régimes de pression n'étant actuellement disponible et les procédures chirurgicales n'étant pas standardisées [28].

## 4. Traitement invasif de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

L'augmentation de la pression atriale gauche et par conséquent de la pression veineuse pulmonaire, au repos et à l'effort, étant un dénominateur commun des différentes formes phénotypiques d'IC-FEp et jouant un rôle déterminant dans ses symptômes, un traitement interventionnel basé sur la diminution de cette pression par la création d'un petit *shunt* interatrial (< 8 mm) pour décompresser l'oreillette gauche vers l'oreillette droite, sans compromettre le remplissage ventriculaire gauche ou engendrer d'hyperdébit, a été mis au point, implantable par voie veineuse percutanée.

Après deux premières études pilotes ayant confirmé son efficacité hémodynamique avec une réduction à 6 mois des pressions capillaires pulmonaires et sa bonne tolérance, un essai contrôlé, randomisé, multicentrique, de phase II, l'étude REDUCE LAP-HF I, a été réalisé [29], ayant inclus 44 patients présentant une IC-FEp (FE ≥ 40 %), d'âge moyen 70 ans – dont 50 % de femmes – 86 % étant

hypertendus, 22 implantés du dispositif et 22 constituant le groupe contrôle.

À 1 mois, on observe une diminution significative de la pression capillaire d'effort globale, mesurée par cathétérisme cardiaque droit, sans cependant d'allongement du temps d'exercice. Aucune complication n'est survenue pendant la procédure ou le premier mois du suivi. Ainsi, l'implantation d'un dispositif de *shunt* interatrial permanent apparaît une procédure réalisable, bien tolérée, permettant de décharger durablement l'oreillette gauche en diminuant les pressions atriales gauches à l'effort. Si les résultats sur l'amélioration de la classe fonctionnelle et la qualité de vie se confirment, ce dispositif pourrait s'intégrer à la stratégie de traitement de l'IC-FEp.

## 5. Traitement médical

Le meilleur suivi des recommandations thérapeutiques, son optimisation avec l'émergence des inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine 2 et de la néprilysine ont permis une diminution progressive des décès subits au cours de l'IC-FEp ces 20 dernières années. En effet, une méta-analyse de 12 études randomisées allant de RALES à PARADIGM-HF – regroupant 40 195 patients n'ayant pas de défibrillateur automatique implantable à l'inclusion, d'âge moyen 65 ans, majoritairement en stade II et III de la NYHA, présentant une FE moyenne de 28 % dont 62 % étaient porteurs d'une cardiopathie ischémique – décrit une diminution notable du taux annuel de décès subit au fil des années, passant de 6,5 à 3,3 % [30]. Ainsi, une diminution de 44 % des décès soudains est constatée sur 19 ans en comparant les essais RALES et PARADIGM-HF.

L'impact du traitement médical dans la diminution de ce risque est souligné par un taux de mort subite plus faible dans le groupe traité que dans le groupe contrôle pour toutes les études. La sévérité de la dysfonction ventriculaire gauche et une étiologie ischémique restent des facteurs de risque de mort subite. Cependant, la

## L'année cardiologique

proportion de décès par mort subite reste stable au cours de ces deux dernières décennies, indiquant une diminution parallèle du taux de mortalité toutes causes. Cela pourrait conduire à revoir les critères d'implantation d'un défibrillateur automatique en prévention primaire, notamment au cours des cardiomyopathies dilatées non ischémiques. Cela souligne aussi le besoin de nouveaux outils pour identifier les patients à haut risque de mort subite.

Le débat n'est pas clos car, dans le même temps, une méta-analyse de 11 essais randomisés comparant la pose d'un défibrillateur implantable en prévention primaire à un traitement conventionnel, publiés entre 1996 et 2016, ayant inclus 8 716 patients – suivis en moyenne 3 ans et présentant une FE moyenne de 26 % – retrouve une diminution du risque de mort subite dans le groupe de patients implantés ainsi qu'une diminution de la mortalité totale (21 vs 28 % ;  $p = 0,04$ ) [31].

Les antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes, qui ont participé à cette diminution du risque de mort subite au cours de l'ICFEr, pourraient également avoir une place dans le traitement de l'ICFEp, une méta-analyse de tous les essais médicamenteux réalisés au cours de ce syndrome retrouvant uniquement une tendance à la diminution de la mortalité et des hospitalisations sous l'effet de cette classe thérapeutique [32]. Ainsi, le résultat neutre de l'étude TOPCAT ne doit pas clore la recherche sur les antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes dans cette indication, cette étude demeurant très critiquable, le dosage de la canrenone, métabolite actif de la spironolactone, sur du sérum prélevé à la visite du 12<sup>e</sup> mois, chez 366 patients, retrouvant un taux indosable chez 30 % des patients européens contre seulement 3 % des patients américains [33]...

### 6. Le traitement anticoagulant

En dehors des patients en FA, ou présentant un thrombus intraventriculaire

gauche, le traitement anticoagulant ne fait pas partie de la panoplie thérapeutique de l'IC malgré le haut risque thromboembolique qui la caractérise, maximum après un épisode de décompensation, du fait d'un syndrome inflammatoire, d'une dysfonction endothéliale, et surtout de la stase sanguine globale induite par la diminution du débit et de l'activité physique et locorégionale favorisée par les zones dyskinétiques ventriculaires et la dilatation auriculaire. L'existence d'une IC est donc logiquement associée à une augmentation à la fois du risque d'accident thromboembolique, notamment d'AVC, et du risque thromboembolique veineux. Néanmoins, chez les patients en rythme sinusal, les antivitamines K (warfarine) n'ont pu démontrer de bénéfice et ne sont pas actuellement indiqués, d'autant plus que les patients ICs présentent également souvent un risque hémorragique élevé.

L'IC étant associée à une diminution du temps passé dans la fourchette thérapeutique des AVK et l'utilisation des AOD entraînant une réduction de 41 % du risque d'hémorragie intracérébrale par rapport à la warfarine chez les patients ICs en FA dans une méta-analyse des 4 essais thérapeutiques, la question de savoir si un traitement par AOD peut être bénéfique chez les ICs en rythme sinusal à haut risque thromboembolique se pose. L'étude COMMANDER-HF présentée à l'ESC y répond, chez les patients présentant une ICFer (FE < 40 %) et coronariens, en appréciant l'efficacité du rivaroxaban à la dose de 2,5 mg × 2/j, introduit après un épisode de décompensation. Après un suivi moyen de 21 mois, aucune différence significative n'a été observée pour le critère primaire, associant décès, infarctus et AVC (HR: 0,94 ; IC 95 % : 0,84-1,05), la mortalité totale (HR: 0,98 ; IC 95 % : 0,81-1,10), les hospitalisations pour IC (HR: 0,98 ; IC 95 % : 0,89-1,09) ainsi que les hémorragies majeures. Ce 5<sup>e</sup> essai contrôlé n'ayant pas démontré de bénéfice du traitement anticoagulant chez les ICs en rythme sinusal confirme que ce ne sont

pas les événements thrombotiques qui sont responsables de la plus grande partie des décès dans cette maladie, la mortalité totale représentant 88 % des événements du critère primaire alors que les infarctus et les AVC sont peu nombreux.

Ces résultats, associés à ceux de l'essai MARINER [34], qui n'a pas démontré de bénéfice sur les événements thromboemboliques veineux du rivaroxaban, à la dose de 10 mg/j ou 7,5 mg/j en cas de débit de filtration glomérulaire entre 50 et 30 mL, administré dans les 45 premiers jours suivant une hospitalisation pour une pathologie médicale, dont l'ICA, *versus* placebo, chez 12 109 sujets à haut risque de maladie thromboembolique veineuse clinique ou biologique, suggèrent l'absence de bénéfice des AOD au cours de l'ICC en rythme sinusal, que ce soit à court ou à long terme après une décompensation.

### 7. Le traitement médical de l'amylose cardiaque

Le traitement médical de l'amylose cardiaque à la transthyréline sauvage (ou sénile) et mutée (héréditaire) pourra faire appel au tafamidis, qui était jusqu'à présent réservé aux indications neurologiques. L'essai ATTR-ACT [35], qui a testé ce traitement limitant les dépôts de transthyréline par stabilisation de la protéine sous forme tétramérique non fibrillaire à deux posologies (20 ou 80 mg) *versus* placebo, chez 441 patients atteints d'amylose à la transthyréline en IC, 25 % de forme héréditaire et 75 % de forme sénile, s'est révélé positif avec une diminution de la mortalité de 30 % et des hospitalisations pour IC de 32 %, après un suivi de 30 mois et bien toléré, la posologie de 80 mg semblant plus efficace.

D'autres traitements sont à l'étude – des siRNA-antinucléotides, le patisiran et l'inotersen, administrables par voies injectable, intraveineuse ou sous-cutanée – dans le traitement de cette maladie de pronostic sombre avec une survie médiane d'environ 3 ans.

## BIBLIOGRAPHIE

1. CONRAD N, JUDGE A, TRAN J *et al.* Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet*, 2018;391:571-580.
2. <http://www.ameli.fr>; Cartographie des pathologies et des dépenses 2012-2015. Diaporama illustrant les utilisations possibles et principaux résultats (effectifs et dépenses) présenté en conférence de presse le 31 mai 2017.
3. ROUBILLE F, MERCIER G, DELMAS C *et al.* Description of acute cardiac care in 2014: a French nation-wide database on 277,845 admissions in 270 ICCUs. *Int J Cardiol*, 2017;240:433-437.
4. MATSUE Y, DAMMAN K, VOORS AA *et al.* Time-to-furosemide treatment and mortality in patients hospitalized with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2017;69:3042-3051.
5. LAVEAU F, HAMMOUDI N, BERTHELOT E *et al.* Patient journey in decompensated heart failure : analysis in departments of cardiology and geriatrics in the Greater Paris University Hospitals. *Arch Cardiovasc Dis*, 2017;110:42-50.
6. MEULEMAN Y, HOEKSTRA T, DEKKER FW *et al.* Sodium restriction in patients with CKD: a randomized controlled trial of self-management support. *Am J Kidney Dis*, 2017;69:576-586.
7. AGRINIER N, SCHOCKMEL M, THILLY N *et al.* Effectiveness of a patient education programme in heart failure with preserved ejection fraction : results from the ODIN cohorte study using propensity score matching. *Arch Cardiovasc Dis*, 2018;111:5-16.
8. KOEHLER F, KOEHLER K, DEKART O *et al.* Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure (TIM-HF2): a randomised, controlled, parallel group, unmasked trial. *Lancet*, 2018; Published online 25 August; [http://dx.doi.org/10.1016/50140-6736\(18\)31880-4](http://dx.doi.org/10.1016/50140-6736(18)31880-4).
9. SUDHARSHAN S, NOVAK E, HOCK K *et al.* Use of biomarkers to predict readmission for congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 2017;119:445-451.
10. O'MEARA E, PRESCOTT MF, CLAGGETT B *et al.* Independent prognostic value of serum soluble ST2 measurements in patients with heart failure and reduced ejection fraction in the PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of ARNI With ACE1 to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure). *Circ Heart Fail*, 2018; 11:e004446.
11. BOBBO M, PINAMONTI B, MERLO *et al.* Comparison of patient characteristics and course of hypertensive hypokinetic cardiomyopathy versus idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2017;119:483-489.
12. SCIATTI A, VIZZARDI E, BONADEI I *et al.* Prognostic evaluation of the elastic properties of the ascending aorta in dilated cardiomyopathy. *Eur J Clin Invest*, 2018;48:e12950.
13. TUEGEL C, BANSAL N. Heart failure in patients with kidney disease. *Heart*, 2017;103:1848-1853.
14. DI NICOLO P. The dark side of the kidney in cardio-renal syndrome: renal venous hypertension and congestive kidney failure. *Heart Fail Rev*, 2018;23:291-302.
15. HANBERG JC, SURY K, WILSON FP *et al.* Reduced cardiac index is not the dominant driver of renal dysfunction in heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2016;67:2199-2208.
16. TARGHER G, DAURIZ M, LAROCHE C *et al.*, on behalf of the ESC-HFA HF Long-term registry investigators. In-hospital and 1-year mortality associated with diabetes in patients with acute heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*, 2017;19:54-65.
17. LEWIS GD, MALHOTRA R, HERNANDEZ AF *et al.* Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency; the IRONOUT HF randomized clinical trial. *JAMA*, 2017;31:1958-1966.
18. VINEL C, LUKJANENKO L, BATUT A *et al.* The exerkinine apelin reverses age-associated sarcopenia. *Nat Med*, 2018;24:1360-1371.
19. RAI R, GHOSK AK, EREN M *et al.* Downregulation of the apelinergic axis accelerates aging, whereas its systemic restoration improves the mammalian healthspan. *Cell Rep*, 2017;21:1471-1480.
20. KOTECHA D, FLATHER MD, ALTMAN DG *et al.* Heart rate and rhythm and the benefit of beta-blockers in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2017; 69:2885-2896.
21. LOPES RD, RORDORF R, DE FERRARI GM *et al.* Digoxin and mortality in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2018;71:1063-1074.
22. MARROUCHE NF, BRACHMANN J, ANDRESEN D *et al.* Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med*, 2018;378:417-427.
23. PACKER DL, MARK DB, ROBB RA *et al.* CABANA Investigators. Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation (CABANA) Trial : study rationale and design. *Am Heart J*, 2018;199:192-199.
24. KAJIMOTO K, SATO N, TAKANO T, investigators of the Acute Decompensated Heart Failure Syndromes (ATTEND) registry. *Eur J Heart Fail*, 2016;18:1051-1059.
25. NISHIMURA RA, OTTO CM, BONOW RO *et al.* 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease : a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2017;70:252-289.
26. OBADIA JF, MESSIKA-ZEITOUN D, LEURENT G *et al.* Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med*, 2018 Aug 27. Doi: 10.1056/NEJMoa1805374.
27. NICKENIG G, KOWALSKI M, HAUSLEITER J *et al.* Transcatheter treatment of severe tricuspid regurgitation with the edge-to-edge MitraClip technique. *Circulation*, 2017;135:1802-1814.
28. BALDWIN ACM, SANDOVAL E, COHN WE *et al.* Nonidentical continuous-flow devices for biventricular support. *Tex Heart Inst J*, 2017;44:141-143.
29. FELDMAN T, MAURI L, KAHWASH R *et al.* Transcatheter interatrial shunt device for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF I [Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients with Heart Failure]): a Phase 2, randomized, sham-controlled trial. *Circulation*, 2018;137:364-375.
30. SHEN L, JHUND PS, PETRIE MC *et al.* Declining risk of sudden death in heart failure. *N Engl J Med*, 2017;377:41-51.
31. KOLODZIEJCZAK M, ANDREOTTI F, KOWALEWSKI M *et al.* Implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention in patients with ischemic or nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2017;167:103-111.
32. BONSU KO, ARUNMANAKUL P, CHAIYAKUNAPRUK N. Pharmacological treatments for heart failure with preserved ejection fraction – a systematic review and indirect comparison. *Heart Fail Rev*, 2018;23:147-156.
33. DE DENUS S, O'MEARA E, DESAI AS *et al.* Spironolactone metabolites in TOPCAT – New insights into regional variation. *N Engl J Med*, 2017;376:1690-1692.
34. SPYROPOULOS AC, AGENO W, ALBERS GW *et al.* Rivaroxaban for thromboprophylaxis after hospitalization for medical illness. *N Engl J Med*, 2018;379: 1118-1127.
35. MAURER MS, SCHWARTZ JH, GUNDAPANENI B *et al.* Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 2018;379: 1007-1016.

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

## I L'année cardiologique

# Quoi de neuf dans le SCA et en cardiologie interventionnelle ?



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

**D**ans le domaine de la cardiologie interventionnelle et du SCA, l'année 2018 a vu :

- les modalités de revascularisation des patients présentant un infarctus du myocarde compliqué de choc cardiogénique se préciser ;
- la publication de nouvelles recommandations européennes pour la revascularisation myocardique ;
- de nouvelles données évaluant le timing optimal de la coronarographie dans le SCA ;
- la confirmation du bénéfice de l'angioplastie des occlusions coronaires chroniques (CTO) sur les symptômes et la qualité de vie ;
- la fin (ou presque) du stent nu au bénéfice du stent actif de dernière génération et la réapparition du ballon... actif (lui aussi !) ;
- de nouvelles stratégies antithrombotiques ambitieuses après angioplastie ;
- et de nouvelles études précisant la durée de la double/triple antiagrégation plaquettaire.

### Choc cardiogénique : "faire simple"

Le bénéfice de la revascularisation coronaire précoce ne fait aucun doute pour les patients en choc cardiogénique compliquant un infarctus du myocarde. Dans l'étude princeps SHOCK, il suffisait de traiter 8 patients pour sauver une vie (NNT = 8). C'est, à ce jour, la seule intervention thérapeutique ayant démontré un bénéfice clinique. En effet, aucune donnée robuste ne supporte

l'utilisation des inotropes ou de l'assistance circulatoire ventriculaire gauche pour le traitement du choc et la place du ballon de contrepulsion intra-aortique reste limitée aux chocs secondaires à une complication mécanique ou en association avec l'ECMO. Si le choc est relativement rare (5 à 10 % des infarctus), son pronostic reste grevé d'une mortalité importante (environ 50 %) et il est responsable de 90 % de la mortalité des infarctus. La majorité des patients présentant un choc cardiogénique a une atteinte coronaire multitronculaire, avec un pronostic plus péjoratif qu'en cas d'atteinte monotrunculaire.

La stratégie de revascularisation en phase aiguë reste controversée. En effet, si les recommandations européennes étaient jusqu'à présent favorables à une revascularisation de toutes les lésions significatives (classe IIa, C), la majorité des données de registre montre que la stratégie d'angioplastie multiple :  
– est peu utilisée dans la vraie vie (25 % des procédures) ;  
– est associée à une surmortalité précoce sur des données non randomisées.

L'étude européenne CULPRIT-SHOCK est à ce jour la plus large étude randomisée jamais réalisée dans le domaine du choc cardiogénique. Elle compare 2 stratégies de revascularisation chez plus de 700 patients : stratégie angioplastie multiple (angioplastie de toutes les lésions coronaires significatives) *versus* stratégie angioplastie de la lésion coupable (angioplastie uniquement de la lésion coupable plus ou moins associée

à une angioplastie ultérieure des lésions significatives non coupables) [1].

L'âge moyen de la population est de 70 ans avec 3/4 d'hommes. Il s'agit de patients à très haut risque :

- clinique puisque la moitié des patients a présenté un arrêt cardiaque et près de 1 patient sur 3 a nécessité une assistance circulatoire périphérique ;
- angiographique avec 2/3 de patients tritrunculaires et une CTO chez 1 patient sur 5.

Les résultats à 30 jours, communiqués au TCT et publiés dans le *New England Journal of Medicine*, sont en faveur de la stratégie angioplastie de la lésion coupable avec une réduction absolue de 10 % du critère primaire (décès ou insuffisance rénale nécessitant une épuration extrarénale), essentiellement du fait d'une réduction significative de la mortalité à 30 jours (43,3 % vs 51,5 % ;  $p = 0,03$ ). À 1 an, le bénéfice reste similaire sur le critère de jugement primaire (59,5 % vs 52,0 % ;  $p = 0,048$ ) (**fig. 1**). La différence de mortalité est observée uniquement durant les 30 premiers jours, puis les courbes se superposent. Ceci au prix d'un excès non anticipé d'épisodes d'insuffisance cardiaque (RR : 0,22 ;  $p = 0,003$ ) – rares cependant – et attendu de nouvelles revascularisations (RR : 0,29 ;  $p < 0,001$ ).



**RESITUNE**<sup>®</sup>  
ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE

Le cœur a ses raisons  
que la raison approuve !

75 mg



Le seul  
comprimé  
d'aspirine  
en 75 mg<sup>(1)\*</sup>

100 mg



♥ **GALÉNIQUE EN FORME DE CŒUR**  
conçue pour faciliter l'observance, la mémorisation et l'appropriation du traitement

♥ **COMPRIMÉ DE PETITE TAILLE**  
facilite la prise

♥ **GASTRO-RÉSISTANT**  
prévient les effets irritants sur l'intestin<sup>(1)</sup>. Néanmoins, la tolérance gastro-intestinale de Résitune<sup>®</sup> n'a pas été démontrée formellement par des études cliniques<sup>(2)</sup>

♥ **CONDITIONNEMENT DE 30 ET 90 COMPRIMÉS**  
permet l'utilisation d'un pilulier

byagency

**INDICATIONS CHEZ L'ADULTE<sup>(1)</sup> :**

Prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, des accidents ischémiques transitoires et des accidents vasculaires cérébraux  
Prévention de la morbidité cardiovasculaire chez les patients atteints d'angor stable  
Prévention de la morbidité cardiovasculaire chez les patients ayant des antécédents d'angor instable, en dehors de la phase aiguë  
Prévention de l'occlusion du greffon après un pontage aorto-coronarien (PAC) ou un pontage infra-inguinal  
Angioplastie coronaire, en dehors de la phase aiguë

**STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE<sup>(2)</sup> :**

Prévention secondaire en dehors de la prise en charge de la phase aiguë du fait de sa formulation gastro-résistante induisant une libération différée de l'aspirine

**Remboursement Séc. Soc. 65% - agréé Collect.**

(1) Mentions légales Résitune<sup>®</sup> \* AMM à la date du 28/04/2015

(2) Avis de la Commission de la Transparence Résitune<sup>®</sup>, 4 novembre 2015

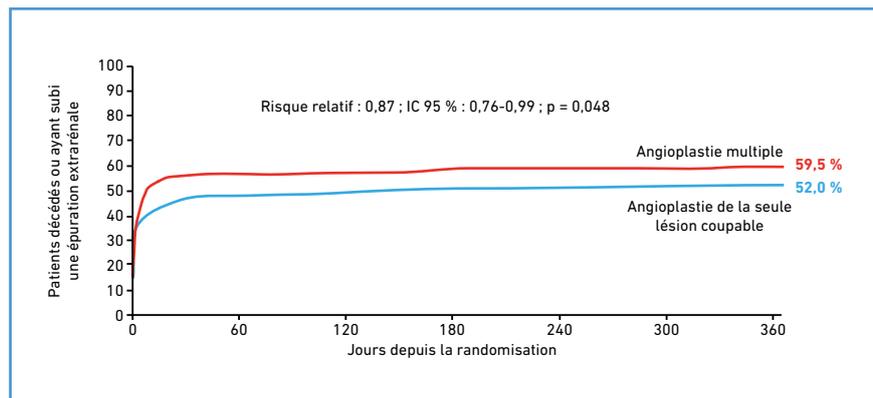


Pour plus d'information, reportez-vous au Résumé de Caractéristiques du Produit, ainsi qu'aux recommandations de bonne pratique de l'ANSM et de la HAS de juin 2012 sur le bon usage des agents antiplaquettaires (disponibles sur [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) et sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr))

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



# L'année cardiologique



**Fig. 1 :** Résultat à 12 mois de l'étude CULPRIT-SHOCK comparant une stratégie d'angioplastie complète vs de la lésion coupable chez les patients multitrunculaires en choc cardiogénique secondaire à un infarctus sur le critère primaire (décès + épuration extrarénale).

Les résultats de l'étude ont conduit à dégrader la recommandation concernant l'angioplastie multiple en phase aiguë d'infarctus compliqué de choc d'une classe IIa à une classe III (non recommandée) [2].

Contrairement aux patients hémodynamiquement instables, les données en faveur de la revascularisation complète s'accumulent pour les patients stables (**fig. 2**).

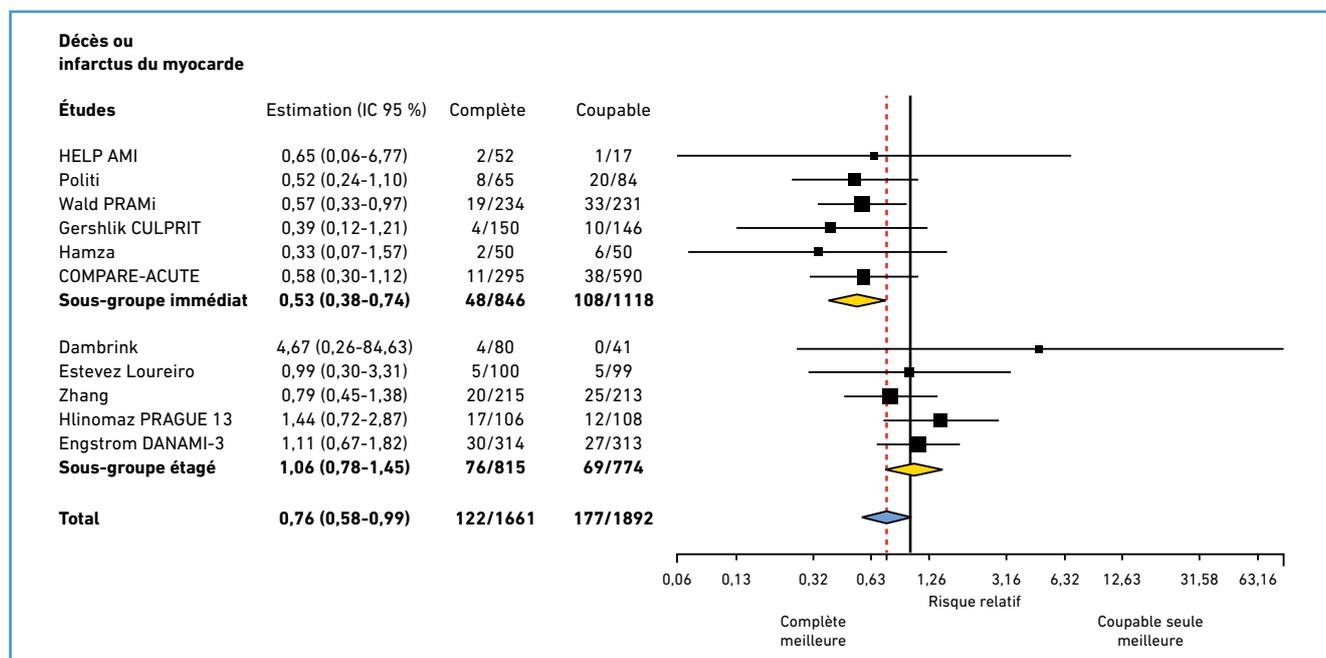
Une récente méta-analyse portant sur les résultats de 11 études randomisées rapporte un bénéfice en termes de mortalité et infarctus ( $p = 0,04$ ) en faveur de la revascularisation complète [3]. Le bénéfice semble particulièrement important lorsque cette revascularisation complète est effectuée en un temps lors de l'angioplastie primaire. C'est une recommandation ESC de classe IIa en phase aiguë d'infarctus non compliqué de choc.

La prochaine étape dans l'évaluation des thérapeutiques susceptibles de bénéficier aux patients en choc cardiogénique va débuter avec plusieurs études randomisées (ECLS SHOCK, ANCHOR) à venir cette année évaluant les systèmes d'assistance circulatoire percutanée (Impella, Tandem Heart, ECMO) (**fig. 3**). Peu de données étant actuellement disponibles, une méta-analyse de 4 petites études randomisées publiées fin 2017 démontre un bénéfice précoce sur des critères hémodynamiques sans réduction de la mortalité et avec un excès de complications hémorragiques [4].

## Nouvelles recommandations ESC/EACTS 2018 pour la revascularisation coronaire

Les recommandations ESC/EACTS 2018 pour la revascularisation myocardique ont été communiquées lors du congrès de l'ESC [2].

Parmi les nouvelles recommandations, on remarque que la voie radiale est préférée.



**Fig. 2 :** Méta-analyse comparant revascularisation complète vs lésion coupable dans l'infarctus du myocarde hémodynamiquement stable sur le critère combiné mortalité ou infarctus.

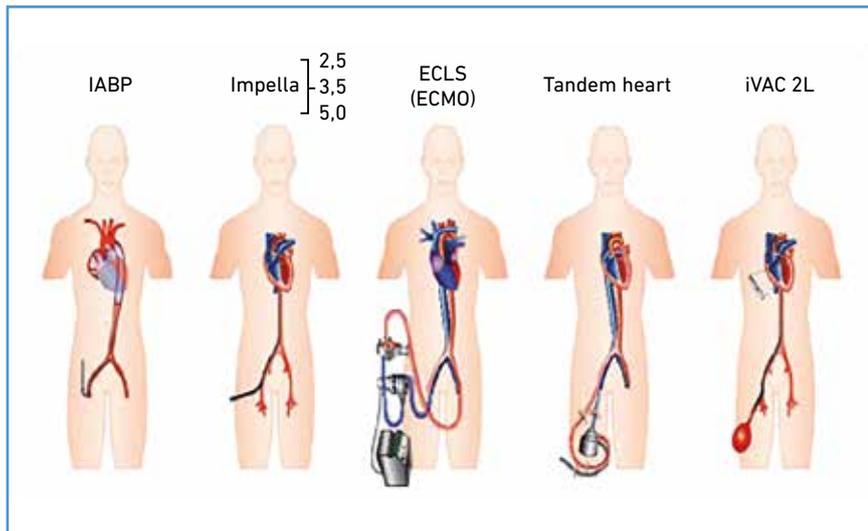


Fig. 3 : Systèmes d'assistance circulatoire percutanée.

rée en première intention à la voie fémorale (classe I) et l'utilisation des stents actifs de nouvelle génération est généralisée pour toutes les indications d'angioplastie (présentation clinique stable ou aiguë, en préopératoire de chirurgie non cardiaque, chez les patients sous anticoagulants) (classe I) (fig. 4). Les recommandations de revascularisation des patients stabilisés à distance d'un SCA sont calquées sur celles de l'angor stable (classe I). Pour les patients présentant une FA non valvulaire et nécessitant un traitement antiplaquettaire, les NACOs sont préférés aux AVK (classe IIa). Suite aux résultats de l'étude CULPRIT-SHOCK, l'angioplastie des lésions non coupables dans le choc cardiogénique n'est plus recommandée (classe III).

<p><b>Calcul du score SYNTAX si une revascularisation multiple ou du tronc coronaire est envisagée</b></p>	<p><b>Une revascularisation complète doit être priorisée lors du choix pontage versus angioplastie</b></p>	<p><b>Surveillance par imagerie non invasive de routine chez les patients à haut risque 6 mois après la revascularisation</b></p>
<p><b>La voie radiale doit être préférée en première intention pour la coronarographie et l'angioplastie</b></p>	<p><b>Les NACOs doivent être préférés aux AVK chez les patients ayant une FA non valvulaire et requérant un traitement anticoagulant et antiplaquettaire</b></p>	<p><b>Dans les lésions de bifurcation, la technique crush doit être préférée au provisional T stenting</b></p>
<p><b>Généralisation des stents actifs pour toutes les angioplasties</b></p>	<p><b>Technique no-touch lors des prélèvements veineux pour pontage</b></p>	<p><b>Cangrelor chez les patients bénéficiant d'une angioplastie naïfs d'anti-P2Y<sub>12</sub></b></p>
<p><b>Réévaluation systématique des patients après revascularisation</b></p>	<p><b>Expérience d'au moins 25 cas/an pour un opérateur réalisant des angioplasties du tronc commun</b></p>	<p><b>Inhibiteurs des GP IIb/IIIa pour angioplastie chez les patients naïfs d'anti-P2Y<sub>12</sub> bénéficiant d'une angioplastie pour SCA</b></p>
<p><b>SCA ST- stabilisés : stratégie de revascularisation en accord avec les principes de la maladie coronaire stable</b></p>	<p><b>Hydratation par sérum salé isotonique chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère pour un volume de contraste &gt; 100 mL</b></p>	<p><b>Le dabigatran 150 mg doit être préféré au dabigatran 110 mg en combinaison au traitement antiplaquettaire après angioplastie</b></p>
<p><b>Utilisation préférentielle des artères radiales plutôt que les saphènes pour ponter les sténoses serrées</b></p>		<p><b>La stratégie de désescalade des anti-P2Y<sub>12</sub> doit être guidée par les tests de fonction plaquettaire chez les patients ayant un SCA</b></p>
<p><b>Revascularisation myocardique par pontage chez les patients avec coronaropathie, insuffisance cardiaque et FEVG ≤ 35 %</b></p>		<p><b>Revascularisation en routine des artères non coupables dans les IDM avec choc cardiogénique</b></p>
<p><b>Angioplastie en alternative au pontage</b></p>		<p><b>Stents bioabsorbables pour une utilisation en clinique courante en dehors des études cliniques</b></p>

	Classe I		Classe IIa
	Classe IIb		Classe III

Fig. 4 : Guidelines ESC 2018 pour la revascularisation myocardique : nouveautés.

## L'année cardiologique

UPGRADES		DOWNGRADES	
Pour l'angioplastie des lésions de bifurcation, <i>stenting</i> de la seule branche principale suivi de la technique <i>provisional</i> avec ou sans <i>stenting</i> de la branche latérale		Protection distale pour l'angioplastie des lésions des greffons veineux saphènes	
Coronarographie immédiate et revascularisation si elle est appropriée chez les survivants d'un arrêt cardiaque survenu en dehors de l'hôpital et ayant un ECG type STEMI		Bivalirudine pour l'angioplastie des SCA ST-	
Évaluer tous les patients pour le risque d'une néphropathie aux produits de contraste		Bivalirudine pour l'angioplastie des STEMI	
OCT pour optimisation du <i>stenting</i>		Angioplastie pour les diabétiques multitronculaires ayant un score SYNTAX < 23	
		Tests de fonction plaquettaire pour guider l'arrêt des traitements antiplaquettaire chez les patients devant subir une chirurgie cardiaque	
		EuroSCORE II pour évaluer la mortalité hospitalière après pontage	

	Classe I		Classe IIa
	Classe IIb		Classe III

Fig. 5 : Guidelines ESC 2018 pour la revascularisation myocardique : modifications.

Le niveau de recommandation a été revu à la hausse pour l'utilisation du *stenting* provisionnel dans les lésions de bifurcation (angioplastie avec stent du vaisseau principal puis angioplastie au ballon de la branche secondaire avec stent uniquement en cas de résultat incomplet) (classe I) (fig. 5). Une classe IIa a été attribuée à l'OCT (*optical coherence tomography*) pour l'optimisation du *stenting*.

Il y a de moins en moins de place pour l'angioplastie coronaire pour les patients multitronculaires et diabétiques (classe IIb en cas de Syntax score bas, classe III en cas de Syntax score intermédiaire ou élevé), chez lesquels le pontage est préféré (classe I).

### Quand proposer l'exploration coronaire invasive dans le SCA ?

De nombreuses études ont étudié le délai optimal du recours à la coronarographie chez les patients présentant un SCA sans sus-décalage du segment ST. D'un côté, une stratégie invasive précoce pourrait permettre d'identifier rapidement les

patients à risque d'occlusion coronaire thrombotique chez lesquels une revascularisation précoce est bénéfique. De l'autre, un traitement antithrombotique et hypolipémiant préalable pourrait stabiliser la plaque et optimiser la revascularisation. Les recommandations des sociétés savantes préconisent une stratégie invasive rapide (< 24 h), particulièrement pour les patients à haut risque.

L'étude VERDICT a comparé les 2 stratégies, précoce (< 12 h) vs tardive (48-72 h), chez plus de 2 100 patients présentant un SCA à haut risque (élévation de la troponine et/ou signes d'ischémie sur l'ECG). L'âge moyen était de 65 ans, avec 2/3 d'hommes. Le score de risque GRACE était élevé (> 140) chez près de la moitié des patients. 95 % des patients ont bénéficié d'une coronarographie. Dans le groupe précoce, le délai moyen entre le diagnostic et la réalisation de la coronarographie était de 4,7 h contre 61,6 h dans le groupe tardif. 30 % des patients n'avaient pas de lésion coronaire ! Parmi les patients avec sténose coronaire, 88 % vs 83 % ont bénéficié d'une angioplastie coronaire, respectivement. Les taux de complications intra-hospitaliers étaient comparables.

Le critère de jugement primaire – associant décès, infarctus, hospitalisation pour ischémie ou insuffisance cardiaque – n'était pas significativement différent entre les 2 groupes (27,5 % vs 29,5 % ; p = 0,581) sur un suivi moyen de plus de 4 ans. Cependant, les patients les plus à risque (score GRACE > 140) semblaient bénéficier de la stratégie précoce (HR = 0,81 : 0,67-1,00). On ne notait pas de surrisque d'infarctus avec la stratégie tardive dans les 15 premiers jours, cependant sur la durée du suivi, le taux d'infarctus non fatal était réduit (8,4 % vs 11,2 % ; p = 0,025) avec la stratégie précoce. Mais l'étude étant neutre sur son critère primaire de jugement, une différence significative sur un des critères secondaires reste uniquement génératrice d'hypothèse.

Une stratégie systématique d'exploration coronaire précoce chez les patients présentant un SCA (troponine ± ECG +) n'est pas plus risquée mais n'apporte pas de bénéfice par rapport à une exploration dans les 48-72 h, à l'exception des patients à haut risque (score GRACE > 140) qui semblent bénéficier d'une exploration précoce.

**L'angioplastie des occlusions coronaires chroniques améliore les symptômes et la qualité de vie**

La prévalence des occlusions coronaires chroniques (CTO) chez les patients coronariens est de l'ordre de 15-20 %.

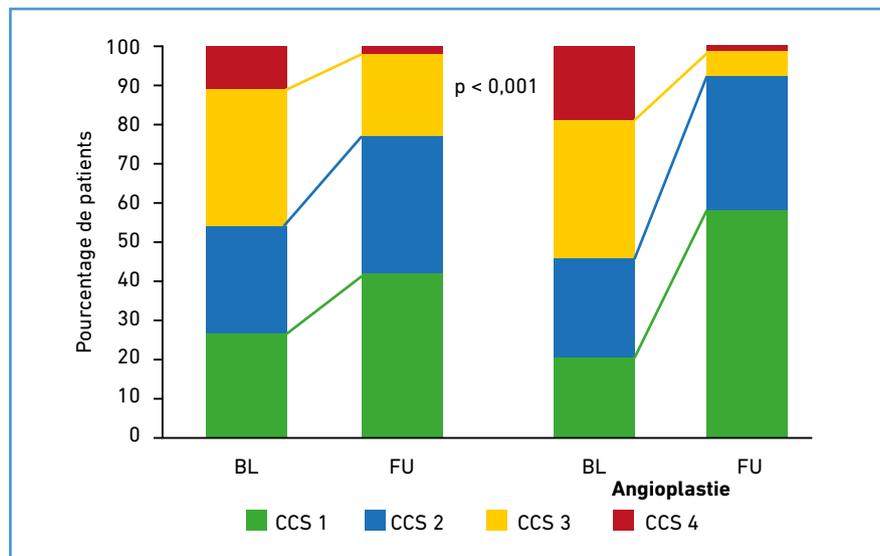
Les CTO sont associées à un pronostic péjoratif. Avec l'expérience croissante des opérateurs et le développement de matériels et de stratégies dédiés, les taux de succès de l'angioplastie de CTO se rapprochent de ceux de l'angioplastie conventionnelle avec des taux de complications supérieurs mais qui restent acceptables.

De nombreuses études observationnelles suggèrent un bénéfice clinique et de qualité de vie. L'étude EUROCTO, publiée cette année, est la première étude randomisée comparant l'angioplastie des CTO au traitement médical sur les symptômes et la qualité de vie [5].

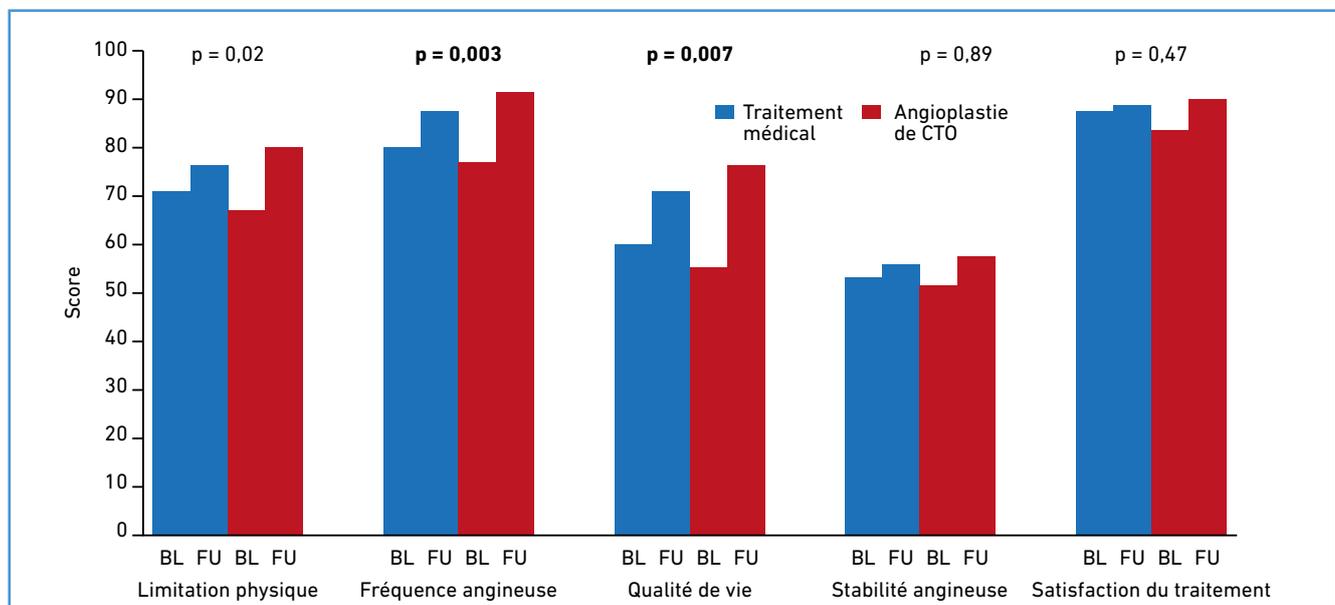
Pour rappel, cette étude initialement prévue pour inclure 1 200 patients a vu son inclusion terminée prématurément après 396 patients inclus. Les patients

étaient randomisés en 2:1 entre angioplastie de CTO vs traitement médical optimal. Dans le groupe CTO, le taux de succès de l'angioplastie était de 87 % (1/3 de voie rétrograde) avec 2,9 % de complications (tamponnade, complication au point de ponction, transfusion). Dans le groupe traitement médical, 7 % des patients ont finalement bénéficié d'une angioplastie de CTO. À

12 mois, on observe une amélioration significative des symptômes objectifs par l'échelle SAQ (*Seattle Angina Questionnaire*) en faveur de l'angioplastie de CTO avec notamment une fréquence moindre d'angine de poitrine ( $p = 0,003$ ) et une amélioration de la qualité de vie ( $p = 0,007$ ) et une amélioration nette de la classification CCS de l'angor ( $p < 0,001$ ) (fig. 6A et B). Il n'y a pas de



**Fig. 6A :** Résultats de l'étude EUROCTO (angioplastie de CTO vs traitement médical) sur la classification CCS. BL: baseline; FU: follow-up.



**Fig. 6B :** Résultats de l'étude EUROCTO (angioplastie de CTO vs traitement médical) sur le critère primaire de jugement (SAQ). BL: baseline; FU: follow-up.

## L'année cardiologique

différence significative pour les MACE (5,2 % vs 6,7 % ;  $p = 0,52$ ).

Il s'agit donc de données encourageantes avec une amélioration des symptômes qui plaide en faveur de l'angioplastie de CTO lorsqu'elle est effectuée par des "mains expertes" et pour des patients symptomatiques sous traitement médical optimal. La méthodologie de l'étude était en ouvert avec les biais inhérents à ce type de méthodologie. Cela pose la question de l'utilité d'un groupe contrôle "simulé" (*sham*) pour les études à venir (coronarographie sous sédation avec ou sans angioplastie en fonction du groupe de randomisation avec patient et cardiologue référent en aveugle). Un suivi à 3 ans est prévu et permettra de s'assurer de la pérennité des résultats, en espérant plus d'évidence à venir avec des études randomisées plus larges et sur des critères de jugement cliniques.

### Ballon actif pour l'angioplastie des artères coronaires natives

Le ballon actif permet, après préparation adéquate de la lésion, d'apposer une drogue antimittotique (paclitaxel) *via* un ballon inflaté pendant 30' à 60' dans la coronaire. Il a l'avantage de ne

pas ajouter de matériel supplémentaire dans l'artère, de permettre un remodelage vasculaire optimal sans favoriser la resténose et offre la possibilité de réduire la durée de la bithérapie antiagrégante à 4 semaines.

Jusqu'à présent, l'utilisation du ballon actif semblait limitée au traitement de la resténose intrastent. L'étude multicentrique, randomisée, BASKET-SMALL 2 est la première étude randomisée comparant l'utilisation du ballon actif vs DES pour le traitement des lésions coronaires natives de "petit" calibre (diamètre < 3 mm) avec un critère de jugement clinique [6]. À noter, sur les 883 patients éligibles, la préparation de la lésion a conduit à une dissection ou une sténose résiduelle dans 14 % des cas excluant ces patients de la randomisation. Sur les 758 patients randomisés, âgés en moyenne de 67 ans avec 1/3 de diabétiques, le ballon actif était jugé non inférieur au DES pour les MACE et sur l'ensemble des critères cliniques à 12 mois (**fig. 7**). Il est important de noter qu'il n'a pas été observé d'occlusion coronaire aiguë lors du suivi.

Des études supplémentaires devront être conduites pour déterminer si cette stratégie d'angioplastie au ballon actif peut

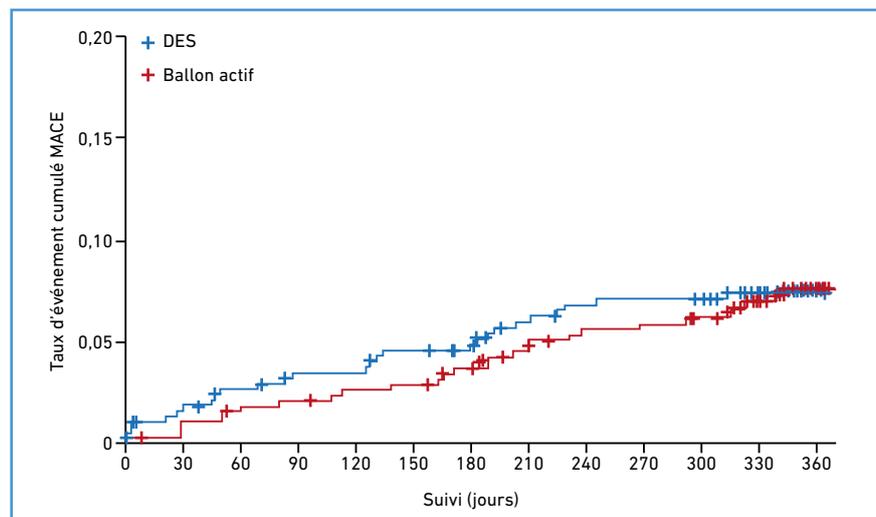
être élargie aux vaisseaux plus larges lorsqu'une préparation optimale de la lésion a pu être préalablement obtenue (soit 85 % des patients dans cette étude).

### Stent actif pour toutes les indications

L'étude SENIOR a comparé un stent actif de dernière génération (mailles fines et polymère biorésorbable) au stent nu chez des patients âgés (> 75 ans) avec une durée de double antiagrégation plaquettaire (DAP) courte (1 mois en cas de maladie coronaire stable, 6 mois en cas de SCA) [7]. 1 200 patients ont été randomisés, l'âge moyen était de 81 ans et 2/3 étaient des hommes, 1/4 étaient diabétiques. Les patients étaient pris en charge pour un SCA dans environ 45 % des cas. L'abord radial était utilisé dans 80 % des cas, 1/3 des patients était multitronculaire. En moyenne 1,7 stent était implanté avec une longueur totale moyenne de 30 mm. L'adhérence à la durée de bithérapie antiplaquettaire était excellente dans les 2 groupes. Notamment les patients stentés pour un angor stable avec un stent actif ont bien arrêté le 2<sup>e</sup> antiplaquettaire à 1 mois.

Le critère primaire, associant mortalité, infarctus, AVC et nouvelle revascularisation guidée par l'ischémie, était significativement réduit dans le groupe DES (11,6 % vs 16,4 % ; RR 0,71 ; IC 95 % : 0,52-0,94), il suffisait de traiter 21 patients pour éviter un événement (NNT = 21). Le bénéfice était essentiellement lié à une réduction significative des nouvelles revascularisations (1,7 % vs 5,9 % ;  $p = 0,0002$ ) (**fig. 8**). Aucune différence n'a été observée sur les taux de saignement et les taux de thrombose de stent étaient numériquement plus bas dans le groupe DES (0,5 % vs 1,4 % ;  $p = 0,13$ ).

Une étude importante en faveur d'un changement de nos pratiques, certains opérateurs étaient jusqu'à présent tentés d'utiliser les stents nus lorsque la



**Fig. 7 :** Résultats de l'étude SMART-DATE comparant le ballon actif au DES pour le traitement des lésions coronaires < 3 mm sur les MACE.



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

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

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

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

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

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

# L'année cardiologique

situation clinique nécessitait d'écourter la durée de DAP (saignement, chirurgie urgente...). Les résultats de cette étude sont clairement en ligne avec les nouvelles recommandations ESC concernant la revascularisation myocardique qui préconise l'utilisation du DES pour toutes les angioplasties et quelle que soit la durée anticipée de DAP (fig. 4).

Une exception à cette règle : l'angioplastie des pontages veineux avec les résultats à 5 ans de l'étude ISAR-CABG qui a comparé leur utilisation à celle des stents nus pour le traitement des pontages veineux dégénérés [8]. Dans cette étude, 600 patients dilatés sur des pontages saphènes ont préalablement été rando-

misés pour le type de stent utilisé DES vs stents nus. Les résultats à 1 an étaient significativement en faveur du DES pour le critère primaire (décès, infarctus, TLR), essentiellement du fait d'un excès de nouvelles revascularisations dans le groupe stent nu.

À 5 ans, le bénéfice initial observé avec le DES a disparu sur le critère primaire (HR 0,98 ; IC 95 % : 0,79-1,23) et sur tous ses critères pris individuellement. On observe un rattrapage des courbes de nouvelle revascularisation (TLR) en défaveur du DES à 5 ans (HR = 0,49 la 1<sup>re</sup> année, HR = 2,02 de 1 à 5 ans) (fig. 9). Ces résultats sont comparables à une autre étude (DIVA) et le phénomène de

rattrapage tardif (*late catch up*) est décrit sur plusieurs études anciennes.

Plusieurs explications sont avancées à ce phénomène : le processus athérosclérotique des pontages veineux est très différent de celui des artères natives, la réendothélialisation des stents semble ralentie, enfin les doses d'antimitotiques délivrées par les stents actifs ont été calculées pour une implantation artérielle.

Il faut rappeler que le recours au pontage saphène est de plus en plus rare avec l'utilisation des pontages tout artériels. Il s'agit donc d'une situation de moins en moins rencontrée dans les salles de cathétérisme et une niche pour l'utilisation du stent nu. Enfin, avec les progrès de l'angioplastie de CTO, l'option du traitement de l'artère native plutôt que du pontage veineux se pose, le potentiel évolutif de la dégénérescence de greffon étant élevé à court terme.

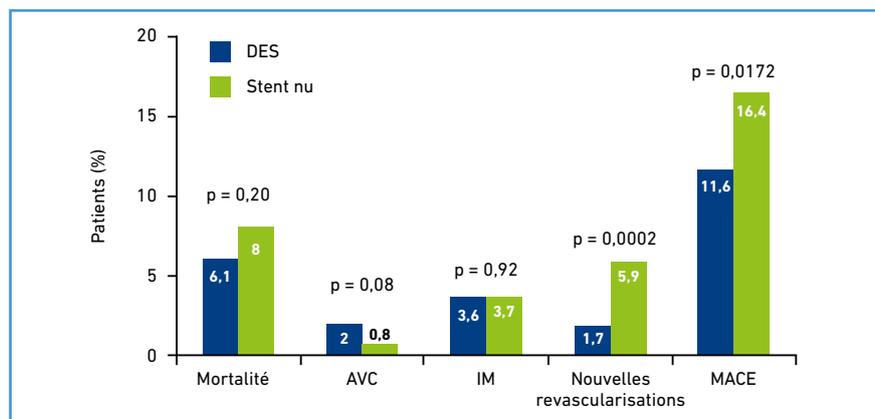


Fig. 8 : Résultats à 1 an de l'étude SENIOR comparant stent nu vs DES chez le patient âgé.

## Traitement antiplaquettaire

### 1. Ticagrelor en monothérapie après stenting

Les résultats très attendus de l'étude GLOBAL LEADERS ont été présentés lors du congrès de l'ESC [9]. Cette étude

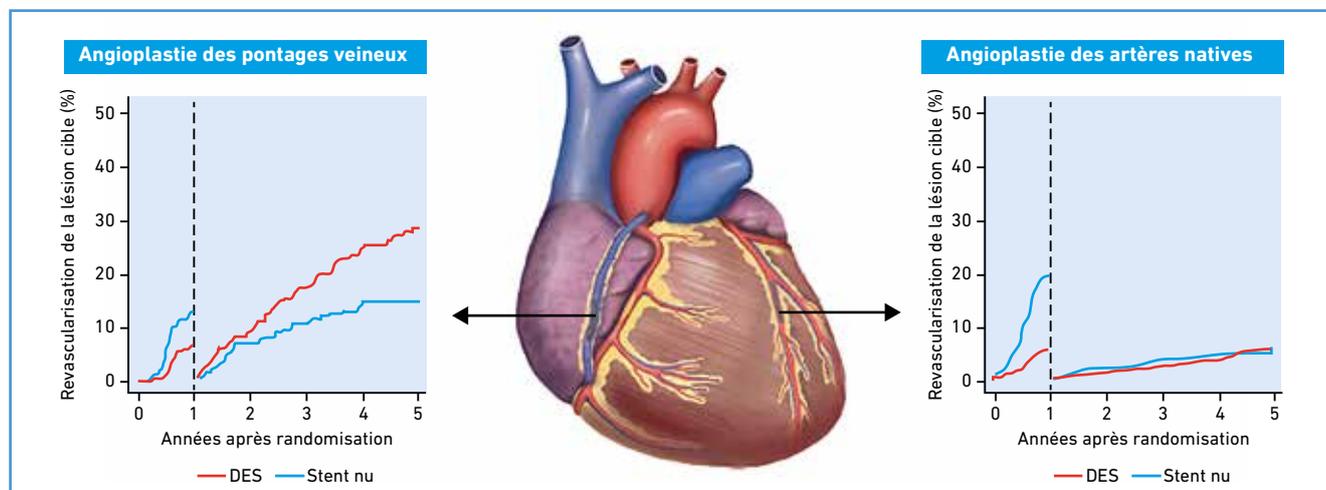


Fig. 9 : Taux de nouvelles revascularisations (TLR) après angioplastie des pontages veineux (à gauche), des artères natives (à droite) : comparaison DES vs stent nu.

ambitieuse faisait l'hypothèse d'une supériorité d'un traitement d'entretien par ticagrelor en monothérapie après *stenting*. L'originalité de la stratégie à l'étude résidait dans l'arrêt précoce à 1 mois de l'aspirine et la poursuite du ticagrelor pendant 2 ans. Le design de l'étude était complexe avec une randomisation stratifiée en fonction de la présentation clinique (maladie coronaire stable ou SCA), avec aspirine pendant 2 ans associée soit au clopidogrel en cas de maladie coronaire stable, soit au ticagrelor en cas de SCA pour une durée de 1 an (**fig. 10**). Le critère de jugement primaire associait décès et infarctus à 2 ans.

Près de 16 000 patients âgés en moyenne de 64 ans (dont 23 % de femmes, 25 % de diabétiques) ont été inclus dans l'étude; 53 % avaient une maladie coronaire stable et 47 % un SCA. Les patients ont bénéficié d'une angioplastie avec un stent de nouvelle génération. À 2 ans, il existe une tendance non significative en faveur du groupe à l'étude sur le critère primaire (3,8 % vs 4,4 % ;  $p = 0,073$ ). Les taux de thrombose de stent (HR: 1,00; IC 95 % : 0,71-1,42) et d'hémorragie (HR: 0,97; IC 95 % : 0,78-1,20) sont comparables dans les 2 groupes.

L'étude est donc négative, cependant à 1 an, il existe un bénéfice significatif du ticagrelor (1,95 % vs 2,47 % ;  $p = 0,028$ ), la seconde année un problème d'observance du ticagrelor est constaté (78 % d'observance) qui a pu impacter les résultats à 2 ans. Bien que négative, cette étude aura certainement un impact positif sur l'utilisation du ticagrelor chez les patients stentés. D'autres études seront nécessaires pour confirmer que la stratégie séduisante d'utilisation d'un inhibiteur des récepteurs  $P_2Y_{12}$  puissant – tel que le ticagrelor – associé au non à l'aspirine est bénéfique.

## 2. Durée de la DAP après SCA

La sécurité d'utilisation des stents actifs de dernière génération (mailles fines, polymères biorésorbables...) conduit régulièrement à poser la question de la réduction de la durée de la DAP. Une durée de 12 mois de DAP est actuellement recommandée après un SCA en l'absence de risque hémorragique (classe I). L'étude coréenne SMART-DATE a comparé une durée courte de 6 mois de DAP à une durée recommandée de 12 mois chez près de 2 700 patients pris en charge pour un SCA [10].

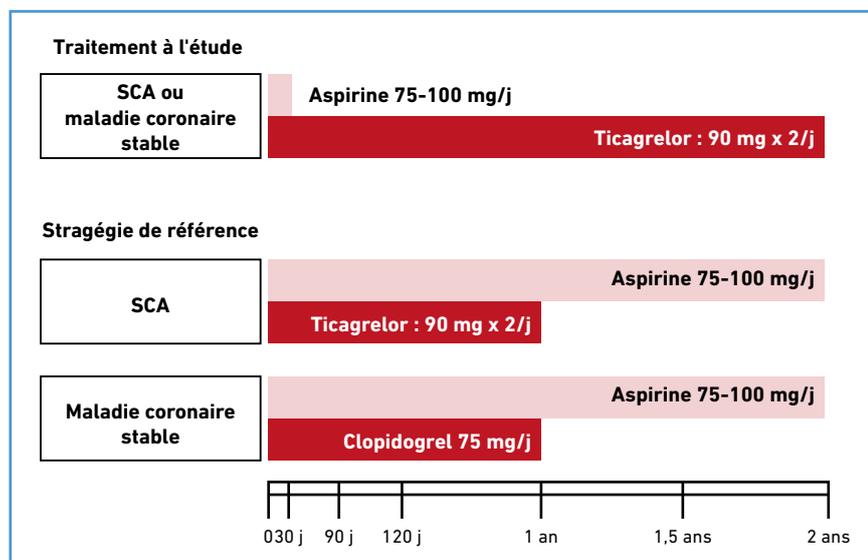
L'âge moyen était de 62 ans avec 3/4 d'hommes et 25 % de diabétiques. La présentation clinique était un infarctus ST+ pour 38 %, ST- pour 31 % et angor instable pour 31 %. Le second antiplaquettaire était du clopidogrel dans 80 % des cas, un stent actif de 2<sup>e</sup> génération était utilisé pour 100 % des procédures.

À 18 mois, la durée courte de DAPT était non inférieure sur le critère primaire (MACE 4,7 % vs 4,2 % ;  $p = 0,03$  pour la non-infériorité) (**fig. 11**). Cependant, le taux d'infarctus était significativement plus important avec la durée courte de DAP (1,8 % vs 0,8 % ;  $p = 0,02$ ), sans bénéfice significatif sur les saignements (BARC type 2-5) bien que ceux-ci soient numériquement moins fréquents (2,7 % vs 3,9 % ;  $p = 0,09$ ). Deux autres études présentées au dernier congrès du TCT (DAPT-STEMI et REDUCE) retrouvent également une non-infériorité avec la DAPT courte sans surrisque d'infarctus mais ces études ont un effectif plus faible et ne sont toujours pas publiées.

## 3. Trithérapie antithrombotique

On estime à 5-10 % la proportion de patients en fibrillation auriculaire (FA) nécessitant un stent coronaire. Dans cette population, le régime de traitement antithrombotique est très débattu (bithérapie vs trithérapie antithrombotique). Une méta-analyse poolant les résultats de 4 études randomisées (PIONEER AF-PCI, REDUAL-PCI, ISAR-TRIPLE, WOEST) rassemblant plus de 5 300 patients confirme le surrisque hémorragique de la trithérapie (**fig. 12**) [11]. La trithérapie est associée à un excès de saignements de 47 % (TIMI mineur et majeur), sans excès d'hémorragies intracrâniennes cependant. Et ceci sans aucun bénéfice sur les événements ischémiques (MACE HR: 0,85; IC 95 % : 0,48-1,29; décès HR: 0,85; IC 95 % : 0,46-1,37; infarctus HR: 1,07; IC 95 % : 0,58-1,95).

Le choix du recours à la trithérapie est fonction de la balance risque hémorragique/risque ischémique. La mise au



**Fig. 10:** Design de l'étude GLOBAL LEADERS comparant une stratégie d'antiagrégation par ticagrelor pendant 2 ans associée à l'aspirine le premier mois vs la DAP conventionnelle sur la mortalité à 2 ans.

# L'année cardiologique

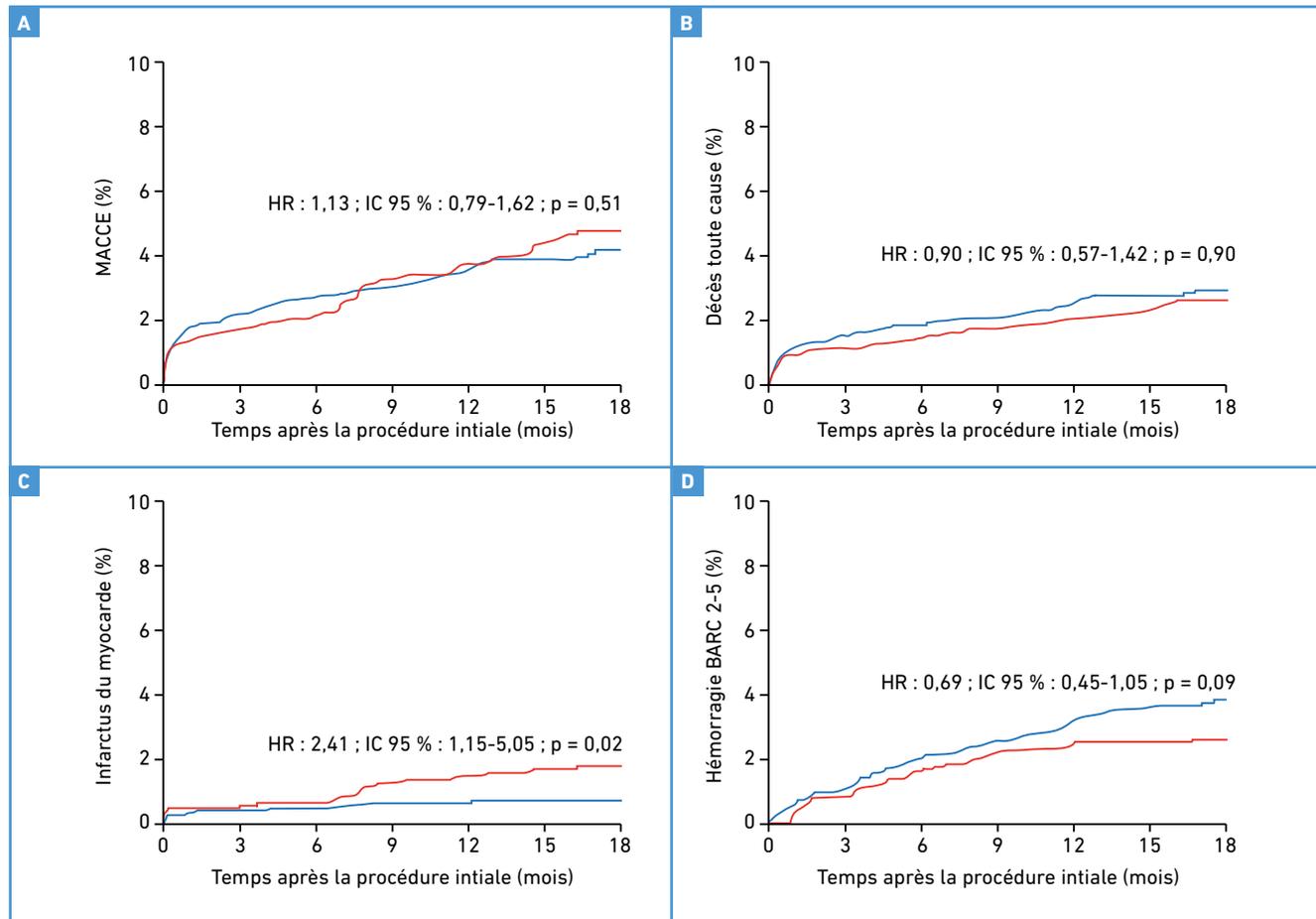


Fig. 11 : Résultats de l'étude SMART-DATE comparant une durée de DAP de 6 mois vs 12 mois après SCA sur A) les MACCE, B) la mortalité, C) l'infarctus, D) les saignements à 18 mois.

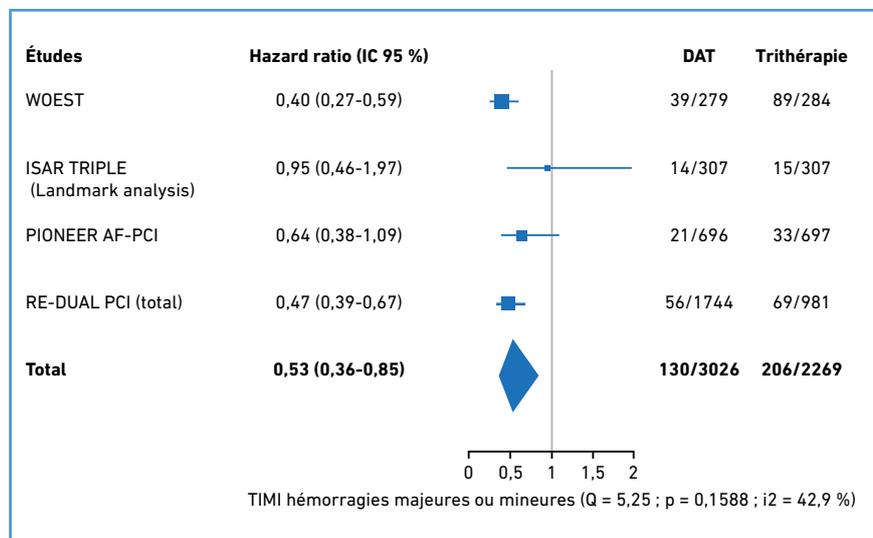


Fig. 12 : Méta-analyse comparant DAP et trithérapie antithrombotique sur les taux d'hémorragie.

point des recommandations ESC pour la DAP a donné une recommandation de classe IIa pour l'utilisation de la bithérapie (clopidogrel + anticoagulant oral) en alternative à 1 mois de trithérapie pour les patients chez lesquels le risque hémorragique supasse le risque ischémique [12]. En cas d'utilisation de la trithérapie, celle-ci doit être proposée 1 mois (classe IIa) et jusqu'à 6 mois pour les patients à haut risque ischémique (SCA, anatomie coronaire...) (classe IIa).

## BIBLIOGRAPHIE

1. THIELE H, AKIN I, SANDRI M *et al.* One-Year Outcomes after PCI Strategies in Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*, 2018. [Epub ahead of print]



## L'année cardiologique

# Quoi de neuf en hypertension artérielle ?

### Les nouvelles études disponibles en France sur les facteurs de risque cardiovasculaire

La prise en charge de l'hypertension artérielle (HTA) et des facteurs de risque cardiovasculaire constitue l'activité prédominante des professionnels de santé en France, en particulier en soins primaires. Selon les données de l'Assurance Maladie, les séances médicales effectuées pour le motif d'une HTA représentent 11 % de l'ensemble des séances médicales en France avec 94 % des séances effectuées par les généralistes, le reste étant essentiellement réalisé par des cardiologues. Dans leur activité globale, la prise en charge de l'HTA représente 15 % des séances de généralistes et 30 % des séances de cardiologues [1].

#### 1. Analyse des enquêtes FLAHS

L'année 2018 a été marquée par la publication de données sur l'épidémiologie des facteurs de risque cardiovasculaire et de l'HTA en France. Pour évaluer ces changements dans la prise en charge de l'HTA et des facteurs de risque, les données obtenues par les enquêtes FLAHS (*French League Against Hypertension Survey*) de 2007, 2012 et 2017 ont été analysées. Les enquêtes FLAHS sont menées par le Comité français de lutte contre l'hypertension artérielle (CFLHTA) sur la base de sondages permanents de KANTAR HEALTH Métascope (ex-TNS SOFRES). Les sujets qui vivent en France métropolitaine sont sélectionnés selon la méthode des quotas et interrogés par questionnaire auto-administré adressé

par voie postale. Le questionnaire élaboré par le comité scientifique du CFLHTA permettait, entre autres, de colliger les données biométriques (obésité si  $IMC \geq 30$ ), les antécédents médicaux, un tabagisme actif, la prise actuelle de médicaments antihypertenseurs, de médicaments hypolipémifiants et de médicaments antidiabétiques. Les analyses ont été réalisées sur les enquêtes FLAHS 2007 (3 229 individus), FLAHS 2012 (3 462 individus) et sur l'enquête FLAHS 2017 (4 783 individus) [2]. Pour ces années, les enquêtes FLAHS ont été réalisées chez les sujets âgés de 35 ans et plus vivant en France métropolitaine.

#### 2. Prévalence de la prise en charge des facteurs de risque

Selon l'étude FLAHS, en France entre 2007 et 2017, les usages des traitements pour la prévention des maladies cardiovasculaires (hypertension, dys-

lipidémie et diabète) et le nombre des sujets fumeurs actifs se sont modifiés (**tableau I**). Si la baisse du pourcentage des hypertendus traités semble avoir débuté avant 2012, elle devient statistiquement significative entre les années 2007 et 2017. Pour les traitements de la dyslipidémie, la baisse est importante et significative entre 2012 et 2017 seulement. En revanche, pour le traitement du diabète et pour l'obésité, une augmentation du pourcentage est observée entre 2007 et 2017, sans atteindre toutefois le seuil de la significativité statistique. Enfin, depuis 2012, le



**X. GIRERD**

Unité de Prévention cardiovasculaire,  
Groupe Hospitalier Universitaire Pitié-Salpêtrière  
Sorbonne Université Médecine, PARIS.

	2007	2012	2017
HTA traitée	32 %	30 %	28 %
	[33,6 %-30,4 %]	[31,5 %-28,5 %]	[29,3 %-26,7 %]
Dyslipidémie traitée	22 %	22 %	17 %
	[23,4 %-20,6 %]	[23,4 %-20,6 %]	[18,1 %-15,9 %]
Diabète traité	8 %	8 %	9 %
	[8,9 %-7,1 %]	[8,9 %-7,1 %]	[9,8 %-8,2 %]
Tabac actif	19 %	20 %	16 %
	[20,4 %-17,6 %]	[20,8 %-18,2 %]	[17,2 %-15,2 %]
Obésité	17 %	18 %	18 %
	[18,3 %-15,7 %]	[19,0 %-16,4 %]	[19,5 %-17,3 %]
Moyenne et borne supérieure et inférieure de l'intervalle de confiance à 95 %.			

**Tableau I :** Prévalence du traitement de l'HTA et des facteurs de risque cardiovasculaire dans la population des sujets âgés de 35 ans et plus en France métropolitaine selon les enquêtes FLAHS.

pourcentage de fumeurs actifs diminue pour cette population des sujets âgés de 35 ans et plus.

### 3. Évolution du nombre des patients traités selon les études FLAHS

En se basant sur les chiffres de population des recensements réalisés en France métropolitaine par l'Insee, le **tableau II** détaille le nombre observé des sujets traités pour une hypertension, une dyslipidémie ou un diabète en 2007, 2012 et 2017.

La comparaison entre 2007 et 2017 indique une stabilité du nombre des hypertendus traités (+ 158 000), une diminution des dyslipidémiques traités (-1 063 000) et une augmentation des diabétiques traités (+674 000). Comme sur la même période, la population de France métropolitaine a augmenté (+ 5 200 000), le nombre estimé de sujets traités – si la prévalence du traitement était restée identique à celle de 2012 – devrait être de 12,3 millions pour l'hypertension, de 8,6 millions pour les dyslipidémiques et de 3,0 millions pour les diabétiques. Ainsi, les données des études FLAHS indiquent que, depuis 2012, le nombre des hypertendus traités aurait dû augmenter de 1 316 000 (+ 13 %) et celui des dyslipidémiques traités de 2 250 000 (+ 30 %) alors que celui des diabétiques traités aurait dû diminuer de 271 000 (-10 %).

### Les données de la CNAMTS et de ESTEBAN

La baisse de l'usage des traitements anti-hypertenseurs et des hypolipidémiques en France depuis 2012 est un résultat retrouvé dans les autres sources de données disponibles : les données de la base administrative de délivrance des médicaments de la CNAMTS (SNIIRAM : système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie) [3] et les données de l'enquête de population réalisée par Santé Publique France (ESTEBAN) [4, 5]. Toutefois, ce sont les enquêtes FLAHS qui, en montrant une évolution sur une période de 10 ans avec une dernière date d'enquête en 2017 [5], permettent d'obtenir les données les plus actualisées car ESTEBAN et la CNAMTS n'ont effectué des analyses que jusqu'à l'année 2015.

L'enquête ESTEBAN, qui a réalisé la mesure de la pression artérielle selon un protocole standardisé (mesure automatique répétée avec tensiomètre OMRON), a permis de décrire les indices de performance d'un système de santé pour la prise en charge de l'HTA dans une population. Les résultats montrent que, chez 2 169 adultes ayant eu au moins 2 mesures de la pression artérielle, la prévalence de l'HTA est de 30,6 % (IC 95 % : 28,1-33,2); elle est plus élevée chez les hommes que chez les femmes (36,5 % vs 25,2 %) et augmente avec

l'âge. De plus, 55 % avaient connaissance de leur hypertension avec une connaissance plus forte chez les femmes (62,9 %) que chez les hommes (50,1 %).

Parmi les personnes hypertendues déclarant avoir connaissance de leur HTA, près de 30 % n'étaient pas traitées par un médicament à action anti-hypertensive. Ce résultat ne différait pas entre les hommes et les femmes. La proportion de personnes hypertendues traitées, indépendamment de la connaissance de leur pathologie, n'était que de 47,3 % (IC 95 % : 45,1-54,8). Parmi les personnes hypertendues, 47,3 % (IC 95 % : 45,1-54,8) étaient traitées par un médicament à action antihypertensive. Parmi les personnes traitées, seulement 55,0 % avaient une PA contrôlée (44,9 % chez les hommes et 66,5 % chez les femmes). Par comparaison avec une étude menée en 2006, la prévalence, le niveau de connaissances et le contrôle de l'HTA sont restés stables. Cependant la proportion des femmes hypertendues mais non traitées a augmenté (38,3 % à 50,9 % ; p = 0,008) et celle des traitées et contrôlées a diminué (36,1 % à 29,5 %). Selon les auteurs, cette diminution du nombre de femmes traitées est **un signal assez défavorable concernant la prise en charge de l'HTA en France.**

### Les raisons de la dégradation de la prise en charge de l'HTA en France

Les raisons de la dégradation de la prise en charge de l'HTA en France ne sont pas connues car ces données viennent en contradiction avec la réalité épidémiologique liée au vieillissement de la population. En effet, l'HTA et les maladies cardio-neuro-vasculaires, qui concernent majoritairement des sujets âgés de plus de 55 ans, ont un taux théorique de croissance annuel moyen de l'ordre de 3 % par an imputable au seul vieillissement. Ainsi, la CNAMTS observe qu'entre 2012 et 2015 plus de 332 000 personnes supplémentaires ont

	2007 observé	2012 observé	2017 observé	2017 estimé (observé-estimé)
HTA traitée	10 665 000	11 638 000	10 823 000	12 297 000 (-1 474 000)
Dyslipidémie traitée	7 502 000	8 110 000	6 439 000	8 650 973 (-2 250 000)
Diabète traité	2 624 000	2 824 000	3 297 000	3 025 000 (+271 000)
Population 35 ans et plus*	33 644 338	36 208 140	793 599	-

\* Source Insee, France métropolitaine.

**Tableau II :** Nombre de sujets traités en 2007, 2012 et 2017 pour une HTA, une dyslipidémie, un diabète en France métropolitaine et estimation du nombre de sujets traités en 2017 si la prévalence était restée identique à celle de 2012.

## L'année cardiologique

été prises en charge pour une maladie cardio-neuro-vasculaire et que 254 000 l'ont été pour un diabète alors que le coût lié à la prise en charge des traitements du risque vasculaire était en baisse [3]. La raison donnée par la CNAMTS était **“la baisse des effectifs combinée à la baisse de la dépense par patient du fait de la tombée de brevets et de la diffusion des génériques pour les antihypertenseurs et les statines”**. Dans ce même rapport, une projection des dépenses pour l'année 2020 confirmait la poursuite de la baisse des dépenses pour les traitements du risque vasculaire, et ce malgré une augmentation attendue du nombre de sujets liée au vieillissement de la population et à l'observation entre 2012 et 2015 de plus de 332 000 personnes supplémentaires présentant une maladie cardio-neuro-vasculaire.

La démarche de “maîtrise médicalisée” mise en place par l'Assurance Maladie au cours de la décennie a sans doute contribué à cette baisse mais c'est le passage de l'ensemble de la classe des antagonistes calciques et des ARA 2 au statut de médicament générique depuis la fin de l'année 2015 qui a le plus contribué à la baisse du coût du remboursement des médicaments antihypertenseurs. Enfin, l'arrêt de la promotion des médicaments antihypertenseurs et de l'information sur l'HTA par l'industrie pharmaceutique en France depuis 2012 a aussi participé à la diminution de la prescription des médicaments antihypertenseurs.

L'observation d'une diminution de la prescription des statines au cours de la dernière décennie en France est donc concomitante de la baisse de l'usage des antihypertenseurs et fait suggérer une relation entre ces deux phénomènes. Si la décrédibilisation des statines par les médias grand public est une cause reconnue dans la diminution de leur prescription [7], le déremboursement de l'olmésartan en 2016, qui s'est accompa-

gné de messages officiels à destination du grand public sur des effets secondaires liés au traitement, a pu favoriser la non-reprise d'un autre médicament antihypertenseur [8].

### Conclusion

En France entre 2007 et 2017, les usages des traitements pour la prévention des maladies cardiovasculaires (hypertension, dyslipidémie et diabète) se sont modifiés. Cette dégradation de la prise en charge de l'HTA et des dyslipidémies devrait voir se modifier défavorablement les indices de santé en relation avec les maladies cardiovasculaires au cours de la prochaine décennie en France.

### BIBLIOGRAPHIE

- FRÉROT L, LE FUR P, LE PAPE A *et al.* L'hypertension artérielle en France : prévalence et prise en charge thérapeutique. *Bull Inf Economie Santé*, 1999. [www.credes.fr](http://www.credes.fr)
- GIRERD X, HANON O, PANNIER B *et al.* Trends in the use of cardiovascular prevention treatments in France between

## POINTS FORTS

- Modification dans la prise en charge des facteurs de risque en France en une décennie avec une baisse des hypertendus traités, des dyslipidémiques traités et des tabagiques actifs. Les obèses et les diabétiques traités augmentent.
- L'épidémiologie de l'HTA en France indique une dégradation des marqueurs de qualité de la prise en charge au cours de la dernière décennie : stagnation du nombre des hypertendus traités et médiocrité de leur contrôle tensionnel, augmentation du nombre des hypertendus qui ignorent leur condition d'hypertendus en particulier chez les femmes.
- Cette situation est la conséquence des décisions de santé publique défavorables à l'HTA qui sont prises en France depuis 2010.

2007 and 2017 using The French League Against Hypertension Surveys. (*In press*)

- Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses Propositions de l'Assurance Maladie pour 2018. Juillet 2017. [www.ameli.fr](http://www.ameli.fr)
- PERRINE AL, LECOFFRE C, BLACHER J *et al.* L'hypertension artérielle en France : prévalence, traitement et contrôle en 2015 et évolutions depuis 2006. *Bull Epidémiol Hebd*, 2018;10:170-179.
- GIRERD X, HANON O, VAÏSSE B. Use of the EvalObs® adherence scale in an unselected French population of treated subjects with antihypertensive, hypolipemians or oral antidiabetic medications: The FLAHS 2017 adherence survey. *Ann Cardiol Angeiol*, 2018;67:186-190.
- MATTHEWS A, HERRETT E, GASPARRINI A *et al.* Impact of statin related media coverage on use of statins: interrupted time series analysis with UK primary care data. *BMJ*, 2016;353:i3283.
- DUFAY A, GALLO A, HANON O *et al.* The repercussion of stopping reimbursement of olmésartan on antihypertensive drugs prescription and blood pressure control of treated hypertensive patients in France. *Ann Cardiol Angeiol*, 2018;67:149-153.

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

## L'année cardiologique

# Quoi de neuf en rythmologie et stimulation ?



**F. EXTRAMIANA**  
Hôpital Bichat, PARIS.

L'actualité rythmologique de cette année devait être dominée par l'étude CABANA et nous attendions tous un potentiel changement majeur dans la prise en charge de la fibrillation atriale (FA). Nous en discuterons bien entendu, mais nous verrons aussi d'autres aspects de notre compréhension de cette pathologie et de ses conséquences, en particulier neurologiques.

La prévention de la mort subite est l'autre aspect majeur de la discipline. Elle passe par une meilleure identification des sujets à risque après une syncope comme cela est bien souligné dans les nouvelles recommandations de l'ESC sur les syncopes. Nous aborderons le problème du dépistage chez les sportifs et aussi l'importance de la programmation des DAI chez les patients implantés.

### FA et tachycardie supraventriculaire

#### 1. Épidémiologie et facteurs de risque de la FA

On connaît bien le rôle de l'âge, de l'obésité, de l'hypertension artérielle (HTA), du diabète, de l'infarctus du myocarde et de l'insuffisance cardiaque dans la survenue de la fibrillation atriale (FA). Ce qui est moins connu est la probabilité cumulée d'avoir de la FA en fonction de ces facteurs de risque et de la prédisposition génétique. C'est encore une fois la cohorte de Framingham qui va nous éclairer. Cette étude a inclus 4 606 sujets sans FA à l'âge de 55 ans qui ont été suivis sur une médiane de 9,4 années [1]. Le risque de développer une FA entre

55 ans et le décès est de 37,1 % dans l'ensemble de la cohorte. Ce risque est de 22,3 % (IC 95 % : 15,4-29,1) chez les sujets ayant les risques génétiques et cliniques les plus faibles (premiers tertiles) et de 48,2 % (IC 95 % : 41,3-55,1) chez ceux ayant les risques les plus élevés. Un sujet sur 2 ayant des facteurs de risque élevés développera une FA ; cela est considérable et pointe la nécessité de diminuer les facteurs de risque modifiables. Cependant, près d'un quart des sujets à "bon" profil de risque développera quand même une FA, qui surviendra cependant plus tardivement [1].

Ces incidences et prévalences très importantes de FA ont un impact sur les fonctions cognitives. Deux études épidémiologiques récentes bien conduites confirment que la FA est associée à une accélération du déclin cognitif et à une augmentation du risque de démence [2, 3]. Après ajustement sur les facteurs de confusion, la FA double quasiment le risque de démence (HR = 1,87 ; IC 95 % : 1,37-2,55) [2]. Ce surrisque persiste après ajustement sur l'âge, les facteurs de risque vasculaire et l'apolipoprotéine ε4 [3].

#### 2. Diminuer les conséquences neurologiques de la FA

S'il est indiscutable que les anticoagulants diminuent le risque d'AVC, leur impact sur le déclin cognitif et le risque de démence est moins clair. Une étude suédoise rétrospective a inclus l'ensemble des patients (n = 444 106) avec un diagnostic de FA et sans diagnostic de démence entre 2006 et 2014 [4]. Le traitement anticoagulant est associé à une diminution de 29 % du risque de

démence (HR = 0,71 ; IC 95 % : 0,68-0,74) en "intention de traiter" et de presque 50 % en analyse sous traitement (HR = 0,52 ; IC 95 % : 0,50-0,55) (**fig. 1**). Ces effets étaient comparables entre anticoagulants oraux directs (AOD) et antivitamines K (AVK) [4]. Malgré des analyses statistiques complexes, ce type d'étude est toujours potentiellement associé à des biais mais on voit mal comment justifier une étude prospective randomisant anticoagulant *versus* placebo chez ces patients.

Le rôle de la FA dans la survenue des AVC emboliques d'origine inconnue (*Embolic Stroke of Unknown Source*: ESUS) a été énormément discuté. Différents AOD sont testés *versus* placebo dans l'hypothèse qu'une proportion des ESUS serait due à la FA et donc prévenue par le traitement anticoagulant. La première étude publiée a fait l'effet d'une douche froide. L'étude NAVIGATE ESUS a randomisé 7 213 patients après un ESUS entre 15 mg de rivaroxaban ou 100 mg d'aspirine [5]. L'étude a été arrêtée prématurément après un suivi médian de 11 mois en raison d'une inefficacité (risque annualisé d'AVC ischémique de 4,7 % dans les 2 groupes) et un risque d'hémorragie majeure plus important sous rivaroxaban (taux annualisé de 1,8 % *versus* 0,7 % sous aspirine : HR = 2,72 ; IC 95 % : 1,68-4,39 ; p < 0,001) [5]. Ce

## L'année cardiologique

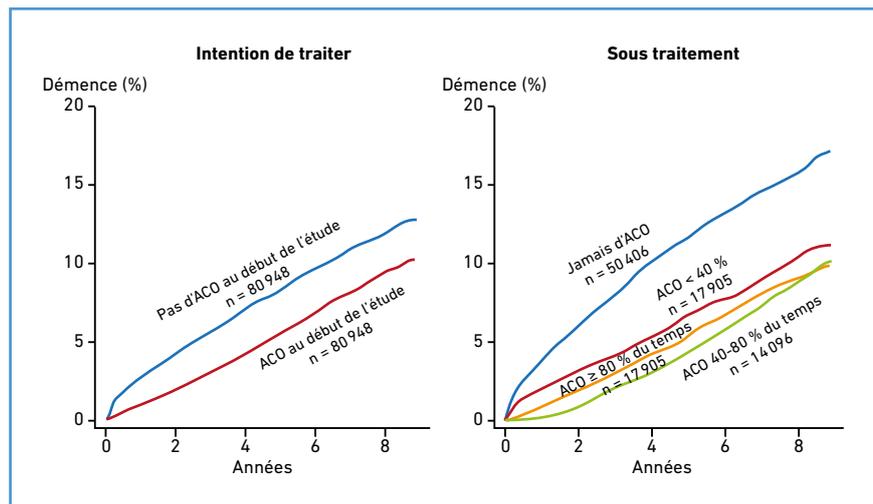


Fig. 1 : Incidence de la démence en fonction du traitement anticoagulant (adapté à partir de la référence 4). ACO = Anti Coagulant Oral.

résultat négatif est très probablement en relation avec une proportion de patients porteurs d'une FA plus faible qu'anticipée. Dans NAVIGATE ESUS, une FA n'était identifiée que chez 3 % des patients lors du suivi [5]. Il faut bien entendu attendre les résultats des autres études ESUS avec les autres AOD, mais ce premier résultat laisse peu d'espoir d'un bénéfice des anticoagulants après un ESUS.

Une autre raison possible de l'échec de NAVIGATE ESUS peut résider dans l'importance que l'on a donnée à des épisodes de FA de courte durée. Des études dans la population très particulière des patients porteurs de pacemaker ou défibrillateur avaient suggéré que la présence d'événements atriaux rapides de plus de 6 minutes était associée à une majoration du risque d'AVC. Cela est cependant remis en cause par des études plus récentes, parmi lesquelles nous présenterons l'étude KP-RHYTHM [6]. Dans cette étude, 1 965 patients chez lesquels un monitoring cardiaque continu de 14 jours (patch ZIO de iRhythm Technologies Inc.) mettait en évidence une FA paroxystique ont été inclus. Le score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc médian était de 3 (IQR 1-4). La charge en FA (= pourcentage de temps en FA) médiane était

de 4,4 % (IQR 1,1 %-17,2 %). La charge en FA était supérieure à 11,4 % (c'est-à-dire une charge cumulée de plus de 38 heures sur 14 jours) dans le tertile le plus élevé. Le risque d'AVC en l'absence de traitement anticoagulant était autour de 1 pour 100 patients-années dans les 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> tertiles mais autour de 3 pour 100 patients-années dans le 3<sup>e</sup> tertile (HR ajusté sur les facteurs de risque thromboembolique = 3,13 ; IC 95 % : 1,50-6,56) [6]. Cette étude conforte donc l'idée d'une relation entre la charge en FA et le risque d'AVC, et cela indépendamment des facteurs de risque thromboembolique associés à la FA connus.

Cette notion n'est pas triviale. En effet, le progrès technologique a inondé le marché d'outils connectés pour "faire" le diagnostic de FA. Dernière en date, l'enseigne à la pomme propose une montre connectée qui fera le diagnostic de FA. Ces "outils" ne sont pas soumis à une évaluation rigoureuse. L'*US Preventive Services Task Force* a réalisé une revue systématique de 17 études (135 300 sujets) [7]. Cette analyse révèle qu'aucune étude n'a comparé l'évolution en termes de santé d'une stratégie de *screening* versus l'absence de *screening*. Le *screening* permet d'augmenter

la détection de la FA (augmentation absolue de 0,6 % dans une étude, de 2,8 % dans une autre). Mais il n'y a pas de démonstration que le traitement anticoagulant diminue le risque d'AVC chez les patients âgés asymptomatiques chez lesquels la FA n'est découverte qu'avec ce type d'outils [7]. Suite à cette analyse, l'*US Preventive Services Task Force* conclut que le niveau actuel de preuve est insuffisant pour évaluer la balance bénéfique/risque d'un dépistage ECG de la FA [8]. Attendons les résultats d'évaluations médicales bien conduites avant d'accepter d'être inondés de sujets posant une question (celle du traitement anticoagulant) à laquelle nous ne savons pas encore répondre.

### 3. Impact sur la mortalité de la prise en charge rythmique de la FA

Alors que les anticoagulants diminuent la mortalité associée à la FA, le bénéfice de la prise en charge rythmique en termes de mortalité reste largement à démontrer.

Pour ce qui concerne en premier lieu des médicaments utilisés pour ralentir la fréquence ventriculaire en FA, il y a depuis plusieurs années une polémique autour de la digoxine. Les études randomisées ne montrent ni bénéfice ni surmortalité avec la digoxine alors que plusieurs registres et études non randomisées ont suggéré une surmortalité associée à ce médicament. Lopes *et al.* ont évalué la relation entre le traitement digitalique et la mortalité chez les patients avec FA inclus dans l'étude ARISTOTLE [9]. Après ajustement sur les facteurs confondants connus et/ou identifiés, le traitement par digoxine ne majore pas significativement la mortalité globale (HR ajusté : 1,09 ; IC 95 % : 0,96-1,23 ; p = 0,191).

Cependant, chez les patients chez lesquels elle vient d'être introduite, la digoxine est associée à une augmentation significative de la mortalité globale (HR ajusté : 1,78 ; IC 95 % : 1,37-2,31 ;

$p < 0,001$ ). Cette surmortalité semble être en grande partie liée à une majoration du risque de mort subite chez les patients chez lesquels la digoxine a été introduite (HR ajusté: 4,1; IC 95 % : 1,90-8,47;  $p < 0,001$ ) [9]. Cette étude met en évidence une relation entre le taux plasmatique de la digoxine et la mortalité. Il n'y a pas de surmortalité pour les digoxinémies inférieures à 0,9 ng/mL, mais on observe une augmentation non significative entre 0,9 et 1,2 ng/mL (HR: 1,3; IC 95 % : 0,87-1,55;  $p = 0,32$ ), toutefois cette augmentation est significative au-delà de 1,2 ng/mL (HR: 1,56; IC 95 % : 1,20-2,04;  $p = 0,001$ ) [9]. Il ne faut pas oublier de doser la digoxinémie, en particulier chez les sujets âgés et insuffisants rénaux. Mais il faut aussi bien surveiller les patients par ECG, éventuellement Holter, pour rechercher des effets proarythmiques de ce médicament.

La prise en charge rythmique de la FA dans les recommandations européennes de 2016 reste basée sur les résultats de l'étude AFFIRM qui avaient montré l'absence de bénéfice en termes de mortalité de la stratégie de contrôle du rythme. Ce paradigme avait été écorné dans le cas des cardiomyopathies rythmiques associées à la FA et l'an dernier par la communication des résultats de l'étude CASTLE-AF au congrès 2017 de l'ESC. Pour rappel, cette étude contrôlée, randomisée, multicentrique, internationale a comparé l'ablation et la stratégie médicamenteuse du contrôle du rythme chez les patients en FA paroxystique ou persistante résistant à au moins 1 antiarythmique et avec une FEVG  $\leq 35\%$  et NYHA  $\geq 2$ . Dans cette étude, l'ablation diminue le critère principal de l'étude (mortalité globale et hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque) (HR = 0,62; IC 95 % : 0,43-0,87;  $p = 0,007$ ) et en particulier la mortalité totale de près de 50 % (HR = 0,53; IC 95 % : 0,32-0,86;  $p = 0,011$ ). Ce résultat spectaculaire a échauffé les esprits (dont celui du rédacteur) et rempli d'optimisme sur les bénéfices de l'ablation de la FA. Il faut bien avouer que la publi-

cation dans le *New England Journal of Medicine* [10] quelques mois plus tard a malheureusement beaucoup tempéré l'analyse positive initiale.

Sans rentrer dans des détails méthodologiques fastidieux, on peut simplement souligner que la proportion importante de patients randomisés *in fine* exclus de l'analyse en intention de traiter a été associée à une perte relative du bénéfice de la randomisation. Compte tenu du faible nombre de patients inclus et du faible nombre d'événements, la robustesse de l'étude a été largement remise en cause. Le débat du château de pierre (*castle of bricks*) versus château en Espagne (*castle in the sky*) n'est certainement pas clos. Il nous rappelle qu'il faut toujours attendre la publication définitive des études avant de "s'emballer".

Si les résultats de CASTLE-AF sont moins définitifs qu'espéré initialement, le changement de paradigme de prise en charge de la FA pouvait cette année venir de l'étude CABANA dont les résultats ont été présentés au congrès HRS en mai 2018. L'étude CABANA a débuté en 2009, a inclus des patients avec une FA paroxystique, persistante ou persistante de longue durée soit âgés de 65 ans ou plus, soit de moins de 65 ans avec au moins 1 facteur de risque. Les patients étaient randomisés 1/1 entre une ablation endocavitaire de la FA ou un traitement médical (contrôle du rythme ou de la fréquence). Le critère de jugement principal était composite: mortalité globale, AVC invalidant, hémorragie grave ou arrêt cardiaque. 2 204 patients (âge moyen 67,5 ans, 37 % femmes, 15 % en insuffisance cardiaque, 43 % de FA paroxystiques) ont été randomisés et suivis pendant 5 ans.

Le résultat principal est le suivant: le critère principal est survenu chez 8 % des patients dans le groupe ablation versus 9,2 % dans le groupe traité médicalement (HR 0,86; IC 95 % : 0,65-1,15;  $p = 0,3$ ). Les éléments constitutifs du

critère principal n'étaient pas significativement différents entre les groupes (en particulier pour la mortalité globale: 5,2 % vs 6,1 %;  $p = 0,38$ ).

L'étude CABANA est donc négative. C'est une déception.

Il y a d'ores et déjà de nombreuses discussions et commentaires sur l'importance des taux de *cross-over* qui auraient pu modifier le résultat principal de l'étude ainsi que sur les analyses sous traitement. Il faudra attendre la publication complète de l'article pour interpréter ces analyses secondaires qui de toute façon pourront, au mieux, être génératrices d'hypothèses.

Les résultats de CABANA ne remettent pas en cause la place de l'ablation dans la prise en charge de la FA. Mais, contrairement à ce que l'on avait espéré, il n'y a pas de raison de modifier les recommandations ESC de 2016. Le consensus 2017 HRS EHRA de l'ablation de la FA en est très proche [11]. L'ablation est envisagée en cas de FA symptomatique avec dans le consensus HRS EHRA une modulation des indications en fonction du type de FA. En effet, l'ablation est associée à des taux de succès supérieurs et des taux de complication moindres lorsqu'elle est réalisée pour de la FA paroxystique que pour de la FA persistante ou persistante de longue durée. Ce document rappelle que l'isolation des veines pulmonaires reste la pierre angulaire de l'ablation de la FA quel que soit son type. L'isolation des veines pulmonaires est le plus souvent suffisante en cas de FA paroxystique. En revanche, il n'y a toujours pas de consensus sur la nécessité ou pas d'ablation complémentaire (et sur le type de lésions complémentaires) à réaliser en cas de FA non paroxystique. Chaque centre et opérateur aura une stratégie spécifique résultant de son expérience. Il sera donc important d'adresser ces patients à des centres qui ont une grande expérience de l'ablation des FA persistantes et persistantes de longue durée.

# L'année cardiologique

## Syncope, arythmies ventriculaires et mort subite

### 1. De nouvelles recommandations pour les syncopes

L'année 2017 avait vu la publication des recommandations américaines sur les syncopes. C'est au tour de l'ESC de publier les siennes en 2018 [12]. Il n'est pas question d'entrer ici dans le détail des plus de 100 pages des recommandations et du guide pratique qui y est associé.

Les "10 commandements" de ces recommandations sont reproduits dans le **tableau I**. On retiendra avant tout l'importance de la stratification initiale du risque une fois le diagnostic de syncope retenu. Il n'y a pas de raison de garder aux urgences ou en hospitalisation les patients à faible risque. En revanche, les patients à haut risque ou à risque indéterminé devront être évalués, éventuellement sous surveillance scopique. Enfin, le moniteur cardiaque implantable prend une place

croissante dans l'évaluation des syncopes inexpliquées chez les patients à haut risque.

### 2. Traitement des tachycardies ventriculaires

Les tachycardies ventriculaires (TV) peuvent être ablatées par voie endocavitaires, épicaire après un abord percutané ou chirurgical. Ces techniques ont largement bénéficié de l'apport des cartographies invasives tridimensionnelles d'activation mais aussi du substrat arythmogène. Un article dans le *New England Journal of Medicine* décrit 5 cas combinant à la fois une cartographie d'activation non invasive de TV et une ablation également non invasive [13]. La TV est déclenchée par le DAI du patient, cartographiée de manière non invasive grâce à une veste multi-électrode et l'utilisation d'une solution inverse permettant de projeter le circuit d'activation sur une reconstruction anatomique tridimensionnelle obtenue par IRM ou TEP. L'imagerie permet également de localiser les zones de fibrose correspondant au substrat de la (ou des) TV(s). Enfin, la zone d'intérêt ainsi repérée est détruite de manière non invasive grâce à un ciblage de radiothérapie à 25 Grays [13]. Les résultats cliniques sont impressionnants. Cette combinaison de nouvelles techniques va permettre, dans un premier temps, de prendre en charge les rares patients dont les circuits de TV ne sont pas anatomiquement accessibles.

Plus préliminaire, mais plus incroyable encore, il est possible par transgénèse (chez le rat) d'introduire dans les cardiomyocytes des canaux ioniques dépolarisants activables à la demande par illumination [14]. Les auteurs induisent ensuite des TV puis ont été capables de les arrêter par simple illumination épicaire [14].

Ces études ouvrent des portes vers des solutions considérées jusqu'il y a peu comme relevant de la science-fiction.

#### Les "10 commandements" des recommandations sur les syncopes

- L'évaluation initiale doit répondre à 4 questions :
 

A: y a-t-il eu perte de connaissance ?	B: si oui, est-ce une syncope ?
C: si syncope, y a-t-il une étiologie évidente ?	D: y a-t-il un risque de décès ?
- L'évaluation d'une perte de connaissance brève aux urgences doit préciser :
 

A: y a-t-il une cause grave ?	B: ou si incertaine, quel est le risque de complication ?
C: faut-il hospitaliser le patient ?	
- Réaliser un monitoring ECG immédiat chez les patients à haut risque en cas de suspicion de syncope d'origine rythmique.
- Réaliser un massage sino-carotidien chez les patients > 40 ans avec une syncope d'origine inconnue compatible avec un mécanisme réflexe.
- Réaliser un test d'inclinaison (tilt) en cas de suspicion de syncope réflexe ou orthostatique.
- Réaliser un monitoring ECG prolongé (externe ou implantable) en cas de récurrences sévères non expliquées en cas : d'anomalie ECG suggérant une syncope rythmique ET une probabilité élevée de récurrence ET s'il existe une thérapie possible. Réaliser une exploration électrophysiologique endocavitaires chez les patients avec un bloc de branche bifasciculaire ou en cas de suspicion de tachycardie syncopale. Envisager un enregistrement vidéo en cas de perte de connaissance suspectée de ne pas être une syncope.
- Pour tous les patients avec des syncopes réflexes ou par hypotension orthostatique, expliquer le diagnostic, le risque de récurrence et donner les conseils pour éviter les situations et gâchettes des syncopes. Le traitement passe par l'éducation à l'évitement des situations favorisant, une hydratation adaptée, l'adaptation ou l'arrêt des hypotenseurs, les manoeuvres de contrepression, ceinture abdominale et/ou bas de contention, lit incliné, ± midodrine et fludrocortisone.
- En cas de syncopes réflexes sévères, envisager : Midodrine ou fludrocortisone chez sujets jeunes avec pression basse/manoeuvres de contrepression en cas de prodromes/moniteur cardiaque implantable en cas de syncope sans prodromes/diminution ou arrêt des anti-hypertenseurs chez les sujets âgés/implantation d'un pacemaker en cas de forme cardio-inhibitrice prédominante.
- Évaluer la balance bénéfique/risque du DAI chez les patients avec des syncopes inexpliquées et un haut risque de mort subite (= dysfonction systolique VG, CMH, DVDA, syndromes arythmiques héréditaires).
- S'assurer que tous les patients ayant une syncope d'origine cardiaque reçoivent le traitement adapté du trouble du rythme ou de la conduction ou de la pathologie sous-jacente.

Tableau I: Les 10 commandements des recommandations ESC 2018 sur les syncopes (d'après [12]).

### 3. Incidence et prévention de la mort subite

La définition actuelle de la mort subite est large et regroupe diverses causes de décès. Une étude a évalué l'ensemble des décès attribués à un arrêt cardiaque extrahospitalier (n = 912) pendant 3 ans dans le comté de San Francisco [15]. 59 % de ces décès correspondaient à la définition de l'OMS de la mort subite (n = 525). Après l'autopsie, 55,8 % (293/525) des décès étaient considérés comme des morts subites rythmiques. Au total, seuls 32 % des arrêts cardiaques extrahospitaliers correspondaient à des morts subites rythmiques et dans 98 % des cas ils survenaient en présence d'une cardiopathie structurelle. Les morts subites rythmiques représentent donc seulement 1,4 % des causes de décès dans le comté de San Francisco [15].

Même si cette étude suggère que l'incidence de la mort subite rythmique est surestimée, l'identification des situations et des sujets à risque reste un objectif majeur.

L'activité sportive est généralement considérée comme une situation à risque mais l'incidence de l'arrêt cardiaque dans cette circonstance est mal connue. Cette incidence a été évaluée dans l'Ontario au Canada [16]. L'observation rétrospective de 18,5 millions sujets-années a permis de documenter 74 arrêts cardiaques survenus pendant une activité sportive (dont 16 au cours de compétitions), correspondant à une incidence de 0,76 arrêts cardiaques pour 100 000 athlètes-années. 43,8 % des sujets ayant présenté un arrêt cardiaque pendant le sport sont sortis vivants de l'hôpital. Le taux de décès par mort subite au cours du sport est donc inférieur à 0,5 % pour 100 000 sujets-années dans cette étude [16].

Le dépistage d'une atteinte cardiaque avant la participation à un sport de compétition est un sujet très débattu avec des attitudes différentes des deux côtés

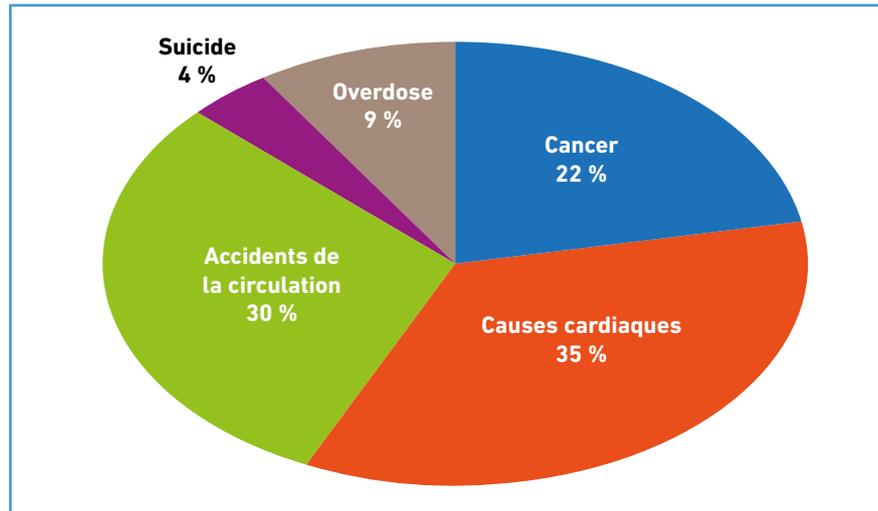


Fig. 2 : Causes du décès prématuré dans une population d'adolescents joueurs de football ayant eu un dépistage de pathologie cardiaque (d'après [17]).

de l'Atlantique. L'étude de footballeurs britanniques apporte un éclairage intéressant. Entre 1996 et 2016, 11 168 adolescents joueurs de football (95 % d'hommes, d'âge moyen  $16,4 \pm 1,2$  ans) ont participé à un programme de dépistage d'atteinte cardiaque comprenant un questionnaire de santé, un examen physique, une ECG et une échographie cardiaque [17]. Ce dépistage a permis de mettre en évidence une anomalie cardiaque associée à un risque de mort subite chez 0,38 % des athlètes. Au cours du suivi, 23 sujets sont décédés (fig. 2), dont 8 pour lesquels le décès était attribué à une pathologie cardiaque (cardiopathie chez 7 des 8 sujets).

L'incidence de la mort subite était dans cette étude de 6,8 pour 100 000 athlètes-années. Ce taux est très supérieur à celui de l'étude ci-dessus. Mais il s'agit ici de sport de compétition et du risque de mort subite pendant mais aussi en dehors des périodes d'exercice (c'est-à-dire sur une période d'exposition au risque beaucoup plus importante). L'élément majeur de cette étude est que 75 % (6/8) des sujets qui ont présenté une mort subite au cours du suivi avaient un bilan cardiovasculaire (comprenant une échographie cardiaque) considéré comme normal au moment de sa réa-

lisation mais aussi par 2 relecteurs des examens après la mort subite [17].

On peut donc retenir de cette étude que le dépistage systématique des athlètes a une faible "rentabilité" diagnostique (0,38 %) et que ce bilan est normal chez 75 % des sujets qui feront une mort subite précoce. Cette étude donne donc plutôt raison à l'attitude nord-américaine qui se limite à un simple interrogatoire spécifique avant la pratique du sport...

## ■ Pacemakers et défibrillateurs

### 1. Plus d'indications à l'ablation du nœud atrio-ventriculaire dans la FA ?

L'étude APAF-CRT [18] a comparé le contrôle pharmacologique de la fréquence cardiaque en FA à l'ablation de la conduction atrio-ventriculaire associée à une resynchronisation chez les patients âgés en FA considérée comme permanente. 102 patients (âge moyen  $72 \pm 10$  ans) avec une FA de plus de 6 mois, avec des QRS fins et associée à des symptômes considérés comme sévères (incluant au moins une hospitalisation pour insuffisance cardiaque) ont été randomisés (mais pas en aveugle) et suivis pendant une médiane

# L'année cardiologique

de 16 mois. Le bras ablation + CRT est associé à une diminution majeure (HR = 0,38; IC 95 % : 0,18-0,81; p = 0,013) du critère de jugement principal (mort par insuffisance cardiaque ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou aggravation de l'insuffisance cardiaque). Ce résultat est essentiellement obtenu par la diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque mais il n'y a pas d'effet significatif sur la mortalité globale [18]. Cette étude risque d'inciter à la stratégie invasive. Il faut cependant souligner ici que cette étude n'est pas en aveugle et n'est significative que sur des critères potentiellement subjectifs et pas sur la mortalité globale. Par ailleurs, elle ne doit pas occulter les études antérieures qui avaient montré que l'ablation de la FA était supérieure à l'ablation du

nœud atrio-ventriculaire associée à une resynchronisation. Le choix de la stratégie optimale est rarement facile en cas de FA et d'insuffisance cardiaque. La meilleure façon de répondre est, comme souvent, collégiale entre le cardiologue traitant, un rythmologue et un "insuffisant cardiologue".

## 2. De nouvelles indications au DAI ?

Le défibrillateur automatique implantable (DAI) est indiqué en prévention secondaire après un arrêt cardiaque ressuscité à condition que l'arrêt cardiaque ne soit pas secondaire à une cause réversible. Dans une série de 1 433 patients sortis vivants de l'hôpital après un arrêt cardiaque, 792 (55 %) étaient considérés comme ayant une cause réversible

(ischémie myocardique aiguë, troubles ioniques significatifs, traitement anti-arythmique récent ou substances illicites...) [19]. 26 % (n = 207) de ces patients ont eu un DAI malgré la présence d'une cause réversible. Après un suivi de 3,8 ± 3,1 ans, 40 % (n = 319) des patients qui avaient eu un arrêt cardiaque ressuscité par cause réversible sont décédés. L'implantation d'un DAI était associée à une diminution de la mortalité totale des patients dont la cause réversible n'était pas une ischémie myocardique aiguë (HR = 0,40; IC 95 % : 0,28-0,59; p < 0,001) mais pas chez ceux dont l'arrêt cardiaque était survenu à la phase aiguë d'une ischémie myocardique (HR = 1,04; IC 95 % : 0,72-1,51; p = 0,83) [19]. Cette étude présente toutes les limites d'une étude non randomi-

Boehringer Ingelheim



## Boehringer Ingelheim

### Un triple engagement dans l'AVC

### 3<sup>e</sup> Mettre en place des actions d'information, de prévention et d'échange, pour les patients, les aidants et le grand public








aucoeurdelavc.fr

 1<sup>ère</sup> communauté sur le thème de l'AVC en nombre de fans (60 000 fans)

 Réalisation 3 Facebook Live en 2018

 Campagne radio au moment de la journée mondiale AVC

Réduire la mortalité et le handicap liés à l'AVC est un enjeu capital de santé publique. Pour y arriver, il est nécessaire de renforcer l'information du grand public, d'optimiser la prévention des AVC et d'améliorer leur prise en charge dans les territoires<sup>1</sup>.

Près de 9 français sur 10 considèrent l'AVC comme une pathologie très grave, mais seulement 1 français sur 2 sait reconnaître les signes d'alerte de l'AVC<sup>2</sup> alors que chaque minute compte !

**Parce qu'un patient bien informé est un patient mieux protégé, Boehringer Ingelheim en collaboration avec les différentes associations de patients et les professionnels de santé, se focalise sur deux sujets majeurs : la sensibilisation à l'AVC et le bon usage des anticoagulants oraux.**

Au travers de campagnes de communication en salle d'attente (**Alerte AVC, Ma carte anticoagulant c'est vital**), de journées de sensibilisation sur les facteurs de risque de l'AVC dans les hôpitaux (**journées Stop AVC, journées du Rythme**), des documents d'information et par la mise à disposition de lieux d'échange, de partage et d'information (**site internet et page Facebook Au cœur de l'AVC**), Boehringer Ingelheim s'engage à améliorer la connaissance des patients traités et plus largement du grand public.

**Cet engagement fort de collaborer avec les associations de patients et les professionnels de santé pour mieux informer les patients et le grand public est unique. Il est renforcé par 2 autres engagements complémentaires et essentiels pour Boehringer Ingelheim :**

- Apporter des solutions thérapeutiques innovantes pour la prévention et le traitement de l'AVC.
- Travailler conjointement avec les professionnels de santé et les décideurs pour optimiser le parcours de soins AVC au sein des territoires de santé.

1 - HAS. Accident Vasculaire Cérébral. [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)  
 2 - Ipsos. Les Français et l'AVC 2e vague de l'Observatoire national de la prévention de l'AVC 2016.

Boehringer Ingelheim est à vos côtés pour combattre l'AVC et ses facteurs de risque. Agissons ensemble au cœur de l'AVC.

Pour en savoir plus :



[www.cardiocity.fr](http://www.cardiocity.fr)

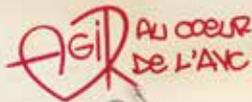


[aucoeurdelavc.fr](http://aucoeurdelavc.fr)



au cœur de l'AVC

18-0913 - 09/2018 - Boehringer Ingelheim France S.A.S.



## Depuis plus de 30 ans, notre triple engagement

- 1 Mettre à disposition des thérapeutiques innovantes pour lutter contre l'AVC et ses facteurs de risque
- 2 Travailler conjointement avec les professionnels de santé pour optimiser le parcours de soins
- 3 Mettre en place des actions d'information, de prévention et d'échange, pour les patients, les aidants et le grand public

# 3

## METTRE EN PLACE DES ACTIONS D'INFORMATION, DE PRÉVENTION ET D'ÉCHANGE, POUR LES PATIENTS, LES AIDANTS ET LE GRAND PUBLIC

### 2 thématiques majeures

Signes d'alerte AVC



Bon usage des anticoagulants oraux

## Parce qu'informer c'est mieux protéger

Journées de prévention à l'hôpital



Campagne de sensibilisation en cabinet médical



Relais internet et réseaux sociaux



Boehringer Ingelheim



## L'année cardiologique

sée. Elle rappelle cependant qu'il n'y a aucun intérêt à implanter un DAI après une FV à la phase aiguë de l'infarctus. En revanche, il va falloir probablement reconsidérer l'indication du DAI en cas d'arrêt cardiaque de cause réversible en dehors de l'ischémie aiguë.

L'indication du DAI dans la cardiomyopathie non ischémique a été récemment challengée par les résultats de l'étude DANISH. On savait déjà que nombre de patients implantés ne bénéficient pas du DAI. La difficulté est de les identifier. Une étude australienne a évalué l'impact de la présence de fibrose ventriculaire gauche (à l'IRM) sur le bénéfice en termes de mortalité du DAI en prévention primaire dans la cardiomyopathie (CMD) non ischémique [20]. 452 patients consécutifs avec une CMD non ischémique, une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)  $\leq$  35 % et en classe II ou III de la NYHA ont eu une IRM avant l'implantation du DAI dont l'indication était à la discrétion du cardiologue traitant. Après un suivi médian de 37,9 mois, l'implantation d'un DAI était associée à une diminution de la mortalité globale chez les patients avec une fibrose VG (HR = 0,45 ; IC 95 % : 0,26-0,77 ;  $p = 0,003$ ) mais pas chez ceux sans fibrose (HR = 1,22 ; IC 95 % : 0,53-2,78,  $p = 0,64$ ) [20]. Si ce résultat était confirmé par une étude randomisée, cela permettrait d'éviter un nombre important d'implantations de DAI inutiles et de complications associées. L'autre question pour laquelle nous attendons encore une réponse par une étude randomisée est l'indication du DAI chez les patients dont la FEVG est supérieure à 35 % mais avec de la fibrose ventriculaire gauche en IRM.

La période qui suit un infarctus du myocarde est associée à une majoration du risque de mort subite. Les études DINAMIT et IRIS avaient montré dans ce contexte que le DAI était associé à une diminution de la mort subite mais pas de la mortalité globale. Le DAI n'est donc actuellement pas indiqué en prévention primaire dans les 40 premiers

jours suivant un infarctus. L'étude VEST (*Vest Prevention of Early Sudden Death Trial*) présentée à l'ACC cette année est une étude multicentrique randomisée (2/1), mais pas en aveugle, qui a évalué l'effet d'un défibrillateur portable (LifeVest) pendant 3 mois après un infarctus du myocarde avec une FEVG < 35 %. 1 524 patients ont été randomisés dans le groupe LifeVest et 778 dans le groupe contrôle. Le critère de jugement primaire était la mortalité subite : il est survenu chez 1,6 % des porteurs de la LifeVest et chez 2,4 % des patients dans le groupe contrôle ( $p = 0,18$ ). La mortalité globale est plus faible dans le groupe LifeVest (3,1 % versus 4,9 % ;  $p = 0,04$ ) mais cette significativité est la conséquence d'un excès de mortalité par AVC, autres causes cardiovasculaires et non cardiovasculaires et ne peut donc pas être mise au crédit de la LifeVest. L'absence de significativité statistique sur la mort subite peut être en partie liée à un problème de puissance de l'étude. Mais on observe que les 2/3 des morts subites ne sont pas prévenues par la LifeVest dans ce contexte. Une partie de ces échecs est possiblement liée à un port insuffisant de la LifeVest. Mais il ne faut pas oublier que l'ensemble des morts subites ne sont pas consécutives à une arythmie ventriculaire. Cette étude doit tempérer l'enthousiasme observé pour la prescription de la LifeVest après un infarctus du myocarde ou une revascularisation. Elle montre également qu'une notion intuitive n'est pas forcément validée par une évaluation rigoureuse.

### 3. Toujours un besoin d'amélioration des prothèses

Il est toujours utile d'interroger les mémoires des prothèses cardiaques après le décès des patients pour essayer de mieux en comprendre les causes. Cela a été effectué de manière systématique lors des autopsies réalisées à l'hôpital de la charité à Berlin [21]. En 5 ans, sur un total de 5 368 autopsies, 150 sujets avaient une prothèse (109 pacemakers, 35 DAI et 7 moniteurs cardiaques implantables). L'autopsie seule ne permettait

pas de déterminer l'heure ou la cause du décès dans 26,7 % et 34 % des cas respectivement. Parmi ces cas d'incertitude, l'interrogation de la prothèse cardiaque a permis de faciliter la détermination de l'heure du décès dans 70 % des cas et la cause du décès dans 60,8 % des cas. Des problèmes liés à la prothèse ont été identifiés dans 6 % des cas (9/150). Il s'agissait de 3 problèmes de hardware (76 chocs inappropriés au moment du décès sur un problème de sonde, 2 décès par tamponnade par perforation du VD par la sonde de stimulation ventriculaire, 3 chocs électriques inefficaces), de 4 problèmes de programmation et de 2 problèmes liés aux algorithmes des appareils (aboutissant à des sous-détections de FV) [21]. Cette étude souligne donc l'intérêt de l'interrogation systématique des prothèses cardiaques après le décès afin d'essayer de mieux le comprendre, d'une part, et d'améliorer les prothèses et leurs programmation et suivi d'autre part. Dans cette série, au moins 1 décès aurait pu être évité avec un suivi en télécardiologie.

Des études cliniques ont montré que des programmations spécifiques à chaque marque permettaient de réduire le nombre de thérapies inappropriées ou non indispensables. Cela a conduit à recommander d'augmenter la fréquence minimale (au-dessus de 185 ou 200/min) programmée nécessitant une intervention (ATP ou choc). Cependant, les conséquences de cette généralisation de programmation n'ont pas été bien évaluées. Thøgersen et collaborateurs rapportent une série de 10 cas, recueillis sur un peu moins de 2 ans dans 4 centres, dans lesquels un DAI fonctionnel n'a pas délivré de thérapie lors d'une FV [22]. Sur ces 10 patients, 5 sont décédés en raison de FV non traitées, 4 ont présenté un arrêt cardiaque ressuscité par un choc électrique externe et 1 par un choc retardé par le DAI. Dans 90 % des cas, la FV ne "satisfaisait" pas les critères programmés. Dans 7 cas sur 10, la fréquence minimale d'intervention était en accord avec les recommandations mais n'avait pas été testée spécifiquement dans des études

randomisées pour toutes les marques de DAI. Ces FV non traitées par le DAI représentaient 56 % des morts subites et 11 % de l'ensemble des décès survenus chez les patients porteurs de DAI dans cette cohorte [22]. Les auteurs concluent qu'il existe des interactions complexes et non anticipées entre les spécificités des algorithmes pour chaque marque et la sécurité d'une programmation des thérapies uniquement à fréquence élevée. Le mieux peut être l'ennemi du bien et, en attendant plus d'informations, il faut privilégier les programmations validées dans des études bien conduites.

## ■ Conclusion

Les résultats de l'étude CABANA sont tombés : on ne peut pas dire qu'il faut ablater la FA car cela diminuerait la mortalité. Le changement de paradigme n'est pas pour cette année mais il faut garder à l'esprit que l'ablation reste la méthode la plus efficace pour prévenir la récurrence de la FA et qu'elle demeure une excellente indication en cas de FA symptomatique récidivante sous traitement antiarythmique. CABANA, mais également l'évaluation de l'intérêt des nouvelles e-méthodes de détection de la FA, des programmes de dépistage ou encore des modifications de la programmation des DAI, toutes rappellent et soulignent que rien ne remplace les études cliniques bien conduites pour avancer vers une meilleure prise en charge de nos patients. Il reste du pain sur la planche !

## BIBLIOGRAPHIE

1. WENG LC, PREIS SR, HULME OL *et al.* Genetic Predisposition, Clinical Risk Factor Burden, and Lifetime Risk of Atrial Fibrillation. *Circulation*, 2018;137:1027-1038.
2. SINGH-MANOUX A, FAYOSSE A, SABIA S *et al.* Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive decline and dementia. *Eur Heart J*, 2017;38:2612-2618.
3. NISHTALA A, PIERS RJ, HIMALI JJ *et al.* Atrial fibrillation and cognitive decline in the Framingham Heart Study. *Heart Rhythm*, 2018;15:166-172.
4. FRIBERG L, ROSENQVIST M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2018;39:453-460.
5. HART RG, SHARMA M, MUNDL H *et al.* NAVIGATE ESUS Investigators. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*, 2018;378:2191-2201.
6. GO AS, REYNOLDS K, YANG J *et al.* Association of Burden of Atrial Fibrillation With Risk of Ischemic Stroke in Adults With Paroxysmal Atrial Fibrillation: The KP-RHYTHM Study. *JAMA Cardiol*, 2018;3:601-608.
7. JONAS DE, KAHWATI LC, YUN JDY *et al.* Screening for Atrial Fibrillation With Electrocardiography: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*, 2018;320:485-498.
8. US Preventive Services Task Force, CURRY SJ, KRIST AH, OWENS DK *et al.* Screening for Atrial Fibrillation With Electrocardiography: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, 2018;320:478-484.
9. LOPES RD, RORDORF R, DE FERRARI GM *et al.* ARISTOTLE Committees and Investigators. Digoxin and Mortality in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2018;71:1063-1074.
10. MARROUCHE NF, BRACHMANN J, ANDRESEN D *et al.* CASTLE-AF Investigators. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med*, 2018;378:417-427.
11. CALKINS H, HINDRICKS G, CAPPATO R *et al.* T; 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHSR/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace*, 2018;20:e1-e160.
12. Brignole M, Moya A, de Lange FJ *et al.* 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. The Task Force for the diagnosis and management of syncope of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA). Endorsed by: European Academy of Neurology (EAN), European Federation of Autonomic Societies (EFAS), European Federation of Internal Medicine (EFIM), European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS), European Society of Emergency Medicine (EuSEM). *Eur Heart J*, 2018;00:1-69 doi:10.1093/eurheartj/ehy037
13. CUCULICH PS, SCHILL MR, KASHANI R *et al.* Noninvasive Cardiac Radiation for Ablation of Ventricular Tachycardia. *N Engl J Med*, 2017;377:2325-2336.
14. NYNS ECA, KIP A, BART CI *et al.* Optogenetic termination of ventricular arrhythmias in the whole heart: towards biological cardiac rhythm management. *Eur Heart J*, 2017;38:2132-2136.
15. TSENG ZH, OLGIN JE, VITTINGHOFF E *et al.* Prospective Countywide Surveillance and Autopsy Characterization of Sudden Cardiac Death: POST SCD Study. *Circulation*, 2018;137:2689-2700.
16. LANDRY CH, ALLAN KS, CONNELLY KA *et al.* Rescu Investigators. Sudden Cardiac Arrest during Participation in Competitive Sports. *N Engl J Med*, 2017;377:1943-1953.
17. MALHOTRA A, DHUTIA H, FINOCCHIARO G *et al.* Outcomes of Cardiac Screening in Adolescent Soccer Players. *N Engl J Med*, 2018;379:524-534.
18. BRIGNOLE M, POKUSHALOV E, PENTIMALLI F *et al.* APAF-CRT Investigators. A randomized controlled trial of atrioventricular junction ablation and cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS. *Eur Heart J*, 2018. doi: 10.1093/eurheartj/ehy555.
19. LADEJOBI A, PASUPULA DK, ADHIKARI S *et al.* Implantable Defibrillator Therapy in Cardiac Arrest Survivors With a Reversible Cause. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2018;11:e005940.
20. GUTMAN SJ, COSTELLO BT, PAPAPOSTOULOU S *et al.* Reduction in mortality from implantable cardioverter-defibrillators in non-ischaemic cardiomyopathy patients is dependent on the presence of left ventricular scar. *Eur Heart J*, 2018. doi: 10.1093/eurheartj/ehy437. [Epub ahead of print]
21. LACOUR P, BUSCHMANN C, STORM C *et al.* Cardiac Implantable Electronic Device Interrogation at Forensic Autopsy: An Underestimated Resource? *Circulation*, 2018;137:2730-2740.
22. THØGERSEN AM, LARSEN JM, JOHANSEN JB *et al.* Failure to Treat Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmias in Contemporary Implantable Cardioverter-Defibrillators: Implications for Strategic Programming. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2017;10. pii: e005305.

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

## L'année cardiologique

# Quoi de neuf pour le cardiologue dans le diabète ?



**F. DIÉVERT**

Clinique Villette, DUNKERQUE.

### Des recommandations et des essais

Depuis décembre 2008, l'agence d'enregistrement américaine des médicaments, la FDA, exige que les nouveaux traitements destinés aux patients ayant un diabète de type 2 soient évalués quant à leur sécurité cardiovasculaire (CV) dans des essais thérapeutiques pertinents. L'évaluation de ces molécules doit être conduite contre placebo dans des essais de non-infériorité ayant comme marge supérieure de non-infériorité une valeur de 1,30 : en d'autres termes, ces molécules doivent être éva-

luées dans des essais thérapeutiques contrôlés, conduits en double aveugle contre placebo, afin de démontrer qu'ils n'augmenteraient pas de plus de 30 % le risque d'événements CV majeurs. Les trois grandes classes thérapeutiques récemment développées sont donc évaluées selon ces critères : les inhibiteurs du sodium-glucose cotransporter 2 ou inhibiteurs du SGLT-2 ou gliflozines, et les incrétines comprenant les inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase de type 4 ou iDDP-4 et les agonistes des récepteurs au glucagon-like peptide-1 ou AR-GLP-1 (voir **tableau I** concernant ces molécules et les noms des essais d'évaluation).

Depuis 2013, une dizaine d'essais thérapeutiques de ce type sont terminés et ils ont eu des résultats discordants en matière de bénéfice et/ou de risque. Les résultats de ces essais peuvent être résumés comme suit :

– concernant les gliflozines, 2 essais thérapeutiques – EMPA-REG OUTCOME et le programme CANVAS – ont démontré que les molécules évaluées, respecti-

Dénomination commune internationale	Nom commercial en France	Nom de l'étude d'évaluation de sécurité CV
<b>Gliflozines</b>		
Empagliflozine	Non commercialisée en France	EMPA-REG OUTCOME
Canagliflozine	Non commercialisée en France	Programme CANVAS
Dapagliflozine	Non commercialisée en France	DECLARE
Ertugliflozine	Non commercialisée en France	VERTIS-CV
<b>Inhibiteurs de la DDP-4</b>		
Saxagliptine	Ongliza®	SAVOR
Sitagliptine	Januvia®, Xelevia®	TECOS
Alogliptine	Non commercialisée en France	EXAMINE
Linagliptine	Non commercialisée en France	CARMELINA (vs placebo) CAROLINE (vs glimépiride)
Vildagliptine	Galvus®	Pas d'essai de ce type trouvé dans <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a>
Omarigliptine	Non commercialisée en France	OMNEON
<b>Agonistes des récepteurs au GLP-1</b>		
Liraglutide	Victoza®	LEADER
Lixisenatide	Byetta®	ELIXA
Semaglutide	Non commercialisée en France	SUSTAIN-6
Exénatide	Bydureon®	EXSCEL
Albiglutide	Non commercialisée en France	HARMONY
Dulaglutide	Trulicity®	REWIND

**Tableau I :** Les molécules évaluées dans des essais de sécurité cardiovasculaire.

vement l'empagliflozine et la canagliflozine, réduisent significativement par rapport au placebo le risque d'événements CV majeurs et cela essentiellement par une réduction du risque d'insuffisance cardiaque (hospitalisation et/ou décès par insuffisance cardiaque). Toutefois, la canagliflozine augmente significativement le risque d'amputation des membres inférieurs et de fractures osseuses, effets non constatés avec l'empagliflozine;

- concernant les iDPP-4, 3 essais thérapeutiques – SAVOR, EXAMINE et TECOS – ont permis de conclure à la non-infériorité CV des molécules évaluées, respectivement, la saxagliptine, l'alogliptine et la sitagliptine. Toutefois, la saxagliptine augmente significativement le risque d'insuffisance cardiaque;
- concernant les AR-GLP-1, les 4 essais aboutis – ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6 et EXSCEL – évaluant respectivement

le lixisénatide, le liraglutide, le sémaglutide et l'exénatide, ont des résultats discordants. Deux essais, LEADER et SUSTAIN-6, montrent un bénéfice des molécules évaluées, en matière de réduction des événements CV majeurs, essentiellement des événements athérotrombotiques, sans réduction du risque d'insuffisance cardiaque, alors que les 2 autres essais, s'ils démontrent la non-infériorité des molécules évaluées, ne rapportent pas leur supériorité sur le risque d'événements CV majeurs.

De ce fait, au terme de ces essais, les données qui étaient attendues dans le domaine de la prise en charge du diabète de type 2 en 2018 concernaient 3 interrogations:

- comment expliquer les différences de résultats des essais thérapeutiques contrôlés?
- comment appliquer ces résultats à la

pratique: en d'autres termes, comment ces nouvelles données seront interprétées et prises en compte dans les recommandations pour la prise en charge thérapeutique des diabétiques de type 2? – de nouveaux essais thérapeutiques contrôlés permettront-ils de mieux comprendre les différences potentielles entre les molécules? Permettront-ils de mieux comprendre quels patients doivent être traités, et ce, plutôt avec une molécule qu'avec une autre?

**Pourquoi des différences de résultats entre les essais thérapeutiques contrôlés?**

En 2018, la littérature a été abondante en matière de commentaires des essais thérapeutiques contrôlés récemment aboutis dans le diabète de type 2 ou de travaux de recherche fondamentale

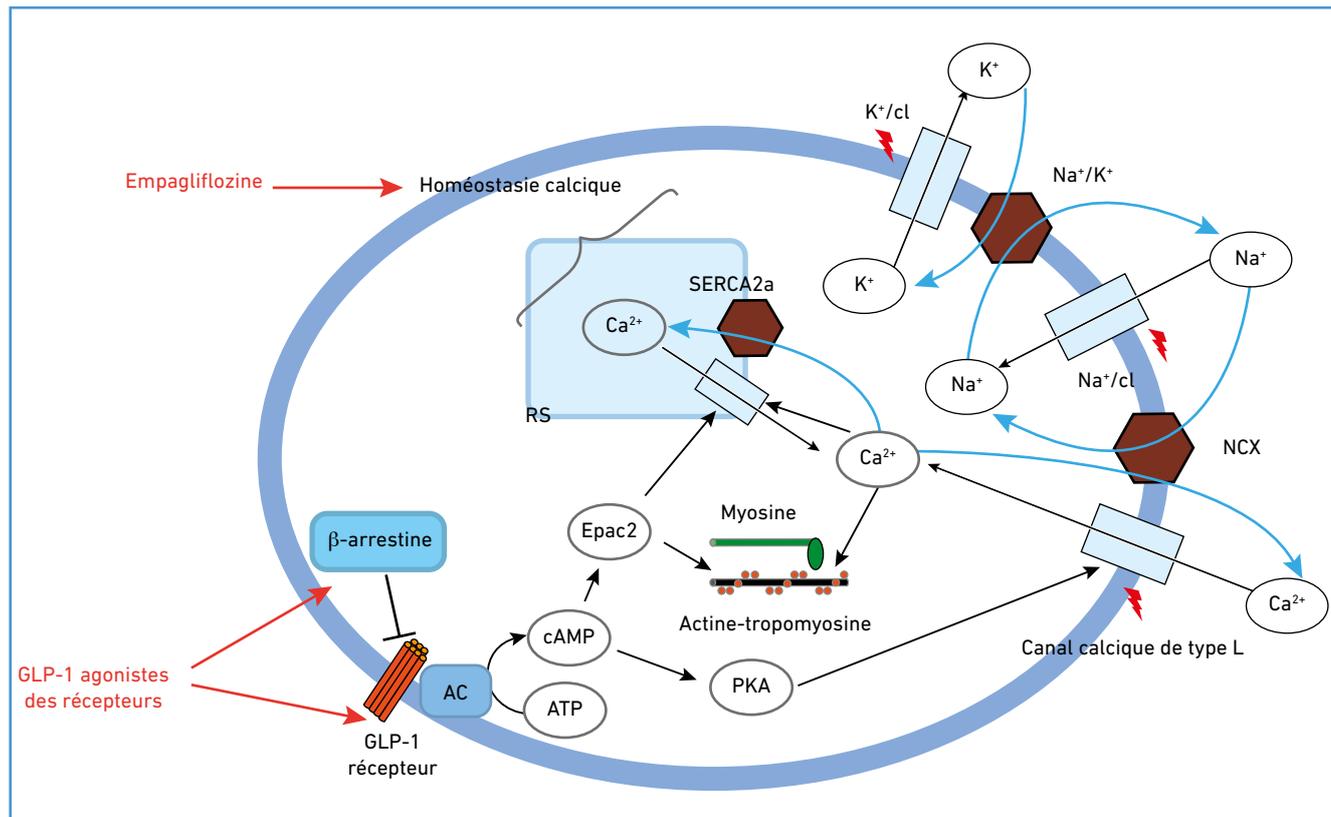


Fig. 1: Actions de l'empagliflozine et des agonistes des récepteurs au GLP-1 sur le cardiomyocytes (d'après: *BioMed Research International*; <https://doi.org/10.1155/2017/1253425>).

## L'année cardiologique

tendant à expliquer les raisons des différences entre les résultats des divers essais thérapeutiques contrôlés.

Aucune de ces publications ne permet de conclure, malgré la présentation de grands schémas physiopathologiques potentiellement explicatifs (**fig. 1**). Ainsi, 3 pistes continuent d'être envisagées : une différence dans les caractéristiques des essais et/ou des patients inclus dans ces essais, un effet métabolique spécifique des molécules (**fig. 1**) et, enfin, une résultante des divers effets non glycémiques des molécules (baisse de la pression artérielle ou non, diminution du poids ou non, diminution du volume plasmatique ou non...).

Les effets constatés notamment avec les gliflozines en matière de réduction du risque d'insuffisance cardiaque, bien que non expliqués, ont toutefois conduit à débiter des essais thérapeutiques contrôlés contre placebo, spécifiquement chez des patients ayant une insuffisance cardiaque, qu'ils aient ou non un diabète, et que l'insuffisance cardiaque soit à fraction d'éjection préservée ou non comme dans les études DAPA-HF et DELIVER avec la dapagliflozine et EMPEROR (*Reduced* et *Preserved*) avec l'empagliflozine.

En matière d'évaluation des effets des traitements du diabète de type 2, un intéressant article de commentaire est paru dans la revue *Circulation* en janvier 2018. Il rend compte des effets non glycémiques de la metformine, notamment de ses effets anti-inflammatoires. Cet article fait la synthèse des essais thérapeutiques ayant évalué la metformine chez des patients n'ayant pas de diabète de type 2 (5 essais ayant enrôlé au total 1 076 patients) et qui, globalement, n'ont pas montré de bénéfice de la molécule sur les divers critères primaires évalués : pic de VO<sub>2</sub> dans l'insuffisance cardiaque, épaisseur intima-média carotidienne, fraction d'éjection ventriculaire gauche... Il nous informe également de l'existence d'un grand essai thérapeu-

tique conduit en double aveugle contre placebo, évaluant la metformine chez 7 868 patients ayant une hyperglycémie à jeun, sans diabète toutefois, en prévention CV secondaire avec comme critère primaire les événements CV majeurs. Il s'agit de l'étude VA-IMPACT qui a débuté en 2018 et dont les résultats sont attendus pour 2024.

### Les recommandations

#### 1. Ce qui a fait controverse : la bataille de la cible glycémique

##### ● Le pavé dans la mare de l'American College of Physicians

C'est le 6 mars 2018 qu'ont été publiées en ligne les recommandations de l'*American college of physicians* (ACP) dans *Annals of Internal Medicine* concernant les objectifs d'hémoglobine glyquée (HbA1c) chez les patients diabétiques de type 2. Elles ont rapidement fait polémique. Les principales propositions ou grands principes de ces recommandations sont les suivants :

- les médecins qui prennent en charge le diabète de type 2 doivent adopter des objectifs glycémiques personnalisés reposant sur une évaluation des traitements, les préférences des patients, la charge du traitement et le coût des soins ;
- l'objectif est d'atteindre un niveau d'HbA1c entre 7 et 8 % chez la plupart des patients ;
- il faut envisager de diminuer le traitement chez les patients chez lesquels l'HbA1c est inférieure à 6,5 % ;
- une HbA1c inférieure à 7 % peut être dangereuse à long terme chez les patients diabétiques ;
- le principe est de traiter pour minimiser les symptômes en rapport avec la glycémie et d'éviter d'avoir une cible d'HbA1c chez les patients dont l'espérance de vie est de moins de 10 ans, car les dangers dépassent alors les bénéfices.

On aura compris que les éléments qui ont fait controverse sont des cibles relative-

ment élevées d'HbA1c, le fait de proposer de diminuer le traitement si l'HbA1c est en dessous d'une valeur (6,5 %) considérée comme cible dans certaines recommandations d'autres sociétés savantes et, enfin, de ne pas surveiller l'HbA1c chez certains patients, tous éléments allant à l'encontre de nombreuses autres recommandations.

Les auteurs de ces recommandations ACP justifient leurs choix par une phrase simple : "Aucun essai thérapeutique n'a démontré qu'atteindre une valeur d'HbA1c inférieure à 6,5 % chez les patients diabétiques améliore le pronostic clinique." Et ils rappellent qu'un des rares essais ayant eu cet objectif a démontré une augmentation de la mortalité totale et de la mortalité cardiovasculaire chez les patients ayant atteint des valeurs d'HbA1c inférieures à 6,5 %.

En mettant ces recommandations en perspective avec ce que proposent d'autres sociétés savantes (**tableau II**), les divergences sont notables alors que toutes prétendent proposer une attitude reposant sur les données validées de la science. Ce qui peut expliquer ces différences est le fait que l'ACP applique strictement les résultats bruts des essais cliniques alors que la plupart des autres sociétés savantes minimisent ces résultats bruts en prenant appui sur des éléments physiopathologiques et des analyses complémentaires ou en sous-groupes ou en sous-critères des essais défavorables à l'hypothèse glycémique. L'hypothèse glycémique postule que c'est l'élévation de la glycémie en elle-même qui est le vecteur des complications au long cours associées à la maladie diabétique et qu'il faut donc réduire la glycémie pour améliorer le pronostic de la maladie. Les membres de l'ACP ne semblent pas du même avis et veulent faire reposer la prise en charge du diabète sur l'évitement de certaines complications comme aux premiers temps du traitement du diabète : éviter les hypoglycémies, la diurèse osmotique, le coma hyperosmolaire et l'acidocétose.

Sociétés/sponsor	Cible d'HbA1c	En cas d'espérance de vie inférieure à 10 ans, risque d'hypoglycémie ou multiples comorbidités
ACP	7-8 %	Traiter pour minimiser les symptômes
AACE/ACE	< 6,5 %	7-8 %
ADA	< 7 %	< 8 %
ISCI	< 7 % à < 8 %	< 8 %
NICE	6,5 %	7 Évaluer la balance bénéfique/risque
SIGN	7 %	Évaluer la balance bénéfique/risque
VA/DoD	6,0-7,0 %	7-8 % si espérance de vie inférieure à 10 ans 8-9 % si espérance de vie inférieure à 5 ans avec des comorbidités

ACP : American college of physicians ;  
AACE/ACE : American association of clinical endocrinologists/American college of endocrinologists ;  
ADA : American diabetes association ;  
ISCI : Institute for clinical systems improvement ;  
NICE : National institute for health and care excellence ;  
SIGN : Scottish intercollegiate guidelines network ;  
VA/DoD : US department of veterans affairs and Department of Defense.

**Tableau II :** Cibles d'HbA1C pour la prise en charge du diabète de type 2 chez des adultes non enceintes, dans plusieurs recommandations.

Plus encore, pour “enfoncer le clou” concernant la comparaison entre leurs recommandations et celles d'autres sociétés savantes, 6 membres de l'ACP ont évalué ces dernières selon une grille de qualité (AGREE II). Cette évaluation se terminait par une question posée aux 6 membres : “Recommanderiez-vous d'utiliser cette recommandation en pratique?”. Et les réponses ont été 6 “non” pour les recommandations de l'AACE/ACE ; 1 “oui”, 1 “non” et 4 “oui avec modifications” pour celles de l'ADA ; 3 “oui” et 3 “oui avec modifications” pour celles de l'ISCI, du NICE, du SIGN et du VA/DoD.

#### ● **Problèmes posés et remises en cause**

Les recommandations de l'ACP soulèvent donc ouvertement plusieurs problèmes et remettent en cause certaines pratiques, allant même jusqu'à indiquer que plusieurs des recommandations jusqu'alors disponibles sur le sujet sont de mauvaise qualité.

>>> **Le premier problème** posé est que le socle de la prise en charge du diabète est fondé sur le contrôle de la glycémie, donc sur l'hypothèse glycémique. En relevant les cibles glycémiques, ces recommandations indiquent que cette hypothèse n'est

donc pas validée, ce qui va à l'encontre du paradigme actuel. Elles remettent en cause l'objectif glycémique comme élément majeur de la prise en charge du diabète de type 2. Dans une interprétation reposant sur une analyse brute des données disponibles, ces recommandations sont fidèles aux données validées de la science car, comme elles l'indiquent, aucune étude n'a jamais validé de façon indiscutable l'effet clinique bénéfique d'une cible d'HbA1c basse.

>>> **Le deuxième problème** est que ces recommandations induisent maintenant ouvertement une perplexité chez les médecins. Alors que le langage dominant proposait que tous les diabétiques aient une HbA1c inférieure à 7 % (voire, pour les plus rigoristes, une HbA1c inférieure à 6,5 %), il existe désormais pratiquement autant de cibles d'HbA1c que de recommandations (**tableau II**). Il y a donc tout autant de points de vue différents sur les données acquises de la science en ce qui concerne la prise en charge du diabète de type 2 que de façons de les interpréter. Ce simple constat traduit de nouveau le fait qu'aucune étude n'a jamais validé de façon indiscutable l'effet bénéfique d'une cible basse d'HbA1c.

Et que, donc, toute cible d'HbA1c n'est qu'une interprétation de ces données, une valeur arbitraire.

>>> **La troisième remise en cause** est celle de messages relayés par une industrie fonctionnant autour du contrôle de la glycémie par les dosages réguliers de l'HbA1c (tels qu'encouragés en France par la Haute Autorité de santé mais aussi par les caisses d'assurance maladie dans le cadre du programme SOPHIA) et de la glycémie, et reposant sur les nombreux dispositifs de dosage de la glycémie commercialisés pour les patients. Ce dernier marché concerne les autopiéteurs (dont il existe au moins 35 modèles différents avec des prix oscillant entre 7 et 50 euros), les lancettes et surtout les lecteurs de glycémie (dont il existe au moins 47 modèles différents avec des prix oscillant entre 13 et 90 euros).

#### **2. Ce qui tend à faire consensus : les nouveaux traitements bénéfiques en prévention secondaire**

##### ● **Vers l'utilisation préférentielle de nouveaux traitements**

Depuis 2013, date des résultats des premières études ayant évalué la sécu-

## L'année cardiologique

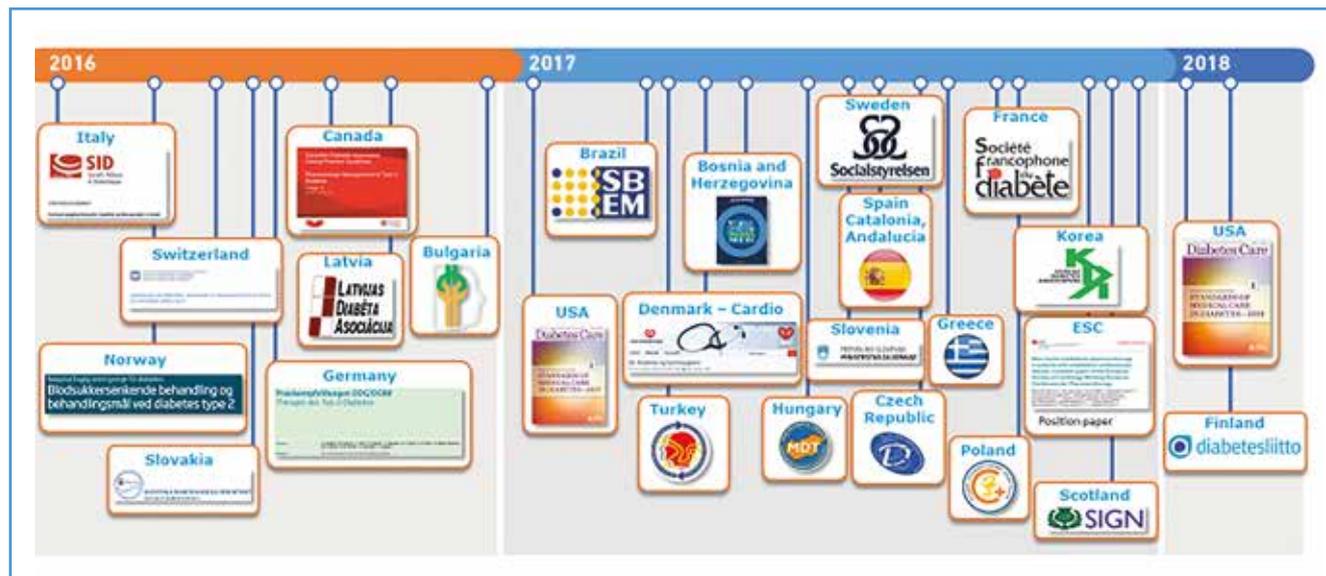


Fig. 2 : Date d'actualisation des recommandations de pratique clinique pour la prise en charge thérapeutique du diabète de type 2 ayant pris acte des résultats des essais thérapeutiques d'évaluation de la sécurité CV des hypoglycémifiants.

rité CV des hypoglycémifiants, il est apparu qu'à diminution sensiblement équivalente d'HbA1c et comparative-ment au placebo, certains traitements sont neutres en matière d'effet CV, d'autres sont délétères (comme la saxagliptine qui augmente le risque d'insuffisance cardiaque et la canagliflozine qui augmente le risque d'amputation des membres inférieurs) et d'autres encore diminuent le risque d'événements CV majeurs. Ces études ont été effectuées chez des patients soit majoritairement, voire exclusivement, en prévention CV secondaire, soit ayant une altération de la fonction rénale.

Dès lors, et depuis 2016 (fig. 2), plusieurs recommandations de pratique clinique pour la prise en charge thérapeutique du diabète de type 2 ont été mises à jour.

Les dernières recommandations en date ont été publiées le 4 octobre 2018, conjointement par l'ADA (*American diabetes association*) et l'EASD (*European association for the study of diabetes*). Les principaux éléments de ces recommandations sont les suivants :

– la métformine reste le traitement de première intention ;

– en deuxième intention, si le patient n'est pas à la cible glycémique sous métformine, le médecin doit se poser une question : *“Le patient est-il en prévention CV secondaire ou a-t-il une altération de la fonction rénale ?”* Le choix du traitement de deuxième intention dépend alors de la réponse à cette question ;

– dans l'affirmative, le traitement à utiliser est une molécule ayant démontré qu'elle apporte un bénéfice clinique en prévention CV secondaire ou en cas d'altération de la fonction rénale. Et les traitements à utiliser prioritairement sont alors clairement précisés non pas en matière de classe thérapeutique mais en matière de molécule.

Par conséquent, si le patient est en prévention CV secondaire, il est proposé d'utiliser un AR-GLP-1 avec, par ordre de préférence, le liraglutide dont les preuves du bénéfice sont supérieures à celles obtenues avec le sémaglutide, dont les preuves du bénéfice sont elles-mêmes supérieures à celles obtenues avec l'exénatide à libération prolongée. En matière de gliflozines, la préférence, selon les mêmes critères, devra aller à l'empagliflozine par rapport à la canagliflozine.

Si le patient a une altération de la fonction rénale, il faudra utiliser prioritairement une gliflozine pour laquelle on possède la preuve qu'elle réduit la progression de la maladie rénale, ou, si elle est contre-indiquée ou non préférée, un AR-GLP-1 dont le bénéfice sur la fonction rénale est démontré.

Ces recommandations sont concordantes avec les actualisations des nombreuses autres recommandations depuis 2 ans, mais elles sont aussi plus précises, en ce sens qu'elles indiquent clairement les molécules à utiliser.

Concernant les patients qui ne sont pas en prévention CV secondaire ou qui n'ont pas d'altération de la fonction rénale, les schémas thérapeutiques de deuxième intention sont beaucoup plus diversifiés.

Et, ainsi, en 2018, la prise en charge thérapeutique du diabète est clairement devenue une affaire de choix entre diverses molécules dont certaines doivent être utilisées en priorité (sinon exclusivement ?) lorsqu'un patient est en prévention CV secondaire ou s'il a une altération de la fonction rénale

## Les nouveaux essais thérapeutiques contrôlés contre placebo

### 1. L'étude HARMONY : évaluation d'un agoniste des récepteurs au GLP-1

#### ● Méthode et résultats

Les résultats de l'étude HARMONY ont été présentés lors des sessions scientifiques de l'EASD concomitamment à leur publication dans le *Lancet* le 2 octobre 2018. La molécule évaluée en double aveugle contre placebo est l'albiglutide, un AR-GLP-1 actif en 1 injection sous-cutanée par semaine. Dans cet essai multicentrique international, 9463 patients, âgés d'au moins 40 ans, ont été inclus, tous étaient en prévention CV secondaire.

Après la survenue d'au moins 611 événements du critère primaire (décès CV, infarctus du myocarde ou AVC), l'étude a été arrêtée au terme d'un suivi moyen de 1,6 ans : 338 événements étaient survenus dans le groupe albiglutide et 428 dans le groupe placebo (7 % vs 9 % ; HR : 0,78 ; IC 95 % : 0,68-0,90) satisfaisant donc à la fois aux critères de non-infériorité ( $p < 0,0001$ ) et de supériorité ( $p = 0,0006$ ).

Les résultats sur les critères secondaires sont rapportés dans le **tableau III** qui les met en perspective avec ceux des

autres études abouties ayant évalué des AR-GLP-1. Cette comparaison doit être nuancée de deux remarques :

– la première est que l'étude SUSTAIN-6 n'était pas *stricto sensu* une étude de grande ampleur d'évaluation de la sécurité CV du sémaglutide, il s'agissait d'une étude de pré-enregistrement avec une marge de non-infériorité préétablie à 1,80 (et non à 1,30 comme il est demandé pour les études d'évaluation de sécurité CV) ;  
– la seconde est que, dans l'étude HARMONY, les résultats concernant les infarctus du myocarde et les AVC prennent en compte tous les événements, fatals ou non, alors que dans les autres essais les résultats ne comptabilisent que les infarctus du myocarde et les AVC non fatals.

#### ● Commentaires

>>> **Un élément remarquable de cette étude** est que le bénéfice clinique, qui s'exprime par la réduction des événements athérotrombotiques, apparaît rapidement, en 1,5 an, alors qu'il avait été envisagé qu'il fallait au moins une décennie pour obtenir un bénéfice CV dans la prise en charge du diabète par une stratégie de baisse de la glycémie. La baisse de la glycémie a été relativement modique dans cette étude, mais dans la limite supérieure de la fourchette des baisses d'HbA1c des autres essais de

ce type : fourchette moyenne de 0,3 à 0,5 point de différence d'HbA1c, fourchette large de 0,2 à 0,6 point et, dans HARMONY, différence d'HbA1c entre les groupes de 0,63 point à 8 mois et de 0,52 point à 16 mois.

>>> **Un deuxième élément remarquable de cette étude** est que, contrairement à ce qui avait été constaté dans les autres essais évaluant des AR-GLP-1, il n'a pas été mis en évidence de diminution du poids et/ou de la pression artérielle systolique (PAS) sous albiglutide par rapport au placebo. Cet élément est très important car, dès lors que l'étude démontre que la molécule apporte un bénéfice clinique et que ces deux paramètres ne sont pas différents entre les groupes, un effet clinique médié par le poids ou la PAS peut être exclu. L'effet clinique de l'albiglutide, et par là-même des AR-GLP-1, est-il médié par la baisse de la glycémie ou par un mécanisme spécifique indépendant de la baisse de la glycémie ?

>>> **Un troisième élément est aussi à remarquer** : en 2017, le laboratoire développant la molécule a pris la décision de ne plus la commercialiser dans les pays où elle était disponible tout en poursuivant l'étude HARMONY. La raison invoquée a été d'ordre économique, la molécule n'ayant pas satisfait aux retours sur investissements envisagés.

Essais	ELIXA	LEADER	SUSTAIN-6	EXSCEL	HARMONY
Molécules	Lixisénatide	Liraglutide	Sémaglutide (marge NI:1,8)	Exénatide	Albiglutide
Décès CV, IDM, AVC	1,02 0,89-1,17	<b>0,87</b> <b>0,78-0,97</b>	<b>0,74</b> <b>0,58-0,95</b>	0,91 0,83-1,00	<b>0,78</b> <b>(0,68-0,90)</b>
Décès CV	0,98 0,78-1,22	<b>0,78</b> <b>0,66-0,93</b>	0,98 0,65-1,48	0,88 0,76-1,02	0,93 (0,73-1,19)
IDM non fatals	1,03 0,87-1,22	0,88 0,75-1,03	0,74 0,51-1,08	(+ fatals) 0,97 0,85-1,10	<b>0,75 (0,61-0,90)</b> (IDM fatals ou non)
AVC non fatals	1,12 0,74-1,99	0,89 0,72-1,11	<b>0,61</b> <b>0,38-0,99</b>	(+ fatal) 0,85 0,70-1,03	0,86 (0,66-1,14) AVC fatals ou non
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	0,96 0,75-1,23	0,87 0,73-1,05	1,11 0,77-1,61	0,94 0,78-1,13	NP
Décès toutes causes	0,94 0,78-1,13	<b>0,85</b> <b>0,74-0,97</b>	1,05 0,74-1,50	<b>0,86</b> <b>0,77-0,97</b>	0,95 (0,79-1,16)

Tableau III : Résultats des essais thérapeutiques évaluant la sécurité CV des agonistes des récepteurs du GLP-1.

## L'année cardiologique

Le laboratoire va-t-il changer d'avis après les résultats de l'étude HARMONY ?

### 2. L'étude CARMELINA : évaluation d'un inhibiteur des DPP-4

Les principaux résultats de l'étude CARMELINA ont été présentés le 4 octobre 2018 lors des sessions scientifiques de l'EASD et publiés le 9 novembre 2018 dans le JAMA. Cette étude évaluait la sécurité CV de la linagliptine, un iDDP-4, par rapport au placebo chez 6 979 diabétiques de type 2 à haut risque CV et ayant pour 74 % d'entre eux une altération de la fonction rénale, 57 % des patients étaient en prévention CV secondaire. Dans cette étude, 43 % des patients avaient un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et 15,2 % un DFG inférieur à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Au terme d'un suivi médian de 2,2 ans et comparativement au placebo, l'étude a démontré la non-infériorité de la linagliptine concernant le critère primaire (décès CV, infarctus du myocarde et AVC), mais pas la supériorité (854 événements totalisés; HR: 1,02; IC 95 % : 0,89-1,17; p = 0,0002 pour la non-infériorité; p = 0,74 pour la supériorité). Il n'y a eu aucune différence significative entre la molécule et le placebo en matière de risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR: 0,90; IC 95 % :

0,74-1,08; p = 0,26) et d'événements rénaux (décès dû à l'insuffisance rénale, évolution vers l'insuffisance rénale terminale ou diminution de plus de 40 % du DFG par rapport à l'état de base: 9,4 % sous linagliptine et 8,8 % sous placebo; HR: 1,04; IC 95 % : 0,89-1,22; p = 0,62). La différence d'HbA1c a été en moyenne de 0,36 point entre les groupes comparés durant l'étude.

Cette étude peut donc être interprétée de deux façons : lorsqu'elle est utilisée dans le traitement du diabète de type 2, la linagliptine n'augmente pas le risque d'événements CV majeurs, ou bien la linagliptine ne réduit pas le risque d'événements CV majeurs. En d'autres termes, elle peut être utilisée avec une sécurité suffisante ou quelle est son utilité clinique dans le traitement du diabète de type 2 ?

Son apport majeur est toutefois d'avoir inclus des patients, ayant dans près de la moitié des cas une insuffisance rénale chronique modérée à sévère, et d'avoir montré la sécurité d'emploi de la linagliptine chez ces patients. Par ailleurs, cette population particulière est celle dont le risque CV est le plus élevé parmi les patients enrôlés dans des essais d'évaluation des hypoglycémiant : taux d'événements du critère primaire de 5,63 % par an et mortalité CV de 3,4 % par an dans le groupe placebo.

Dernier élément, elle suggère la possibilité de certains effets indésirables sérieux de la molécule. Elle n'avait cependant pas la puissance permettant d'évaluer l'imputabilité du traitement dans leur survenue, ce qui justifiera des analyses de larges cohortes post-commercialisation. Dans le groupe traité par rapport au groupe placebo, il y a eu ainsi 7 pemphigoides bulleuses vs 0, 9 pancréatites vs 5 et 11 cancers pancréatiques vs 4.

### 3. L'étude DECLARE : évaluation d'une gliflozine

L'étude DECLARE est la troisième étude évaluant contre placebo la sécurité CV d'une gliflozine. Ses résultats ont été présentés le 10 novembre 2018, lors des sessions scientifiques de l'*American Heart Association* concomitamment à leur publication dans le *New England Journal of Medicine*.

Le **tableau IV** présente les caractéristiques de base des patients enrôlés dans cette étude comparativement à celles des patients enrôlés dans les autres études évaluant contre placebo la sécurité CV d'une gliflozine. Il permet de remarquer deux éléments : DECLARE est l'étude qui a enrôlé le plus grand nombre de patients (presque 2 fois plus de patients en moyenne que chacune des 3 autres études) et c'est l'étude qui a eu le taux le plus élevé de patients en pré-

Études	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS	DECLARE	VERTIS-CV
Molécules	Empagliflozine	Canagliflozine	Dapagliflozine	Ertugliflozine
N	7 034	10 142	17 160	8 238
Âge moyen (ans)	63,1	63,3	63,8	64,4
Hommes	72 %	64,2 %	62,6 %	70 %
HbA1c initiale	8,1 %	8,2 %	8,3 %	8,3 %
Débit de filtration glomérulaire (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	74	76,5	86,1	76
Maladie CV	> 99 %	65,6 %	40,6 %	> 99 %
Infarctus du myocarde	47 %	29,2 %	20,9 %	47,9 %
AVC	23 %	12,8 %	6,5 %	21 %
Artérite des membres inférieurs	21 %	20,8 %	6,0 %	23,1 %
Antécédents d'insuffisance cardiaque	10,1 %	14,4 %	9,9 %	23,1 %

Tableau IV : Caractéristiques de base des patients enrôlés dans les études de sécurité CV évaluant contre placebo des gliflozines.

vention CV primaire (soit près de 60 % des patients) alors qu'une autre étude en avait enrôlé 35 % et les deux autres pratiquement 100 %.

Une des caractéristiques importantes de l'étude DECLARE est d'avoir 2 critères primaires d'évaluation : le premier critère comprend les décès CV, les infarctus du myocarde et les AVC non fatals et le second critère comprend les décès CV et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque. De ce fait, les modalités statistiques de cette étude de non-infériorité ont dû être adaptées pour pouvoir passer à l'évaluation de la supériorité pour chacun des deux critères évalués. Les principes choisis ont été de diminuer la valeur de p des analyses sur le premier critère (d'abord à 0,0231 puisque 2 critères primaires sont évalués, puis ensuite à 0,0115 pour analyser le second critère sous réserve d'une puissance maintenue) afin de garantir la puissance des résultats analysés sur le second critère et donc, si cela peut être le cas, d'affirmer la supériorité pour le second critère primaire, sans que celle-ci soit obligatoirement affirmée sur le premier critère.

Cet élément traduit ainsi une évolution majeure parmi les études de non-infériorité demandées par la FDA et par consé-

quent dans l'évaluation des molécules proposées dans le traitement du diabète de type 2 : l'orientation des évaluations se fait tout à la fois sur la sécurité CV de ces molécules et sur la volonté de démontrer qu'elles apportent des bénéfices cliniques spécifiques.

Les investigateurs de l'étude DECLARE ont enrôlé 17 610 patients dont 10 186 (59,4 %) étaient en prévention CV primaire. Le suivi moyen a été de 4,2 ans. Durant l'étude, sous dapagliflozine et par rapport au placebo, le taux d'HbA1c a été en moyenne inférieur de 0,42 point, le poids inférieur de 1,8 kg et la PAS inférieure de 2,7 mmHg.

Les résultats concernant les 2 critères primaires sont les suivants (**fig. 3**) :

- les taux d'événements du premier critère primaire (décès CV, infarctus du myocarde et AVC) ont été de 8,8 % dans le groupe sous dapagliflozine et de 9,4 % dans le groupe sous placebo (HR : 0,93 ; IC 95 % : 0,84-1,03 ;  $p = 0,17$ ) validant la non-infériorité ( $p < 0,001$ ) mais pas la supériorité du traitement sur ce critère ;
- les taux d'événements du deuxième critère primaire (décès CV et hospitalisation pour insuffisance cardiaque) ont été de 4,9 % dans le groupe de patients sous dapagliflozine et de 5,6 % dans

le groupe de patients sous placebo (HR : 0,83 ; IC 95 % : 0,73-0,95 ;  $p = 0,005$ ) validant tout à la fois la non-infériorité du traitement sur ce critère et sa supériorité. Ce résultat est essentiellement dû à une réduction ample et significative du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR : 0,73 ; IC 95 % : 0,61-0,88), sans effet significatif sur le risque de décès CV (HR : 0,98 ; IC 95 % : 0,82-1,17).

L'analyse en sous-groupe a montré que les effets sur les critères primaires sont homogènes que les patients inclus soient en prévention CV secondaire ou primaire :

- pour le premier critère primaire : HR : 0,90 (IC 95 % : 0,79-1,20) en prévention secondaire et 1,01 (IC 95 % : 0,86-1,20) en prévention primaire ( $p = 0,25$  pour l'interaction) ;
- pour le second critère primaire : HR : 0,83 (IC 95 % : 0,71-0,98) en prévention secondaire et 0,84 (IC 95 % : 0,67-1,04) en prévention primaire ( $p = 0,99$  pour l'interaction).

Sous traitement et par rapport au placebo :

- il y a eu une réduction significative des événements rénaux (incidence respective de 4,3 % et 5,6 % ; HR : 0,76 ; IC 95 % : 0,67-0,87) ;

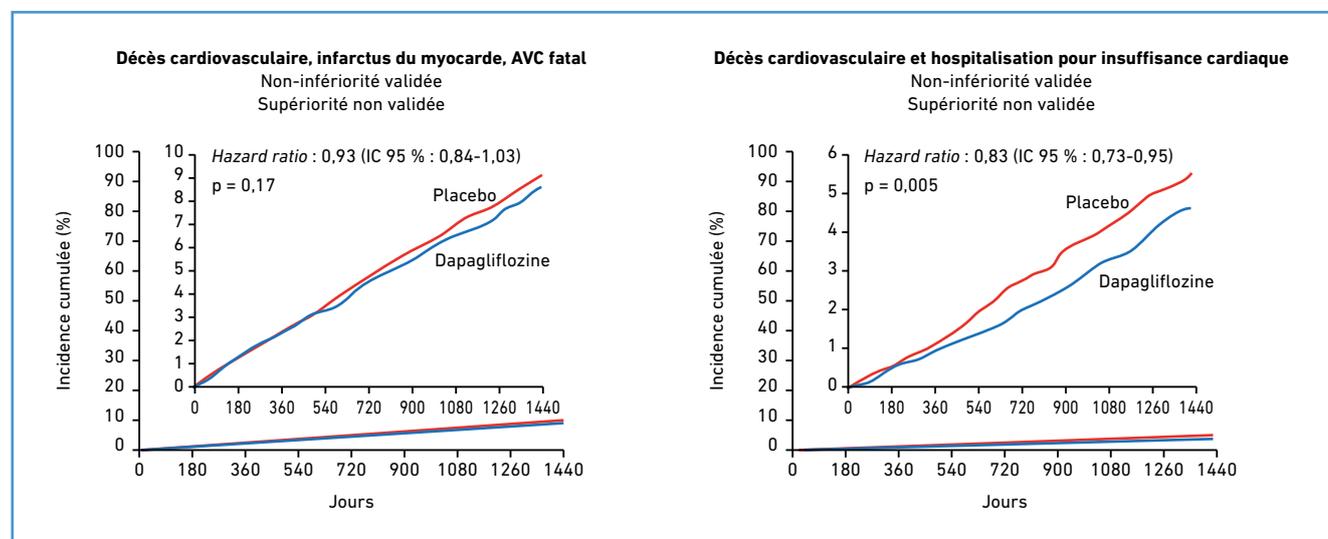


Fig. 3 : Étude DECLARE : résultats sur les 2 critères principaux.

## L'année cardiologique

– il n'y a pas eu de différence significative concernant la mortalité totale (incidences respectives de 6,2 et 6,6 % ; HR: 0,95 ; IC 95 % : 0,82-1,04) ;

– il y a eu significativement plus d'acidocétose mais avec un taux absolu faible (0,3 % vs 0,1 % ; p = 0,02 pour la différence) ;

– il y a eu significativement plus d'infections génitales conduisant à l'arrêt du traitement ou considérées comme événements indésirables sérieux (0,9 % vs 0,1 % ; p < 0,001 pour la différence).

Ce qui fait l'importance de l'étude DECLARE est qu'elle a permis d'enrôler plus de 10 000 patients diabétiques de type 2 en prévention CV primaire et, par là-même, de pouvoir démontrer que la dapaglifozine réduit de façon homogène le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque en prévention CV primaire et secondaire. Cet élément pourrait conduire à faire de cette molécule un traitement à utiliser de façon préférentielle en prévention CV primaire dans le diabète de type 2.

### En pratique

Au terme de plusieurs essais thérapeutiques contrôlés ayant évalué diverses molécules diminuant l'hyperglycémie chez les diabétiques de type 2, et alors que les diminutions d'HbA1c étaient proches dans ces essais, il a été mis en évidence des résultats très dispa-

rates concernant l'effet clinique des molécules : certaines sont globalement bénéfiques, d'autres sont neutres et, enfin, certaines augmentent le risque de certains événements CV majeurs, tels le risque d'insuffisance cardiaque ou le risque d'amputation des membres inférieurs.

Les données acquises de la science permettent en 2018 une conclusion provisoire mais justifiée : dans le traitement du diabète de type 2 par des molécules agissant, entre autres, sur la glycémie, il n'y a tout à la fois **pas "d'effet groupe thérapeutique"** (à baisse similaire de glycémie, la résultante d'effet clinique d'une molécule peut être très différente de celle d'une autre) **et pas "d'effet classe"** (dans chaque classe il a été mis en évidence des divergences de résultats entre les molécules).

Cela est parfaitement illustré par le paradoxe de l'évaluation des molécules agissant sur la voie des incrétones. Dans cette voie, il est actuellement possible d'agir de deux façons :

– la première, en inhibant l'enzyme qui dégrade le GLP-1, c'est-à-dire en inhibant la DPP-4, ce qui augmente la durée de vie et d'action du GLP-1 endogène ;

– et la seconde, en apportant par injection du GLP-1 exogène. Dans les deux cas, l'effet clinique attendu est celui résultant d'une potentialisation de l'action du GLP-1. Or, en utilisant des inhibiteurs des DPP-4, il n'y a aucun effet clinique CV

favorable et même, avec une des molécules inhibant la DPP-4, il y a une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque. De plus, en utilisant certains agonistes des récepteurs au GLP-1 exogènes, il y a un bénéfice clinique majeur (traduit notamment par une diminution de la mortalité totale avec le liraglutide) et relativement précoce (36 mois de suivi moyen dans l'étude LEADER et 18 mois de suivi moyen dans HARMONY).

Ces différences de résultats et/ou paradoxes n'ont pas encore d'explications claires en 2018. Dès lors, on comprend que le traitement du diabète de type 2 est aujourd'hui beaucoup moins une affaire de seuils et de cibles glycémiques (d'où les divergences quasi obligatoires entre les cibles proposées dans les recommandations) qu'une affaire de molécules à utiliser en priorité ou à éviter parmi celles ayant, entre autres, comme effet de diminuer la glycémie (d'où une approche de plus en plus concordante dans la stratégie d'utilisation des molécules hypoglycémiantes dans les recommandations).

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

## L'année cardiologique

# Quoi de neuf dans les valvulopathies ?

L'année 2018 est une période de transition entre l'arrivée du TAVI dans le risque intermédiaire l'année dernière et l'attente des premiers résultats dans le risque faible l'année prochaine. Une réflexion commence à s'installer pour définir l'organisation des centres et les modalités de prise en charge du rétrécissement aortique sévère lorsque son traitement par défaut ne sera plus chirurgical mais percutané, si cette hypothèse se confirme. L'événement dominant de cette fin d'année reste le débat sur le rôle du MitraClip dans le traitement de l'insuffisance mitrale secondaire, avec la publication des résultats (apparemment) contradictoires des études MITRA-FR et COAPT.

### La valve aortique

#### 1. L'évolution du TAVI en France

En recueillant les données du PMSI, les auteurs de cet article publié dans le JACC [1] ont analysé tous les remplacements valvulaires aortiques réalisés en France entre 2007 et 2015, ainsi que les évolutions dans le temps et l'impact de l'adoption du TAVI. Un total de 131 251 interventions a été réalisé : 109 317 (83 %) remplacements valvulaires aortiques (RVA) chirurgicaux et 21 934 (17 %) TAVI. L'ensemble des interventions a augmenté linéairement, passant d'environ 11 000 à 19 000 par an. Cette augmentation a principalement été



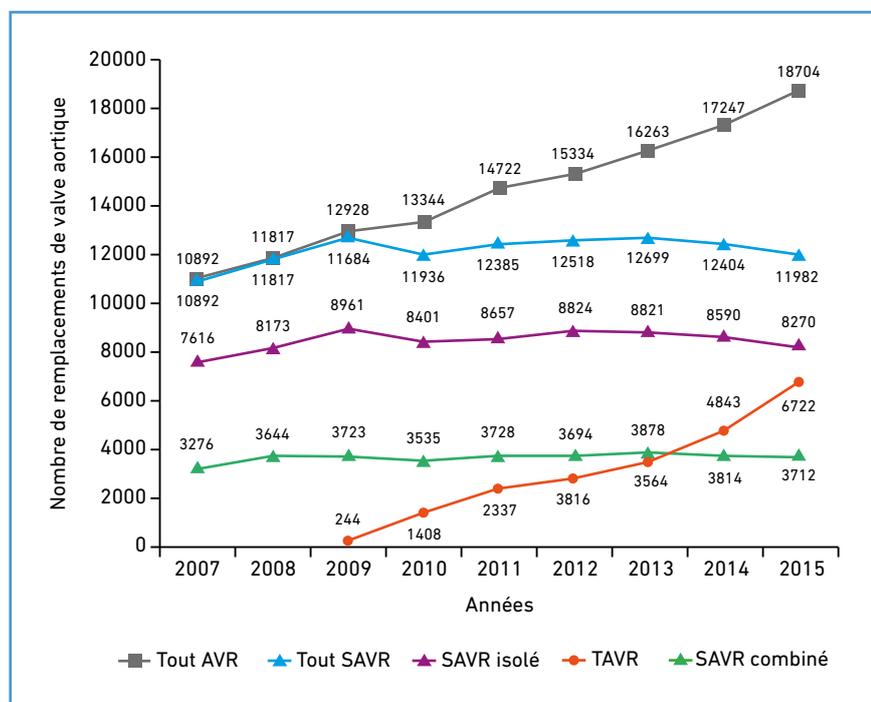
**D. HIBERT**

Département de Cardiologie, CH Bichat-Claude Bernard, PARIS.

expliquée par celle du TAVI, passant de 250 à près de 7 000 par an, alors que le nombre des RVA est resté stable, passant de 11 000 à 12 000 par an (**fig. 1**).

Parallèlement à la diminution du score de risque de Charlson, les taux de mortalité du RVA et du TAVI ont substantiellement diminué. Le nombre des TAVI a augmenté dans toutes les tranches d'âge (< 75, 75-79, 80-85 et ≥ 85 ans), mais a dépassé celui des RVA dans les 2 tranches les plus élevées. Bien que la mortalité ait diminué pour les RVA isolés et les TAVI, la tendance a été plus forte pour les TAVI que pour les RVA dans les 3 tranches d'âge les plus élevées : au-delà de 75 ans, la mortalité du TAVI tend à être inférieure à celle du RVA, malgré un profil de risque plus sévère des patients.

Les auteurs concluent que ces résultats devraient avoir des implications majeures dans la pratique clinique quotidienne, mais aussi à l'échelon des tutelles pour la définition des politiques de santé. Depuis 2015, les progrès technologiques se sont poursuivis, avec l'apparition des prothèses percutanées de nouvelle génération et l'amélioration continue des résultats du TAVI. Sans pouvoir le prouver formellement, on peut donc raisonnablement penser que cette tendance se poursuit et qu'en 2018



**Fig. 1 :** Évolution du nombre des remplacements valvulaires aortiques en France de 2007 à 2015 (d'après [1]).

## L'année cardiologique

le TAVI fait mieux que le RVA au-delà de 75 ans, quel que soit par ailleurs le profil de risque, en tout cas à court terme.

### 2. Le TAVI dans le risque faible

Dans l'attente des premiers résultats des 2 grands essais randomisés TAVI vs chirurgie chez les patients à faible risque, la FDA a autorisé la réalisation d'une étude prospective multicentrique dans cette population [2]. 200 patients à faible risque ont été traités par TAVI dans 11 centres aux États-Unis et comparés à une population contrôle traitée chirurgicalement dans les mêmes institutions. À 30 jours, la mortalité toutes causes était de 0 dans le groupe TAVI et de 1,7 % dans le groupe chirurgie. Le taux d'AVC était de 0 dans le groupe TAVI et de 0,6 % dans le groupe chirurgie. Les taux d'implantation de pacemaker étaient identiques dans les 2 groupes (TAVI: 5,0 % ; chirurgie: 4,5 %). Les taux de nouveaux accès de fibrillation atriale (3 %) et la durée d'hospitalisation ( $2 \pm 1,1$  jours) étaient faibles dans le groupe TAVI. Dans ce dernier, 1 patient (0,5 %) avait une fuite périprothétique > grade 2 à 30 jours. Des images de thrombose infraclinique des feuillets ont été observées chez 14 % des patients. **Cette étude apporte un nouvel argument en faveur de l'extension des indications du TAVI chez les patients à faible risque, puisqu'il permet d'excellents résultats sans mortalité ni AVC et une très courte durée d'hospitalisation.**

### 3. L'anticoagulation après TAVI

Les modalités optimales du traitement antithrombotique après TAVI et leur impact pronostique restent mal définis. À partir des données du registre France-TAVI, cette étude a eu pour objectif d'identifier les facteurs pronostiques indépendants de mortalité à long terme et de dysfonction précoce de bioprothèse, définie par une augmentation de gradient  $\geq 10$  mmHg ou un nouveau gradient  $\geq 20$  mmHg [3]. Sur 12 804 patients inclus dans le registre entre janvier 2013

et décembre 2015, 11 469 étaient vivants à la sortie avec un traitement antithrombotique identifié. Parmi eux, 2 555 ont eu au moins 2 évaluations échocardiographiques et étaient éligibles pour l'analyse de la dysfonction de prothèse. Un tiers des patients avait un antécédent de fibrillation atriale et la même proportion recevait un traitement anticoagulant oral à la sortie (n = 3 836).

Ni l'aspirine ni le clopidogrel n'étaient indépendamment associés à la mortalité. Les paramètres indépendants les plus fortement corrélés à la mortalité étaient le sexe masculin, la fibrillation atriale et l'insuffisance rénale chronique. L'anticoagulation à la sortie et l'approche non fémorale étaient protectrices vis-à-vis du risque de dysfonction prothétique. À l'opposé, l'insuffisance rénale chronique et une taille de prothèse  $\leq 23$  mm étaient associées à un risque accru de dysfonction prothétique. L'anticoagulation après TAVI n'a donc pas des conséquences univoques : elle permet logiquement de diminuer le risque de dysfonction précoce de prothèse, dont le mécanisme est majoritairement thrombotique, mais elle reste associée à une mortalité accrue, indépendamment de la présence d'une fibrillation atriale, malgré la forte corrélation entre ces 2 facteurs.

**Ce papier soulève donc de fortes réserves concernant la sécurité du traitement anticoagulant après TAVI.** Ces réserves ont également été mises en lumière cet été par l'arrêt prématuré de l'étude GALILEO. Cette étude comparait le rivaroxaban au traitement de référence (aspirine + clopidogrel) au décours d'un TAVI non compliqué. Cet arrêt décidé par le DSMB de l'étude a fait suite à une analyse intermédiaire montrant des résultats défavorables dans le groupe rivaroxaban par rapport au groupe contrôle, avec une mortalité toutes causes et des taux de complications thromboemboliques et hémorragiques plus élevés. Les patients sous rivaroxaban ont été priés de l'arrêter et de le remplacer par de l'aspirine, en l'absence d'indication à un traite-

ment anticoagulant au long cours. Cet arrêt est une déception pour la classe des anticoagulants oraux directs qui semblaient être une piste intéressante en post-TAVI. Néanmoins, il ne préjuge pas des résultats des 2 autres études portant sur le même sujet encore en cours : ATLANTIS (apixaban vs traitement standard) et ENVISAGE-AF (edoxaban vs antivitamines K chez les patients en fibrillation atriale).

### 4. Quelles évolutions pour les centres TAVI ?

Avec l'augmentation considérable du nombre des TAVI et l'extension des indications à des populations plus jeunes et à plus faible risque, les centres TAVI doivent répondre à de nouveaux impératifs et se donner de nouveaux moyens. Une revue parue dans *EuroIntervention* aborde les 3 principaux aspects de cette évolution [4] :

#### >>> Les nouveaux défis des *Heart Teams*

Initialement dévolu à décider de l'orientation percutanée ou chirurgicale des patients, leur rôle sera surtout dans l'avenir d'individualiser au maximum le parcours de soins en fonction du profil de risque des candidats au TAVI. Un nombre croissant d'entre eux devra bénéficier d'un parcours rapide permettant une sortie précoce, soulevant entre autres la question des troubles de conduction et de la nécessité d'une meilleure prévention chez les patients les plus jeunes et à plus faible risque. Dans cette population, la présence d'une coronaropathie concomitante nécessitera une évaluation plus approfondie avec des décisions souvent difficiles, au cas par cas, en attendant les résultats de la seule étude randomisée en cours sur ce sujet : l'étude ACTIVATION. Enfin, un dernier objectif essentiel des *Heart Teams* devra être de mieux détecter les patients trop fragiles, afin d'éviter les interventions futiles, encore beaucoup trop nombreuses dans la pratique actuelle.

### >>> La chirurgie cardiaque *intra-muros*

Avec la banalisation et la simplification des procédures, et à l'instar de l'histoire de l'angioplastie coronaire, la question de la nécessité de la chirurgie cardiaque *intra-muros* se pose de façon récurrente. Le grand registre euRECS, récemment publié [5], portant sur près de 28 000 patients, montre que la nécessité d'un recours à la chirurgie en urgence est de 0,76 %, avec une mortalité de 35 % à 72 heures, de 46 % à la sortie de l'hôpital et de 78 % à 1 an. Cette étude montre que les complications menaçant le pronostic vital au cours du TAVI sont imprévisibles et brutales et que le succès de l'intervention de sauvetage est étroitement corrélé à la rapidité et à l'expérience du chirurgien cardiaque. Au moment où ses indications s'étendent aux populations à plus faible risque, souhaitons-nous voir s'installer un TAVI à 2 vitesses, certains patients bénéficiant de soins réalisés dans des centres experts avec tous les recours nécessaires, et d'autres pas ? La réponse est non !

### >>> La personnalisation des procédures et l'imagerie multimodalité intégrée

Dans le même esprit, les progrès des techniques d'imagerie participeront à une prise en charge spécifique à chaque patient particulier, portant sur le choix de la prothèse la plus adaptée, l'évaluation d'un risque ponctuel et sa prévention... Ces techniques sont coûteuses, très évolutives, nécessitent des compétences très pointues pour les utiliser et les faire progresser. Là encore, tout plaide pour la réunion de ces ressources dans des centres experts ayant la logistique et les moyens médicaux pour les utiliser de façon optimale.

### 5. Performances valvulaires, durabilité : les définitions européennes

Une autre revue importante publiée dans *EuroIntervention* a présenté la mise à jour des définitions des différents types de défaillance des prothèses valvulaires

percutanées, ainsi que leur prise en charge [6]. Le récent consensus EAPCI/ESC/EACTS a proposé le terme de **dysfonction de bioprothèse valvulaire** (*bioprosthetic valve dysfunction, BVD*) pour la description globale de tout défaut de performance d'une bioprothèse, en général manifesté par une sténose ou une régurgitation. Ce terme inclut 4 modes de dysfonction :

- la détérioration valvulaire structurelle (*structural valve deterioration, SVD*) : toute modification intrinsèque permanente de la valve (fibrose, calcification, déchirure) conduisant à une dysfonction. Le **tableau I** décrit les 2 types de détérioration valvulaire structurelle : morphologique et hémodynamique ;
- la détérioration valvulaire non structurelle : toute anomalie extrinsèque de la valve (fuite périprothétique, *mismatch* patient/prothèse, malposition, embolisation tardive...) conduisant à une dysfonction ;
- la thrombose : thrombus développé sur toute partie de la prothèse conduisant à une dysfonction ;
- l'endocardite : infection de toute partie de la prothèse.

Le consensus européen introduit par ailleurs le terme de **défaillance de bioprothèse valvulaire** (*bioprosthetic valve failure, BVF*), qui intègre la SVD sévère en tant qu'entité étiologique avec ses

conséquences cliniques. Fait important, la BVF peut être la conséquence d'une SVD mais aussi des autres causes de BVD (détérioration valvulaire non structurale, thrombose, endocardite). La BVF inclut les situations suivantes :

- tout décès probablement en rapport avec une BVD (confirmé à l'autopsie ou par le diagnostic clinique de BVD avant le décès) ;
- une réintervention (TAVI *valve-in-valve*, fermeture d'une fuite périprothétique ou chirurgie) ;
- une SVD hémodynamique sévère. La BVF peut être plus précisément caractérisée comme certaine (autopsie, réintervention, SVD hémodynamique sévère) ou probable (décès en rapport avec la prothèse sans autopsie), et précoce ( $\leq 30$  jours) ou tardive ( $> 30$  jours) après l'implantation valvulaire.

Utilisant ces définitions, l'équipe de Rouen a étudié la durabilité des prothèses aortiques percutanées déployées par ballon chez 378 patients implantés entre 2002 et 2012 [7]. L'âge moyen de ces patients était de  $83 \pm 7$  ans et leur EuroSCORE logistique de  $23 \pm 13$  %. La mortalité à 30 jours était de 13 %. Neuf patients ont eu une SVD, dont 2 formes sévères, et 2 patients ont eu une BVF tardive certaine. L'incidence des SVD et BVF à 8 ans était respectivement de 3,2 % et 0,58 %. Ces résultats sont limi-

#### Détérioration structurelle (SVD) morphologique

En cas d'autopsie, le diagnostic de SVD morphologique doit être confirmé ou écarté par les constatations pathologiques. Les lésions suivantes la définissent : atteinte de l'intégrité des feuillets (torsion ou prolapsus entraînant une régurgitation), de leur structure (épaississement anormal et/ou calcification entraînant sténose ou régurgitation), de leur fonction (diminution de mobilité responsable de sténose ou régurgitation centrale), et de la monture (fracture ou dysfonction).

#### Détérioration structurelle (SVD) hémodynamique

##### 1. SVD hémodynamique modérée

- a) Gradient moyen  $\geq 20$  et  $< 40$  mmHg **et/ou** augmentation  $\geq 10$  et  $< 20$  mmHg par rapport à sa valeur de base, **et/ou**
- b) Régurgitation intraprothétique récente modérée ou aggravée ( $> 1/4$ )

##### 2. SVD hémodynamique sévère

- a) Gradient moyen  $\geq 40$  mmHg **et/ou** augmentation  $\geq 20$  mmHg par rapport à sa valeur de base, **et/ou**
- b) Régurgitation intraprothétique récente sévère ou aggravée ( $> 2/4$ )

**Tableau I :** Types de détérioration valvulaire structurelle définis par le consensus européen.

## L'année cardiologique

tés par la faible survie à long terme de ces patients âgés et à très haut risque, mais ils ne montrent aucun signal d'alarme quant à la durabilité des prothèses aortiques percutanées déployées par ballon. L'utilisation de ces définitions sera indispensable pour évaluer prospectivement leur durabilité à long terme chez les patients plus jeunes et à plus faible risque et les comparer aux bioprothèses chirurgicales.

### 6. TAVI *valve-in-valve* : l'anticipation !

Le TAVI "*valve-in-valve*" est maintenant entré dans la pratique courante pour le traitement des bioprothèses chirurgicales dégénérées et évite aux patients âgés et à haut risque une chirurgie redox lourde. Cette possibilité conduit à proposer des bioprothèses à des patients de plus en plus jeunes. Cependant, les conditions techniques et les résultats du TAVI *valve-in-valve* dépendent étroitement du type de bioprothèse chirurgicale en cause. Certaines sont peu radio-opaques et difficiles à visualiser, d'autres exposent à un risque d'obstruction coronaire, celles de petite taille à des résultats hémodynamiques imparfaits.

C'est la raison pour laquelle les 2 sociétés les plus impliquées dans le TAVI, Edwards Lifesciences et Medtronic Inc., ont développé et mis sur le marché des bioprothèses chirurgicales spécifiquement conçues pour permettre un futur *valve-in-valve* : INSPIRIS RESILIA pour Edwards Lifesciences et AVALUS pour

Medtronic Inc. (**fig. 2**). Toutes deux sont des prothèses stentées entièrement radio-opaques, avec des feuillets valvulaires courts et un anneau souple et extensible ayant une certaine capacité d'élargissement, contribuant à préserver une surface orificielle et une hémodynamique optimales. Ces avancées devraient dorénavant être prises en compte dans les discussions médico-chirurgicales portant sur le choix des bioprothèses à utiliser pour les remplacements valvulaires aortiques. La prothèse AVALUS est déjà commercialisée et remboursée, le processus est en cours pour la prothèse INSPIRIS RESILIA.

### ■ La valve mitrale

L'insuffisance mitrale (IM) est la valvulopathie la plus répandue dans le monde; elle est associée à un mauvais pronostic, mais elle reste pourtant mal appréhendée dans la pratique courante.

#### 1. Le registre de la Mayo Clinic

Ce registre a porté sur toutes les IM diagnostiquées dans le comté d'Olmsted dans le Minnesota sur une période de 10 ans [8]. Les caractéristiques cliniques des patients, leur mortalité, l'incidence de l'insuffisance cardiaque et les résultats de la chirurgie cardiaque ont été analysés. De 2000 à 2010, 1 294 patients (âge médian de 77 ans) ont été diagnostiqués porteurs d'une IM moyenne à sévère par échodoppler, soit une préva-

lence de 0,46 %. Une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) < 50 % était fréquente (42 %). La mortalité post-diagnostic était principalement de cause cardiovasculaire (51 %) et supérieure à celle attendue pour les résidents du comté de mêmes sexe et âge (RR : 2,23 ;  $p < 0,0001$ ). Cette surmortalité a concerné tous les sous-groupes de patients, que la FEVG soit > ou < 50 % et que l'IM soit primaire ou secondaire. Même les patients sans comorbidités et avec des profils favorables (FEVG > 50 %, IM primaire) ont subi cette surmortalité. L'insuffisance cardiaque était fréquente (64 % 5 ans après le diagnostic), même chez les patients ayant une FEVG > 50 % (49 %) et chez ceux ayant une IM primaire (48 %). Une chirurgie mitrale n'était finalement réalisée que chez 15 % des patients, principalement réparatrice (75 %). La chirurgie était effectuée chez 5 % des patients ayant une FEVG < 50 % et chez 22 % de ceux ayant une FEVG  $\geq$  50 %, chez 5 % des patients ayant une IM secondaire et chez 29 % de ceux ayant une IM primaire.

L'IM est donc une affection fréquente, associée à une surmortalité et à la survenue d'insuffisance cardiaque dans tous les sous-groupes de patients, y compris ceux ayant des caractéristiques favorables. Malgré cela, seule une minorité de ces patients est opérée, bien que cette communauté puisse bénéficier de tous les moyens diagnostiques et thérapeutiques existants. Ces résultats suggèrent qu'à une échelle plus large de la population l'insuffisance de soins reste majeure dans ce domaine.

#### 2. L'application des recommandations en Europe

Une étude intéressante a évalué la connaissance et l'application des recommandations de la Société Européenne de Cardiologie dans la prise en charge de l'IM [9]. Après une phase qualitative réalisée par interviews, une étude en ligne a été réalisée sur la base de 3 scénarios (IM primaire sévère asymptomatique, IM primaire sévère symptomatique chez



**Fig. 2 :** Bioprothèses chirurgicales spécifiquement conçues dans l'optique d'un futur TAVI *valve-in-valve*. **Gauche :** prothèse AVALUS (Medtronic Inc.); **droite :** prothèse INSPIRIS RESILIA (Edwards Lifesciences).

un sujet âgé et IM secondaire sévère) chez 115 médecins généralistes et 439 cardiologues ou chirurgiens cardiaques de 7 pays européens.

Certains résultats sont très surprenants. L'auscultation cardiaque systématique n'a été faite que par 54 % des cliniciens chez le patient asymptomatique ! Les cardiologues ont correctement interprété le mécanisme et la quantification échographique de l'IM primaire ( $\geq 75$  %), mais seuls 44 % ont fait le diagnostic d'IM secondaire sévère. Dans l'IM primaire sévère asymptomatique avec une indication chirurgicale, 27 % des médecins généralistes n'ont pas adressé le patient au cardiologue et le traitement médical a été utilisé par excès par 19 % des cardiologues. Chez le patient âgé ayant une IM primaire sévère symptomatique, 72 % des cardiologues ont envisagé une intervention mitrale (réparation bord-à-bord percutanée dans 72 % des cas). Dans l'IM secondaire sévère symptomatique, l'optimisation du traitement médical n'a été proposée que par 51 % des médecins généralistes et 33 % des cardiologues, alors que la chirurgie a été envisagée dans 30 % des cas et la réparation bord-à-bord percutanée dans 64 % des cas.

En conclusion, l'absence d'auscultation cardiaque systématique par les médecins généralistes nuit à la détection précoce de l'IM. Le traitement médical est trop utilisé dans l'IM primaire et pas assez dans l'IM secondaire. Les indications des interventions sont appropriées pour la majorité des patients ayant une IM primaire mais trop fréquentes dans l'IM secondaire. Cette étude permet de définir précisément les objectifs des futurs programmes européens d'éducation dans le domaine de l'IM.

### 3. Les études MITRA-FR et COAPT : la contradiction ?

Cette fin d'année a été marquée par les résultats surprenants, et en apparence diamétralement opposés, de ces 2 études randomisées française et américaine visant

à comparer le MitraClip au traitement médical optimal dans la prise en charge de l'IM secondaire chez les patients en insuffisance cardiaque [10, 11].

La **tableau II** résume les principales caractéristiques cliniques de base des patients inclus dans ces études. Globalement, les deux populations semblent très voisines en termes de démographie, profil de risque, classe fonctionnelle, fonction ventriculaire gauche. Les principales différences patentes résident dans la quantification du volume de l'IM par l'estimation de la surface de l'orifice régurgitant, plus volumineux dans COAPT que dans MITRA-FR, et dans le dosage des marqueurs sériques de l'insuffisance cardiaque, plus élevés dans COAPT que dans MITRA-FR. Le taux de complications périprocédurales est de 14,6 % dans le groupe MitraClip de MITRA-FR,

contre seulement 3,4 % dans COAPT. Une réduction du volume de l'IM à un grade  $\leq 2+$  est obtenue chez 113 patients (92 %) traités par MitraClip dans MITRA-FR, mais au moins 48 d'entre eux ont une récurrence d'IM  $> 2+$  à 1 an, alors que dans COAPT 95 % des patients gardent une IM  $\leq 2+$  à 1 an. À 1 an, le taux de réhospitalisations pour insuffisance cardiaque chez les patients du groupe MitraClip est de 49 % dans MITRA-FR contre seulement 36 % dans COAPT alors que, chez les patients du groupe médical, il est de 47 % dans MITRA-FR et de 68 % dans COAPT. La mortalité toutes causes à 1 an des patients traités par MitraClip est de 24 % dans MITRA-FR et de 19 % dans COAPT ; chez les patients traités médicalement, elle est identique dans les 2 études (22 % dans MITRA-FR, 23 % dans COAPT). Dans COAPT, à 2 ans, la mortalité toutes causes est de 29 % dans le groupe MitraClip contre

	MitraClip	Traitement médical
Population		
M	N=152	N=152
C	N=302	N=312
Âge (ans)		
M	70	71
C	72	73
Sexe masculin (%)		
M	79	71
C	67	61
Profil de risque (%)		
M (ES 2)	6,6	5,9
C (STS)	7,8	8,5
NYHA III/IV (%)		
M	63	71
C	57	65
FEVG (%)		
M	33	33
C	31	31
SOR (mm <sup>2</sup> )		
M	31	31
C	41	40
NT-proBNP (ng/L)		
M	3407	3292
C	5174	5943
BNP (pg/mL)		
M	765	835
C	1015	1017

Tableau II : Principales caractéristiques cliniques de base des patients inclus dans MITRA-FR (M) et COAPT (C).

## L'année cardiologique

46 % dans le groupe médical. Les **figures 3 et 4** montrent les courbes de Kaplan Meier portant sur les principaux critères de jugement des 2 études.

En résumé, aucun bénéfice du MitraClip par rapport au traitement médical dans MITRA-FR, quel que soit le sous-groupe analysé; nette supériorité du MitraClip sur le traitement médical dans COAPT, tant sur l'insuffisance cardiaque que sur la mortalité. Comment expliquer ces résultats contradictoires ?

>>> Les populations étudiées sont-elles les mêmes? Apparemment, les minimales différences portant sur les caractéristiques de base des patients entre les 2 études, en particulier le volume plus important de l'IM dans COAPT, ne semblent pas le permettre. La mortalité identique des patients traités médicalement dans les 2 études tend à confirmer la bonne homogénéité des 2 populations. L'hypothèse d'une dysfonction VG plus sévère dans MITRA-FR a été avancée, mais les arguments objectifs à l'appui

de cette hypothèse ne sont pas clairs. On ne peut exclure des différences plus subtiles et mal captées par les paramètres présentés dans les résultats.

>>> La plus grande fréquence des complications du MitraClip et des récurrences d'IM observée dans MITRA-FR peut contribuer, mais en partie seulement, à cette discordance.

>>> Le résultat le plus étonnant est la très forte réduction absolue de mortalité: 17 % à 2 ans dans le groupe MitraClip de COAPT, contrastant avec l'absence de différence à 1 an dans MITRA-FR. Mais à 1 an, la différence de mortalité entre les 2 groupes de COAPT est moins marquée et la divergence des courbes avec le temps accentue la supériorité du MitraClip sur le traitement médical. Il sera intéressant d'analyser les résultats de MITRA-FR à 2 ans pour voir si un bénéfice du MitraClip apparaît avec le temps. Quoiqu'il en soit, il n'est pas possible de trouver aujourd'hui une explication claire aux résultats contradictoires de ces études et la question de la place du MitraClip dans le traitement de l'IM secondaire avec insuffisance cardiaque reste posée. Il faudra donc attendre les résultats de la troisième étude randomisée actuellement en cours, l'étude européenne RESHAPE-HF2, pour tenter

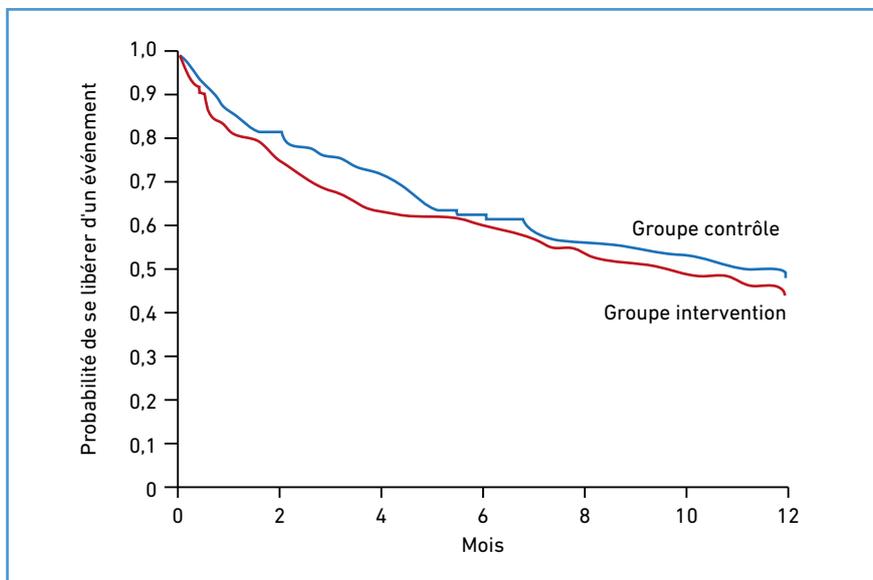


Fig. 3 : Étude MITRA-FR, courbe de Kaplan Meier. Survie à 1 an sans hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

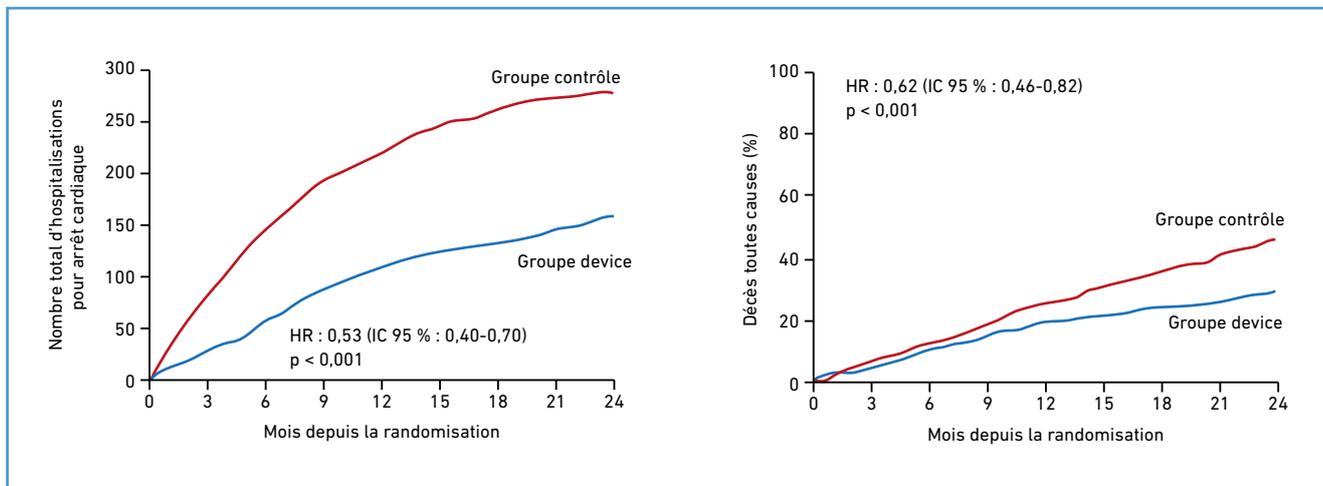


Fig. 4 : Étude COAPT, courbes de Kaplan Meier. **Gauche**: hospitalisations pour insuffisance cardiaque à 2 ans; **droite**: mortalité toutes causes à 2 ans.

d'avancer sans qu'on puisse être certain qu'elle apportera une réponse définitive. Cette dernière viendra probablement de la capacité à identifier, au sein de tous les patients ayant une IM secondaire et une insuffisance cardiaque, les "bons" candidats au MitraClip. Au risque d'être démenti ultérieurement, on peut raisonnablement penser que les patients ayant une IM volumineuse sans dysfonction ventriculaire gauche sévère devraient pouvoir bénéficier de l'intervention.

#### 4. Les nouvelles générations du MitraClip

Cette fin d'année devrait voir arriver 2 nouvelles générations du MitraClip (fig. 5). Le MitraClip NTR sera une simple évolution du MitraClip NT actuellement utilisé et permettra une réponse plus précise, prédictible et directe aux manipulations du cathéter. Le MitraClip XTR aura, par contre, des bras plus longs, avec une envergure de 22 mm contre 17 mm pour le NTR, ce qui permettra d'aborder des lésions plus complexes, en particulier des prolapsus plus volumineux. Ces avancées vont permettre de simplifier l'intervention et d'élargir le nombre de candidats techniquement éligibles à la réparation mitrale bord à bord.

#### 5. Le Cardioband : résultats à 1 an et état des lieux

Les résultats à 1 an de l'annuloplastie directe par Cardioband ont été rapportés chez 60 patients traités de 2013 à 2016 dans 11 centres européens [12]. Il y a eu 2 décès hospitaliers (non liés au dispositif), 1 AVC, 2 complications coronaires et 1 tamponnade. Un détachement d'ancre a été observé chez 10 patients (tous sauf 1 dans la première moitié de l'étude), résultant en une inefficacité du dispositif chez 5 patients et conduisant à une modification du matériel. Selon les critères MVARC, les succès techniques, du dispositif et procéduraux ont été respectivement de 97 %, 72 % et 68 %. À 1 an, les taux de survie globale, de survie sans réadmission pour insuffisance cardiaque et de survie sans réintervention ont été respectivement de 87 %, 66 % et 78 %. Parmi les 39 patients qui ont eu une échographie transthoracique à 1 an, 95 % avaient une IM moyenne ou de grade inférieur. Sur le plan fonctionnel, 79 % des patients étaient en classe I/II de la NYHA, la qualité de vie et la capacité d'effort étaient substantiellement améliorées. Ces résultats sont encourageants et une étude randomisée, l'étude ACTIVE, est actuellement en cours aux

États-Unis pour mieux évaluer l'impact du Cardioband en comparant son utilisation en association au traitement médical optimal par rapport au traitement médical optimal seul. Malheureusement, le programme Cardioband est aujourd'hui au point mort en France, sans qu'on ait de renseignements précis sur ses futures orientations.

### ■ La valve tricuspide

Les espoirs de traitement percutané de l'insuffisance tricuspide sévère sont principalement portés par le Cardioband et le MitraClip en position tricuspide (Triclip) et deux études européennes ont été menées pour évaluer la faisabilité et la sécurité de ces dispositifs dans cette indication.

#### 1. Cardioband

Les inclusions dans l'étude TRI-REPAIR ont été terminées fin 2017 et ses résultats n'ont pas encore été publiés. Comme pour la mitrale, les perspectives concernant cette technique en position tricuspide ne sont pas connues, en tout cas pour la France.

#### 2. Triclip

Les inclusions dans l'étude TRILUMINATE viennent de se terminer. 86 patients porteurs d'une insuffisance tricuspide fonctionnelle sévère symptomatique malgré un traitement médical maximal ont été inclus, très majoritairement en Allemagne. La participation de la France a été marginale avec seulement 2 patients. Les critères d'inclusion dans l'étude étaient draconiens et la majorité des candidats potentiels n'a pas été retenue par le comité de sélection.

Malgré toute l'attention portée à cette affection au cours des dernières années, on reste donc en 2018 très démuné face aux nombreux patients ayant une insuffisance tricuspide symptomatique réfractaire à un traitement médical maximal.

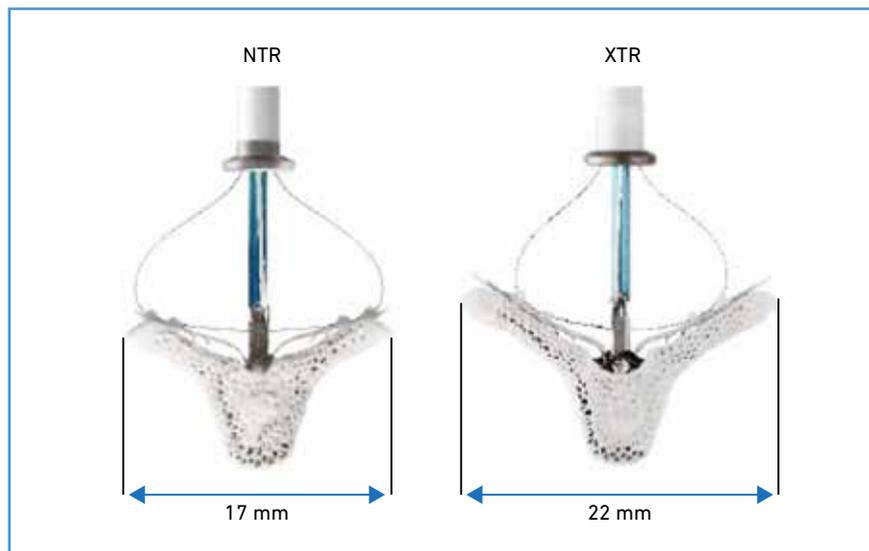


Fig. 5 : Les 2 générations du MitraClip.

## L'année cardiologique

### Conclusion

L'année 2018 a donc été essentiellement une année d'interrogations.

>>> **Pour l'aorte**, interrogations concernant l'avenir proche du TAVI avec la probable extension des indications au risque faible et toutes les conséquences médicales, logistiques et économiques qu'elle entraînera.

>>> **Pour la mitrale**, interrogations dominées par les résultats contradictoires des études MITRA-FR et COAPT, l'incertitude sur la place du MitraClip dans le traitement de l'IM fonctionnelle et l'attente de la troisième étude (RESHAPE-HF2) qui jouera peut-être le rôle de juge arbitre.

>>> **Pour la tricuspide**, interrogations sur les réelles possibilités futures de prise en charge des patients ayant une insuffisance tricuspide sévère qui restent actuellement dans une vraie impasse thérapeutique. Les axes de travail et de recherche pour les prochaines années sont bien tracés.

### BIBLIOGRAPHIE

1. NGUYEN V, MICHEL M, ELTCHANINOFF H *et al.* Implementation of Transcatheter Aortic Valve Replacement in France. *J Am Coll Cardiol*, 2018;71:1614-1627.
2. WAKSMAN R, ROGERS T, TORGUSON R *et al.* Transcatheter Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients with Symptomatic Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 2018. pii: S0735-109736852-9.
3. OVERTCHOUK P, GUEDENEY P, ROUANET S *et al.* Long-Term Mortality and Early Valve Dysfunction According to Anticoagulation Use: The FRANCE-TAVI registry. *J Am Coll Cardiol*, 2018 Aug 22. pii: S0735-1097(18)36960-2.
4. NERLA R, PRENDERGAST BD, CASTRIOTA F. Optimal structure of TAVI heart centres in 2018. *EuroIntervention* 2018;14(AB):AB11-AB18. doi: 10.4244/EIJ-D-18-00656.
5. EGGBRECHT H, VAQUERIZO B, MORIS C *et al.* European Registry on Emergent Cardiac Surgery during TAVI (EuRECS-TAVI). Incidence and outcomes of emergent cardiac surgery during transfemoral transcatheter aortic valve implantation (TAVI): insights from the European Registry on Emergent Cardiac Surgery during TAVI (EuRECS-TAVI). *Eur Heart J*, 2018;39:676-684.
6. ELTCHANINOFF H, DURAND E, BARBANTI M *et al.* TAVI and valve performance: update on definitions, durability, transcatheter heart valve failure modes and management. *EuroIntervention*, 2018;14:AB64-AB73.
7. ELTCHANINOFF H, DURAND E, AVINÉE G *et al.* Assessment of structural valve deterioration of transcatheter aortic bioprosthetic balloon-expandable valves using the new European consensus definition. *EuroIntervention*, 2018;14:e264-e271.
8. DZIADZKO V, CLAVEL MA, DZIADZKO M *et al.* Outcome and undertreatment of mitral regurgitation: a community cohort study. *Lancet*, 2018;391:960-969.
9. IUNG B, DELGADO V, LAZURE P *et al.* Educational needs and application of guidelines in the management of patients with mitral regurgitation. A European mixed-methods study. *Eur Heart J*, 2018;39:1295-1303.
10. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G *et al.* MITRA-FR Investigators. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*, 2018 Aug 27. doi: 10.1056/NEJMoa1805374.
11. STONE GW, LINDENFELD J, ABRAHAM WT *et al.* COAPT Investigators. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018 Sep 23. doi: 10.1056/NEJMoa1806640. [Epub ahead of print]
12. MESSIKA-ZEITOUN D, NICKENIG G, LATIB A *et al.* Transcatheter mitral valve repair for functional mitral regurgitation using the Cardioband system: 1 year outcomes. *Eur Heart J* 2018 Aug 16. doi: 10.1093/eurheartj/ehy424. [Epub ahead of print]

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants: Proctor pour Edwards Lifesciences, Medtronic et Abbott Vascular.

## L'année cardiologique

# Quoi de neuf dans la prévention cardiovasculaire ?



**F. DELAHAYE**

Service de Cardiologie,  
Hôpital Louis Pradel, BRON.

### ODYSSEY OUTCOMES

Présenté au congrès de l'ACC en mars 2018, l'essai ODYSSEY OUTCOMES (*Alirocumab in patients after acute coronary syndrome*) n'est pas encore publié. Voici le résumé de la présentation que PG. Steg en a fait à Orlando.

Le risque résiduel après un syndrome coronaire aigu reste élevé malgré les traitements préventifs démontrés efficaces. Il est en partie lié au niveau de la cholestérolémie des LDL. Il est diminué lorsque la cholestérolémie des LDL est diminuée, par une statine, par une statine à forte dose par rapport à une statine à dose moindre, et par l'association ézétimibe-statine par rapport à une statine seule.

L'alirocumab est un anticorps monoclonal complètement humain contre la protéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9). L'hypothèse de l'étude était que l'alirocumab, par rapport au placebo, chez des patients ayant eu un syndrome coronaire aigu il y a plus d'un mois et moins d'un an, traités par statine à forte dose et dont le niveau de lipoprotéines athérogènes est élevé, réduit le risque d'événement cardiovasculaire majeur.

C'est un essai de supériorité, contrôlé *versus* placebo, multicentrique, en double aveugle.

Ont été inclus 18 924 patients :

>>> Âgés d'au moins 40 ans.

>>> Hospitalisés pour infarctus du myocarde ou angor instable il y a plus d'un mois et moins d'un an.

>>> Qui ont pris une statine à forte dose :  
– de l'atorvastatine, 40 à 80 mg/jour ;  
– ou de la rosuvastatine, 20 à 40 mg/jour ;  
ou la dose maximale tolérée d'une de ces deux statines, pendant 2 à 16 semaines.

>>> Dont le contrôle lipidique était insuffisant :  
– cholestérolémie des LDL  $\geq 0,70$  g/L ;  
– ou cholestérolémie des non-HDL  $\geq 1,0$  g/L ;  
– ou taux d'apoprotéine B  $\geq 0,80$  g/L.

Le critère primaire de jugement était l'ensemble des décès coronaires, infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux ischémiques et hospitalisations pour angor instable.

Les patients ont été randomisés pour recevoir toutes les 2 semaines une injection sous-cutanée de placebo ou d'alirocumab, 75 ou 150 mg, afin que la cholestérolémie des LDL soit entre 0,25 et 0,50 g/L, mais reste au-dessus de 0,15 g/L.

Le délai médian entre le syndrome coronaire aigu et la randomisation a été de 2,6 mois. L'âge médian était de 58 ans (52-65 ans), 25 % des patients étaient des femmes, 28 % étaient diabétiques, 25 % étaient fumeurs. Le syndrome coronaire aigu était un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST chez 48 % des patients, un infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST chez 35 % et un angor stable chez 17 %. 72 % des patients ont eu une revascularisation coronaire. 96 % des patients prenaient de l'aspirine, 87 % un antagoniste du P2Y12, 78 % un IEC ou un sartan, 84 % un bêtabloquant. La

cholestérolémie des LDL médiane était de 0,87 g/L. 89 % des patients prenaient une forte dose d'atorvastatine ou de rosuvastatine.

Il y a eu une baisse importante de la cholestérolémie des LDL, qui s'est maintenue avec le temps (**fig. 1**).

La durée médiane du suivi a été de 2,8 ans. Le taux d'événements cardiovasculaires majeurs a été de 9,5 % dans le groupe alirocumab et de 11,1 % dans le groupe placebo, soit une réduction relative du risque de 15 % (7 %-22 % ;  $p = 0,0003$ ) (**fig. 2**). La mortalité totale a été respectivement de 3,5 % et 4,1 %, soit une réduction relative du risque de 15 % (2 %-27 % ;  $p = 0,026$ ). Globalement, le traitement a été bien supporté, hormis un peu plus de réactions au site d'injection (3,8 % *versus* 2,1 %).

Des sous-groupes avaient été présélectionnés, notamment selon la cholestérolémie des LDL. Chez les patients qui avaient une cholestérolémie des LDL  $\geq 1,0$  g/L, l'alirocumab a réduit les événements majeurs de 24 % (réduction absolue du risque : 3,4 %) et la mortalité globale de 29 % (réduction absolue du risque : 1,7 %) par rapport au placebo (**fig. 3**). Ce sont ces patients qui peuvent bénéficier le plus du traitement.

# L'année cardiologique

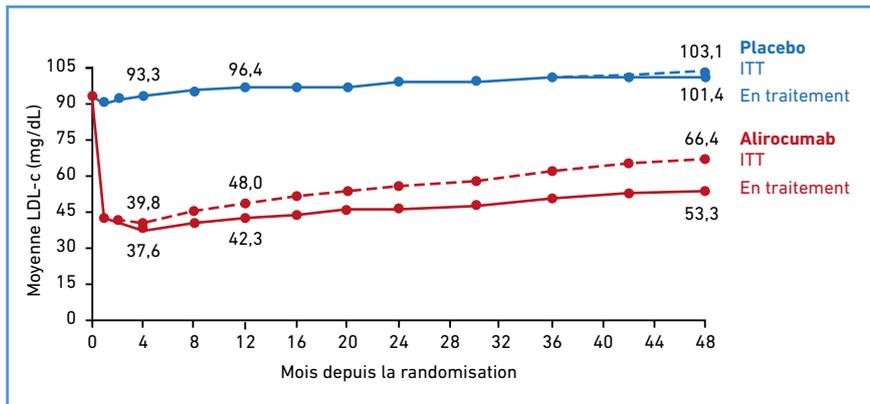


Fig. 1 : Cholestérolémie des LDL dans l'essai ODYSSEY OUTCOMES. ITT : en intention de traiter.

Cet essai diffère de l'étude FOURIER (présentée au congrès de l'ACC en 2017 ; voir *L'Année cardiologique 2017*) par la population étudiée : après syndrome coronaire aigu *versus* maladie athéroscléreuse stable. Le fait qu'il n'y ait pas eu de baisse de la mortalité dans l'essai FOURIER est peut-être lié au fait que la population était à moindre risque que celle d'ODYSSEY. **La réduction de la cholestérolémie des LDL est comparable dans les deux essais. Par ailleurs, ODYSSEY renforce encore l'hypothèse du "lower is better" : plus la cholestérolémie des LDL est basse, mieux c'est.**

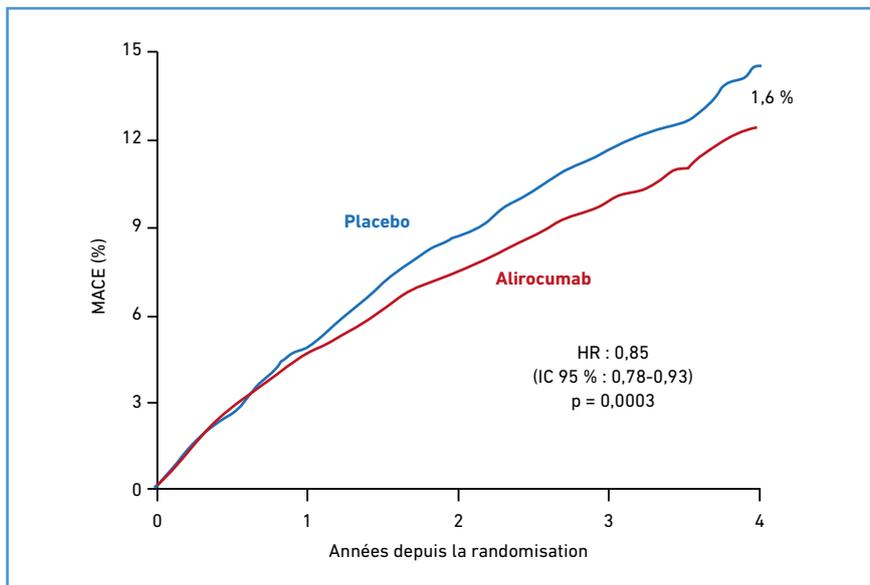


Fig. 2 : Événements cardiovasculaires majeurs dans l'essai ODYSSEY OUTCOMES.

Enfin, les inhibiteurs de PCSK9 sont des médicaments extrêmement chers. Les analyses de coût-efficacité seront donc très importantes.

## SECURE-PCI

Les résultats de l'essai brésilien SECURE-PCI ont été présentés également à l'ACC 2018 et publiés dans le *JAMA* [1]. Des patients âgés d'au moins 18 ans et qui avaient un syndrome coronaire aigu ont été randomisés pour recevoir soit 2 doses de charge d'atorvastatine, 80 mg, avant et 24 heures après une intervention coronaire percutanée programmée précoce, soit un placebo.

Tous les patients prenaient ensuite 40 mg/jour d'atorvastatine pendant

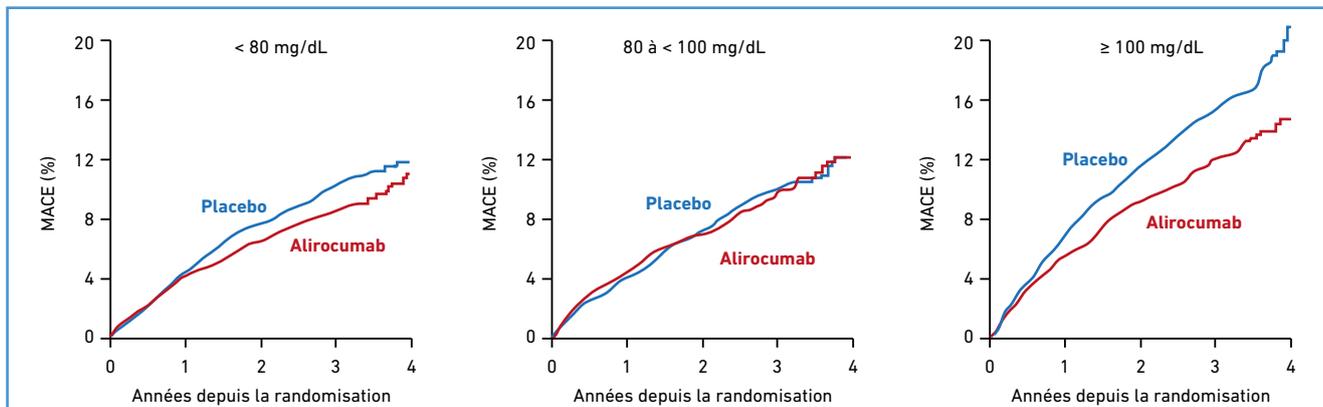


Fig. 3 : Événements cardiovasculaires majeurs selon la cholestérolémie des LDL dans l'essai ODYSSEY OUTCOMES.

1 mois. La durée du suivi était de 30 jours. L'âge moyen des 4 191 patients inclus était de 62 ans ; 26 % étaient des femmes. 65 % des patients ont eu une intervention coronaire percutanée, 8 % ont eu une intervention chirurgicale de pontage coronaire, 27 % ont eu seulement un traitement médicamenteux.

**La fréquence du critère de jugement principal (mortalité globale, infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, revascularisations coronaires dans les 30 jours) n'a pas été significativement moindre dans le groupe prenant deux fortes doses d'atorvastatine : 6,2 % versus 7,1 %.**

**PURE, ONTARGET/TRANSCEND, INTERHEART et INTERSTROKE**

A. Mente a présenté à l'ESC fin août les résultats d'une étude des relations entre l'alimentation et les événements cardiovasculaires. La plupart des données sur les relations entre l'alimentation et la santé viennent d'Amérique du Nord, d'Europe, de Chine et du Japon. Par ailleurs, il y a un consensus sur le fait que les fruits et légumes sont protecteurs. Des études de cohorte récentes dans toutes les régions géographiques du monde, incluant l'Amérique du Sud, le Moyen-Orient, l'Afrique et l'Asie du Sud, montrent :

- que des apports modérés de produits laitiers complets, de viande non transformée, de poisson et de fruits oléagineux sont protecteurs ;
- que les féculents en grosse quantité sont nocifs.

Le but de l'étude était de construire et de valider un outil évaluant la qualité de l'alimentation chez 218 000 personnes, outil qui serait applicable universellement. Quatre registres ont été utilisés : PURE, ONTARGET/TRANSCEND, INTERHEART et INTERSTROKE.

Dans l'étude PURE, il y a un risque moindre de décès avec l'ingestion de

légumes, de fruits, de légumineuses, de fruits oléagineux, de poisson, de produits laitiers, de viande rouge non transformée. Pour chaque catégorie d'aliment, le score était de 1 en cas de consommation faible, jusqu'à 5 en cas de consommation forte. Le score diététique total était la somme non pondérée. Il va de 7 à 35. La **figure 4** illustre bien ce que sont une alimentation malsaine et une alimentation saine.

Ce score a été étudié dans les registres ONTARGET/TRANSCEND, INTERHEART et INTERSTROKE, avec ajustement sur l'âge et le sexe, l'éducation, le tabagisme, l'activité physique, le diabète, la prise de statine ou de médicaments antihypertenseurs. Ce score d'alimentation saine dans PURE, comprenant des consommations élevées de fruits, de légumes, de fruits oléagineux, de légumineuses, de poisson, de produits laitiers et de viande, est associé à une moindre mortalité et à moins de maladies cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux). Les résultats sont cohérents dans les quatre études internationales qui ont utilisé des plans d'étude différents et qui ont inclus au total 218 000 personnes dans 50 pays.

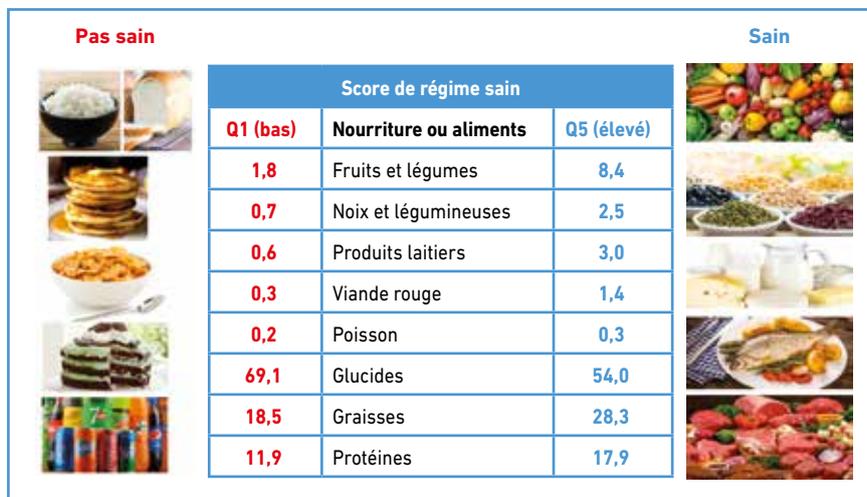
**La conclusion des investigateurs est que certaines des constatations, notamment**

**en ce qui concerne les produits laitiers et la viande, diffèrent des conseils actuellement donnés, qui proviennent d'études plus anciennes et qui ont été réalisées surtout dans les pays développés.**

**ARRIVE**

L'essai ARRIVE (*Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events*) a été présenté par JM. Gaziano à l'ESC et simultanément publié dans le *Lancet* [2]. C'est un essai randomisé, en double insu, contre placebo, multicentrique (Allemagne, Espagne, États-Unis, Irlande, Italie, Pologne, Royaume-Uni) portant sur l'efficacité et la sécurité de l'aspirine chez des sujets qui ont un risque modéré d'événement cardiovasculaire. Les sujets n'avaient pas d'antécédent de maladie cardiovasculaire ni de diabète, ils étaient considérés comme à risque modéré : le risque d'événement coronaire majeur à 10 ans était estimé à 10-20 %, ce qui correspond à un risque de maladie cardiovasculaire à 10 ans de 20-30 % :

- hommes âgés d'au moins 55 ans avec au moins 2 facteurs de risque cardiovasculaire ;
- femmes âgées d'au moins 60 ans avec au moins 3 facteurs de risque cardiovasculaire.



**Fig. 4 :** Alimentation malsaine et alimentation saine dans l'étude PURE.

## L'année cardiologique

L'intervention consistait en 100 mg/jour d'aspirine ou de placebo. Le critère de jugement principal était une combinaison des décès de cause cardiovasculaire, des infarctus du myocarde, des accidents vasculaires cérébraux, des angors instables et des accidents ischémiques transitoires. La durée médiane du suivi a été de 5 ans. 6 270 patients ont été randomisés dans le groupe aspirine et 6 276 dans le groupe placebo. L'âge moyen était de 64 ans, 70 % des sujets étaient des hommes, 65 % avaient un traitement antihypertenseur, 58 % avaient une cholestérolémie élevée. Le taux d'événements a été bien moindre que ce qui était prévu : 8,6 % au lieu de 14 % selon le score de risque de maladie coronaire à 10 ans de Framingham et le score de risque de maladie cardiovasculaire à 10 ans de l'ACC/AHA.

**Il n'y a pas eu de différence entre les deux groupes en termes de critère de jugement principal. Il y a eu 1 % d'hémorragies gastro-intestinales dans le groupe aspirine et 0,5 % dans le groupe placebo, soit un hazard ratio à 2,11 (p = 0,0007).**

### ASCEND

L'essai ASCEND (*A Study of Cardiovascular Events in Diabetes*) est un essai en plan factoriel, de l'aspirine d'une part, des acides gras oméga 3 d'autre part, chez des sujets diabétiques, quel que soit le type de diabète, sans maladie cardiovasculaire à l'inclusion, et âgés d'au moins 40 ans, au Royaume-

Uni. L'essai a été publié dans le *New England Journal of Medicine* [3, 4].

15 480 patients ont été randomisés et ont pris 100 mg/jour d'aspirine ou de placebo d'une part, et une gélule par jour de 1 g d'acides gras oméga 3 ou de placebo d'autre part. Le suivi a été en moyenne de 7,4 ans. 94 % des sujets étaient des diabétiques de type 2, la durée médiane du diabète était de 7 ans, 62 % des sujets étaient hypertendus, 75 % avaient un traitement par statine, l'IMC moyen était de 31, l'hémoglobine glyquée de 7,2 %. Le critère de jugement principal était l'ensemble des événements vasculaires sévères : infarctus du myocarde non fatals, accidents vasculaires cérébraux ou accidents ischémiques transitoires non hémorragiques, décès cardiovasculaires, sauf les hémorragies intracrâniennes. Le critère de jugement en termes de sécurité était les hémorragies majeures : hémorragies intracrâniennes, hémorragies intra-oculaires menaçant la vue, hémorragies gastro-intestinales sévères ou autres hémorragies sévères.

L'aspirine n'a pas diminué le taux de cancers gastro-intestinaux ni de cancers de tout type. Il y a eu une réduction significative du taux d'événements vasculaires sévères : 8,5 % dans le groupe aspirine, 9,6 % dans le groupe placebo, soit un *rate ratio* à 0,88 (p = 0,01). Mais il y a eu aussi une augmentation significative du taux d'hémorragies majeures : 4,1 % *versus* 3,2 %, soit un *rate ratio* à 1,29 (p = 0,003). **Le bénéfice absolu en termes**

**d'événements vasculaires sévères évités est largement contrebalancé par l'augmentation du taux d'hémorragies. Il n'y a pas de groupe dans lequel les bénéfices dépassaient les risques.**

**Il n'y a pas eu non plus de réduction significative du taux d'événements vasculaires sévères avec les acides gras oméga 3 : 8,9 % *versus* 9,2 % dans le groupe placebo, soit un *rate ratio* à 0,97 (p = 0,55).**

### BIBLIOGRAPHIE

1. BERWANGER O, SANTUCCI EV, DE BARROS E *et al.* Effect of Loading Dose of Atorvastatin Prior to Planned Percutaneous Coronary Intervention on Major Adverse Cardiovascular Events in Acute Coronary Syndrome: The SECURE-PCI Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2018;319:1331-1340.
2. GAZIANO JM, BROTONS C, COPPOLECCHIA R *et al.* Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2018;392:1036-1046.
3. ASCEND Study Collaborative Group. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*, 2018.
4. ASCEND Study Collaborative Group. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*, 2018.

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

## L'année cardiologique

# Quoi de neuf en échocardiographie ?

### Recommandations EACVI\* sur l'imagerie multimodalité dans les cardiopathies congénitales à l'âge adulte [1]

Dans les cardiopathies congénitales à l'âge adulte, l'imagerie multimodalité est importante. L'échographie cardiaque est l'examen d'imagerie de première intention pour le diagnostic et le suivi des patients adultes avec cardiopathie congénitale. L'intérêt de chaque technique est détaillé dans les différentes cardiopathies congénitales à l'âge adulte comme, par exemple, la tétralogie de Fallot opérée, la coarctation aortique, le ventricule unique, etc.

\*European Association Cardiovascular Imaging.

### 1. Points clés de l'ETT

- L'approche standard de l'évaluation de la fonction diastolique n'est pas toujours applicable chez tous les patients adultes ayant une cardiopathie congénitale.
- Le TAPSE et la fraction de raccourcissement du ventricule droit (VD) sont les paramètres échographiques suggérés pour le suivi clinique régulier des patients adultes avec cardiopathie congénitale.
- Le 2D *strain* global longitudinal VG apparaît réalisable et reproductible pour l'utilisation clinique et peut être inclus dans le suivi clinique. Le 2D *strain* de la paroi libre du VD apparaît faisable et reproductible.



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

● L'échocardiographie 3D, quand elle est réalisable, est recommandée pour évaluer les volumes ventriculaires, la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) (**fig. 1**), la morphologie valvulaire et pour une meilleure compréhension de l'anatomie.

● Pour le suivi de la taille et de la fonction VD, quand l'IRM n'est pas réalisable, indisponible ou contre-indiquée, l'échographie 3D est recommandée dans des centres expérimentés.

● Les études échocardiographiques chez les adultes avec cardiopathie congénitale doivent être supervisées par des échographistes spécialistes experts des cardiopathies congénitales.

### 2. L'IRM cardiaque

Une IRM de référence est recommandée pour tous les patients au moment de la transition de la pédiatrie vers le suivi adulte. L'IRM est le *gold standard* pour l'évaluation des volumes ventriculaires, la fraction d'éjection, la quantification des flux et l'évaluation de l'anatomie extracardiaque. Une IRM est recommandée en présence d'une détérioration clinique, d'une échocardiographie transthoracique (ETT) non diagnostique ou avant chirurgie ou procédure percutanée. La fréquence des IRM doit être



Fig. 1.

## L'année cardiologique

déterminée selon la cardiopathie congénitale sous-jacente et le statut clinique des patients. L'IRM doit être réalisée par des opérateurs expérimentés.

### 3. Le scanner cardiaque

Le scanner cardiaque est supérieur à l'IRM chez des patients instables, claustrophobes ou quand la durée d'acquisition de l'IRM n'est pas bien tolérée. Le scanner cardiaque permet une évaluation concomitante du parenchyme pulmonaire. Le scanner est indiqué quand l'évaluation des calcifications est nécessaire ou si une évaluation détaillée des coronaires est recherchée. Le scanner doit être considéré en présence d'un implant non IRM compatible ou en cas d'IRM de mauvaise qualité due aux artefacts métalliques.

### 4. L'impression tridimensionnelle/ 3D printing

L'impression tridimensionnelle est évoquée dans ces recommandations. Elle permet à partir d'une échographie cardiaque (d'un scanner ou d'une IRM cardiaque) de produire une réplique en 3D de l'anatomie cardiaque du patient. Les patients adultes souffrant d'une cardiopathie congénitale ont une anatomie cardiaque complexe et des antécédents de chirurgie parfois multiples. Le modèle 3D permet une meilleure compréhension de l'anatomie du patient et de la physiologie, notamment avant une chirurgie cardiaque ou une procédure interventionnelle percutanée (par exemple implantation d'une valve percutanée, pour une sténose pulmonaire, fermeture de l'auricule gauche [2] ou d'une communication interauriculaire). L'impression 3D peut aussi être un outil utile pour l'éducation du patient et pour l'enseignement médical.

### L'intelligence artificielle en échographie 3D

Les progrès en échographie cardiaque 3D ont permis d'obtenir, à partir d'une acquisition volumique des 4 cavités en

1 seul battement cardiaque, des volumes 3D avec une faisabilité robuste et des résultats proches de l'IRM cardiaque. L'échographie cardiaque 3D bénéficie aussi du développement de l'intelligence artificielle [3]. De nouveaux logiciels permettent de modéliser les 4 cavités cardiaques, de façon quasi automatique, avec un algorithme utilisant une identification basée sur la reconnaissance automatique, réalisée à partir de larges bases de données 3D de patients ayant un cœur normal ou anormal.

La mesure des volumes VG et de la FEVG à l'aide d'un nouveau logiciel 3D totalement automatisé (HeartModel; Philips Healthcare, **fig. 1 et 2**) a été comparée aux résultats obtenus en imagerie par résonance magnétique cardiaque chez 54 patients (40 hommes, d'âge moyen  $63 \pm 13$  ans). Les corrélations de l'ETT 3D avec l'IRM pour le volume télésystolique et la FEVG étaient excellentes ( $r = 0,93$  et  $r = 0,91$ , respectivement  $p < 0,0001$ ). Malgré une sous-estimation du volume télédiastolique par rapport à l'IRM (biais =  $-22 \pm 34$  mL;  $p < 0,0001$ ), une corrélation significative était retrouvée entre les deux mesures ( $r = 0,93$ ;  $p = 0,0001$ ). La reproductibilité inter- et intra-observateur de l'ETT 3D était excellente (coefficients de variation  $< 10\%$ ) pour les volumes télédiastolique et télésystolique. L'analyse automatique des volumes ETT 3D permet une étude rapide, fiable et reproductible permettant une utilisation en pratique quotidienne [4].

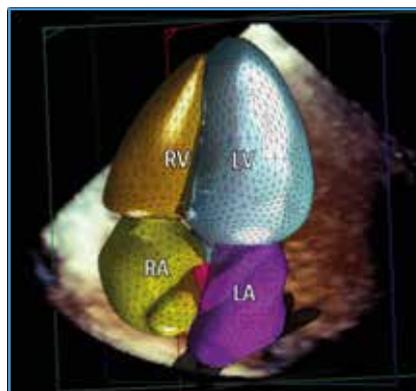


Fig. 2.

### ETT chez l'adulte selon les recommandations américaines

L'*American Society of Echocardiography* vient de publier dans le *JASE* des recommandations très détaillées (64 pages) [5] sur l'acquisition optimale d'une échographie cardiaque transthoracique complète chez l'adulte. Les modes 2D, Doppler, couleur et TM, avec leurs différents réglages et optimisations possibles, sont précisément décrits. Les différentes incidences et les structures visualisées dans chaque incidence sont parfaitement illustrées. Toutes les mesures 2D, Doppler et TM à recueillir pour une échographie cardiaque complète sont détaillées avec les critères de qualité d'obtention de ces mesures. Enfin, les techniques additionnelles comme l'épreuve de contraste, le 3D et le *strain* complètent ces recommandations.

### Standardisation du compte rendu d'échographie cardiaque : recommandations européennes

Des recommandations sur la standardisation du compte rendu d'échographie cardiaque ont quant à elles été publiées par l'EACVI (*European Association Cardiovascular Imaging*) [6]. Ce document vise à définir les données principales sur la fonction cardiaque et la structure cardiaque qui doivent être incluses dans le compte rendu standard d'échographie cardiaque en se basant sur les récentes recommandations ASE/EACVI de quantification des cavités cardiaques, de fonction diastolique et de recommandations sur les valvulopathies.

Les données à recueillir et à inclure dans le compte rendu d'échographie cardiaque sont décrites avec leurs valeurs seuils dans le **tableau I**. Le **tableau II** résume les paramètres "avancés" comme le *strain* global longitudinal et l'évaluation des volumes ventriculaires VG et de la FEVG en 3D.

Ce document insiste sur certains critères chez les patients ayant des pathologies cardiaques spécifiques :

>>> **Chez les patients avec insuffisance cardiaque suspectée ou établie**, l'ETT doit inclure des informations sur la FEVG, la fonction longitudinale (*strain* global longitudinal préférentiellement),

la fonction diastolique VG et les pressions de remplissage VG, la pression artérielle pulmonaire systolique ainsi que la fonction systolique VD.

>>> **Chez les patients avec cardiopathie ischémique**, les fonctions systoliques régionale et globale doivent être systématiquement reportées. La fonction longitu-

dinale, régionale et globale, de même que les paramètres de la fonction diastolique apportent des informations additionnelles.

>>> **Chez les patients avec valvulopathie**, les données morphologiques des valves doivent être intégrées de même que le retentissement sur la géométrie et la fonction des cavités cardiaques.

<b>Ventricule gauche (VG)</b>	Diamètre télédiastolique VG (mm)	≤ 58,4 (H) ≤ 52,2 (F)
	Diamètre télésystolique VG (mm)	≤ 39,8 (H), ≤ 34,8 (F)
	Volume VG télédiastolique indexé (mL/m <sup>2</sup> )	< 75 (H), < 62 (F)
	Volume VG télésystolique indexé (mL/m <sup>2</sup> )	< 32 (H), < 25 (F)
	h/R	≤ 0,42
	Masse VG indexée (g/m <sup>2</sup> )	≤ 102 (H), ≤ 88 (F)
	FEVG, biplan (%)	≥ 52 (H), ≥ 54 (F)
	Vitesse onde E mitrale (cm/s)	< 50
	Temps de décélération E TDE (ms)	> 160 à < 220
	Rapport E/A mitral	> 0,8 à < 2,0
	e' septal (cm/s)	> 7
	e' latéral (cm/s)	> 10
	E/e' moyenné	< 14
<b>OG</b>	Volume OG maximal (mL/m <sup>2</sup> )	≤ 34
<b>Aorte thoracique</b>	Anneau (cm/m <sup>2</sup> )	≤ 1,4 (H et F)
	Sinus de Valsalva (cm/m <sup>2</sup> )	≤ 1,9 (H), > 2,0 (F)
	Jonction sino-tubulaire (cm/m <sup>2</sup> )	≤ 1,7 (H et F)
	Aorte ascendante proximale (cm/m <sup>2</sup> )	≤ 1,7 (H), ≤ 1,9 (F)
<b>Ventricule droit (VD)</b>	Diamètre VD basal (mm)	< 42
	Diamètre mi-ventricule VD	< 36
	Diamètre proximal chambre de chasse VD (mm)	< 36
	Diamètre distal chambre de chasse VD (mm)	< 28
	TAPSE (mm)	> 17
	Onde S tricuspide (cm/s)	> 9,5
	Fraction de raccourcissement (%)	> 35
<b>OD</b>	Volume indexé OD (mL/m <sup>2</sup> )	< 30 (H), < 28 (F)

**Tableau I :** Mesures échographiques et Doppler standard en échographie cardiaque.

<b>Ventricule gauche</b>	<i>Strain</i> global longitudinal GLS (%)	> 20 % (valeur absolue)
	Volume télédiastolique indexé 3D (mL/m <sup>2</sup> )	< 80 (H), < 72 (F)
	Volume télésystolique indexé 3D (mL/m <sup>2</sup> )	< 33 (H), < 29 (F)
	FEVG 3D (%)	> 54 (H), > 57 (F)
<b>Ventricule droit</b>	GLS paroi libre	> 23 % (valeur absolue)

**Tableau II :** Paramètres échocardiographiques avancés. GLS : *strain* global longitudinal.

# L'année cardiologique

>>> **Chez les patients avec cardiomyopathie**, le compte rendu doit inclure les mesures 2D des épaisseurs pariétales et des diamètres des cavités, les mesures 2D et 3D des volumes et de la FEVG, ainsi que la *strain* global longitudinal et la fonction diastolique.

Les données démographiques, le type d'échographe et la qualité d'imagerie doivent être précisés sur le compte rendu. L'indexation à la surface corporelle est nécessaire pour un certain nombre de mesures.

## Quantification de l'insuffisance mitrale en ETT et IRM et pronostic [7]

L'étude a inclus 258 patients asymptomatiques (âge moyen : 63 ± 14, 60 % hommes) avec FEVG > 60 % et insuffisance mitrale moyenne à importante (éversion valvulaire [flail] 25 %, prolapsus 75 %). Tous les patients ont eu une IRM avec quantification du volume régurgitant de l'IM en soustrayant le volume d'éjection systolique du volume télédiastolique du VG, l'IM importante étant définie par un VR > 60 mL.

Le volume régurgitant moyen en ETT était en moyenne supérieur de 17,1 mL au volume régurgitant en IRM (p < 0,05). L'évaluation de la sévérité de l'IM était concordante chez 197 patients (76 %) : 62 patients (31 %) avec IM sévère et 135 (69 %) avec IM moyenne. Une très bonne corrélation était notée chez les patients avec une IM centrale, holosystolique avec un seul jet. Parmi les 61 patients (24 %) présentant une évaluation discordante, l'IM était majoritairement télé-systolique ou avec des jets multiples et excentrés. L'IRM était supérieure à l'ETT pour prédire la survenue d'événements à 5 ans. Les patients avec une IM sévère en IRM et moyenne en ETT avaient un taux d'événement similaire à celui des patients ayant une IM sévère concordante IRM/ETT (indication de chirurgie 52 % versus 50 % ; mortalité toutes causes : 22 % versus

27 %) alors que les patients ayant une IM moyenne en IRM et sévère en ETT avaient un taux d'événement proche de celui des patients ayant une IM moyenne concordante ETT/IRM (indication chirurgicale 13 % versus 15 % ; mortalité toutes causes 11 % versus 9 %).

## Rôle de l'échographie cardiaque dans l'hypertension artérielle

Les nouvelles recommandations élaborées conjointement par les experts de la Société européenne d'hypertension artérielle (ESH) et de la Société européenne de cardiologie (ESC) [8] ont choisi de conserver la même définition de l'hypertension artérielle (HTA) qu'en 2013, soit une mesure au cabinet ≥ 140 et/ou 90 mmHg ou une TA ≥ 130/80 mmHg pour 24 heures en mesure ambulatoire de la pression artérielle et ≥ 135/85 mmHg en automesure au domicile.

Ces recommandations insistent sur l'importance de prendre en considération les

atteintes d'organes liées à l'HTA, permettant d'identifier les patients à haut risque cardiovasculaire. L'échocardiographie est indiquée chez les patients hypertendus en présence d'anomalies ECG ou de signes/symptômes cardiologiques (recommandations classe I, niveau B, **tableau III**).

L'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) échocardiographique (**tableau IV**) est un puissant prédicteur de mortalité chez les patients hypertendus et dans la population générale. L'échographie cardiaque transthoracique permet aussi d'obtenir des informations sur la géométrie ventriculaire gauche, le volume de l'oreillette gauche, la mesure des diamètres aortiques, les fonctions systolique et diastolique. Une vue suprasternale doit également être réalisée pour identifier une coarctation aortique.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Di SALVO G. Imaging the adult with congenital heart disease: a multimodality imaging approach – position paper

Recommandations	Classe	Niveau
Un ECG 12 dérivations est recommandé chez tous les patients hypertendus	I	B
Une échographie cardiaque : – est recommandée chez les patients HTA en cas d'anomalies ECG et/ou signes ou symptômes de dysfonction VG ; – doit être considérée quand la détection d'une HVG peut influencer les décisions de traitement	I IIb	B B

**Tableau III :** Examens cardiaques recommandés dans l'HTA. HVG : hypertrophie ventriculaire gauche.

Paramètre	Mesure	Anomalie
Hypertrophie VG	Masse VG/taille (g/m <sup>2</sup> )	> 50 (homme) > 47 (femme)
Hypertrophie VG	Masse VG/BSA (g/m <sup>2</sup> )	> 115 (homme) > 95 (femme)
Géométrie VG concentrique	h/R	≥ 0,43
Taille VG	DTDVG/taille (cm/m)	> 3,4 (homme) > 3,3 (femme)
Taille OG	Volume OG/taille (mL/m <sup>2</sup> )	> 18,5 (homme) > 16,5 (femme)

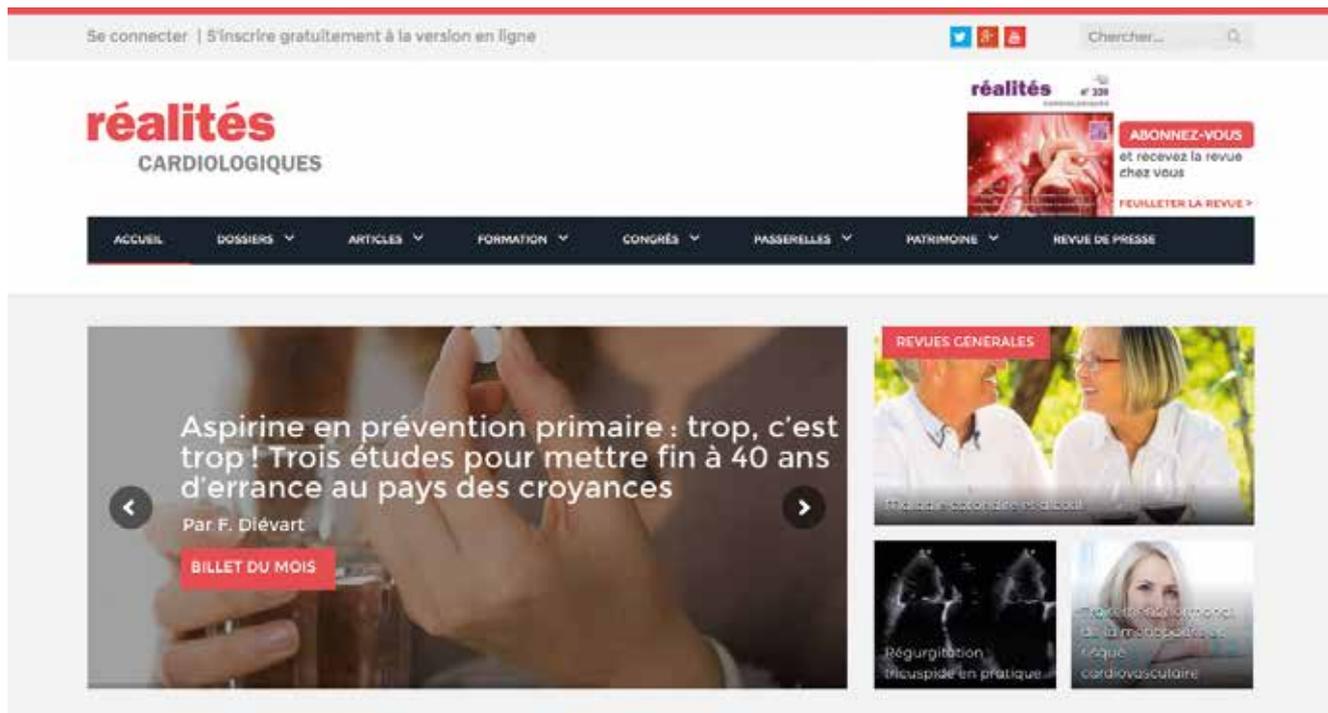
**Tableau IV :** Définitions échocardiographiques d'HVG, de remodelage concentrique VG, de dilatation VG et dilatation de l'OG. D'après [8].

from the EACVI. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2018;19:1077-1098.

2. IRIART X, CIOBOTARU V, MARTIN C *et al.* Role of cardiac imaging and three-dimensional printing in percutaneous appendage closure. *Arch Cardiovasc Dis*, 2018;111:411-420.
3. GANDHI S, MOSLEH W, SHEN J *et al.* Automation, machine learning, and artificial intelligence in echocardiography. A brave new world. *Echocardiography*, 2018;35:1402-1418.
4. LEVY F, DAN SCHOWER E, IACUZIO L *et al.* Performance of new automated transthoracic three-dimensional echocardiographic software for left ventricular volumes and function assessment in routine clinical practice: Comparison with 3 Tesla cardiac magnetic resonance. *Arch Cardiovasc Dis*, 2017;110:580-589.
5. MITCHELL C, RAHKO PS, BLAUWET LA *et al.* Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2018 Oct.
6. GALDERISI M, COSYNS B, EDVARSDEN T *et al.* Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2017; 18:1301-1310.
7. PENICKA M, VECERA J, MIRICA DC *et al.* Prognostic Implications of Magnetic Resonance – Derived Quantification in Asymptomatic Patients With Organic Mitral Regurgitation Comparison With Doppler Echocardiography – Derived Integrative Approach. *Circulation*, 2018;137:1349-1360.
8. WILLIAMS B, MANGIA G, SPIERING W *et al.* 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*, 2018;39:3021-3104.

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

# www.realites-cardiologiques.com



**BILLET DU MOIS**

16 OCTOBRE 2018  
Aspirine en prévention primaire : trop, c'est trop! Trois études pour mettre fin à 40 ans d'errance au pays des croyances

**LES COURS**  
de Réalités  
Cardiologiques

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

## L'année cardiologique

# Quoi de neuf en imagerie par IRM et scanner ?



**J. GAROT, F. SANGUINETI**

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

### IRM cardiovasculaire

#### 1. Insuffisance coronaire

##### ● Ischémie myocardique

Au cours de l'année écoulée, quelques données intéressantes ont été publiées dans le domaine de la détection de l'ischémie myocardique.

>>> Une équipe anglaise bien connue apporte une réponse rationnelle à une question assez ancienne [1] : **l'analyse visuelle des images de perfusion myocardique pour le diagnostic d'ischémie est-elle aussi performante que les outils d'analyse quantitative ?** Les auteurs ont analysé, de manière rétrospective, 128 patients représentatifs de l'étude CE-MARC. Les images de perfusion sont lues par 2 experts et le diagnostic d'ischémie induite est retenu en analyse visuelle par consensus. L'analyse quantitative est obtenue de manière classique par déconvolution sur les mêmes images de premier passage transmyocardique. Le *gold standard* est la coronarographie avec une sténose  $\geq 70\%$  dans une artère de plus de 2 mm, ou  $\geq 50\%$  du tronc commun. L'aire sous la courbe pour l'analyse visuelle est de 0,88 (IC 95 % : 0,81-0,95) avec une sensibilité de 81 % et une spécificité de 86 %. Pour l'analyse quantitative du flux sanguin myocardique, l'aire sous la courbe est de 0,89 (IC 95 % : 0,83-0,96) avec une sensibilité de 87,5 % et une spécificité de 84,5 %.

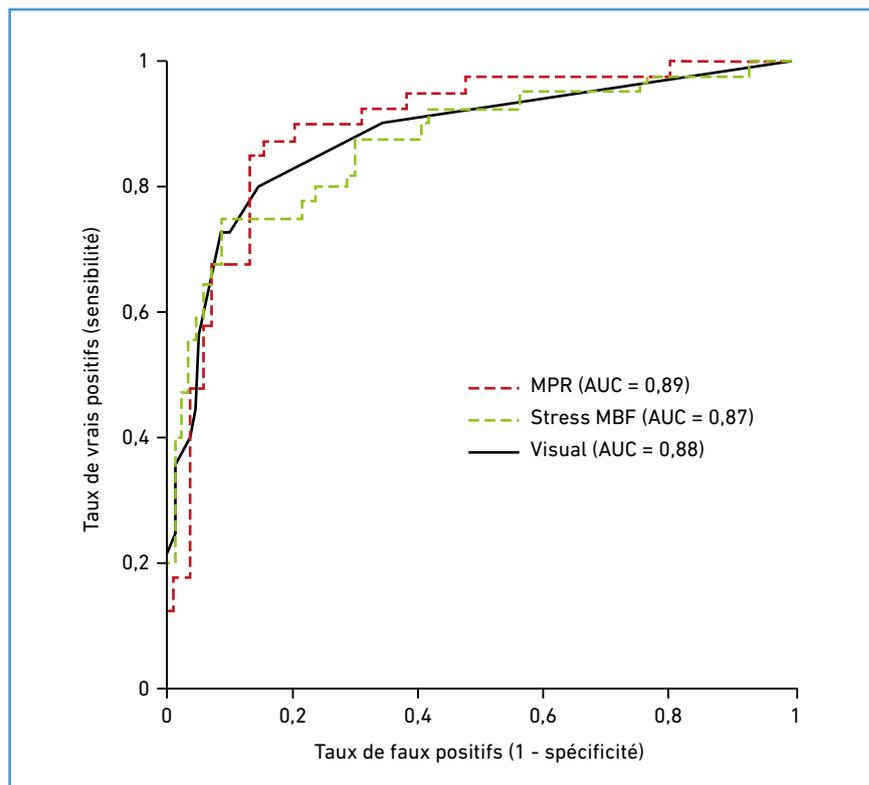
Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre ces 2 analyses ( $p = 0,72$ ) (fig. 1). Il est important de noter que l'addition de l'étude du flux sanguin

myocardique au repos permettant de déterminer la réserve coronaire n'améliore pas l'aire sous la courbe et donc la performance du test ( $p = 0,79$ ).

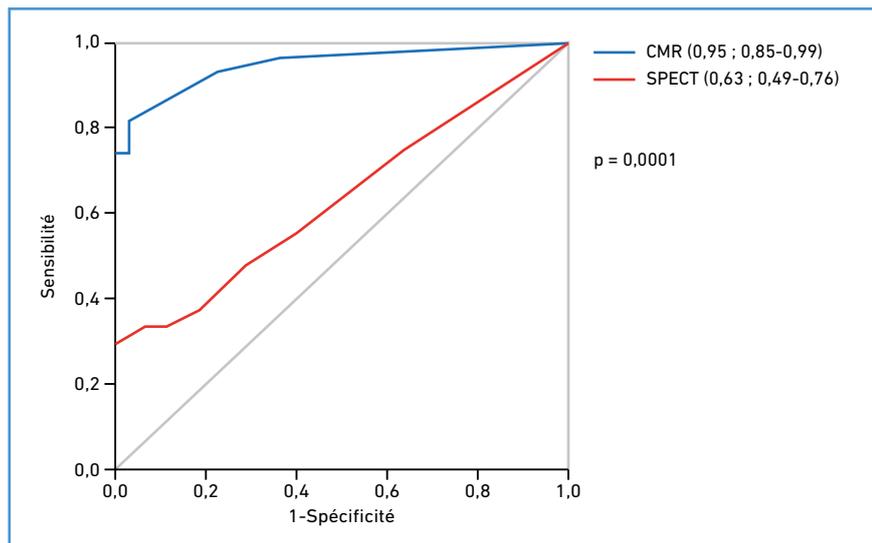
**Ainsi, il apparaît que l'analyse visuelle des images de perfusion myocardique au cours d'un protocole d'acquisition uniquement lors du stress (pas d'images de repos) est l'option la plus efficace.**

Cette option est appliquée par la plupart des centres depuis de nombreuses années.

Cette même équipe a étudié la performance de l'IRM de stress par imagerie de perfusion chez les patients présentant une sténose du tronc commun par comparaison à la scintigraphie myocardique [2]. Les auteurs ont analysé les données



**Fig. 1 :** Aires sous la courbe pour la performance de l'analyse visuelle des images de perfusion myocardique ("visual"), de l'analyse quantitative ("stress MBF"), et de la réserve de perfusion myocardique ("MPR", nécessitant une acquisition repos + stress).



**Fig. 2 :** Supériorité de l'IRM de stress de perfusion par rapport à la scintigraphie pour la détection des sténoses du tronc commun.

de 27 patients issus de CE-MARC ayant une sténose significative du tronc commun à la coronarographie et 27 sujets appariés pour l'âge et le sexe et sans lésion coronaire. Parmi les 27 patients ayant une sténose du tronc, 22 (81 %) ont une IRM anormale et 16 (59 %) ont une scintigraphie anormale. Tous les patients ayant une IRM anormale ont une IRM anormale par analyse visuelle. L'aire sous la courbe est plus grande pour l'IRM (0,95 ; 0,85-0,99) par rapport au SPECT (0,63 ; 0,49-0,76) ( $p = 0,0001$ ) (fig. 2). Le flux sanguin myocardique au cours du stress par IRM est diminué chez les patients ayant une sténose du tronc par rapport aux contrôles ( $1,77 \pm 0,72$  mL/g/min vs  $3,28 \pm 1,20$  mL/g/min ;  $p < 0,001$ ). Un flux sanguin myocardique  $< 2,08$  mL/g/min a une sensibilité de 78 % et une spécificité de 85 % pour le diagnostic de sténose du tronc, avec une aire sous la courbe de 0,87, statistiquement non différente de l'analyse visuelle ( $p = 0,18$ ) et supérieure au SPECT ( $p = 0,003$ ).

**Ces données importantes montrent que l'analyse visuelle des images de perfusion en IRM a une meilleure efficacité diagnostique que la scintigraphie de stress pour mettre en évidence les sténoses du tronc commun.** Elles viennent corroborer

un grand nombre de cas cliniques et d'observations rapportés par de nombreuses équipes. L'analyse quantitative des images de perfusion a la même performance diagnostique que l'analyse visuelle.

>>> Une autre équipe anglaise a étudié la valeur de la cartographie T1 du myocarde chez des patients porteurs d'un diabète de type 2. L'hypothèse est que le T1 du myocarde, évalué au repos et lors du stress par adénosine (et sans contraste), permet d'évaluer la réactivité microvasculaire et de mettre en évidence la dysfonction microvasculaire coronaire des diabétiques. Les auteurs ont étudié 31 patients diabétiques de type 2 et 16 contrôles appariés qui ont tous bénéficié d'un protocole associant ciné-IRM, cartographie T1 de repos puis, sous adénosine, imagerie de perfusion lors du stress et rehaussement tardif. Chez les diabétiques, une sténose coronaire  $> 50$  % est écartée par la réalisation d'un scanner coronaire. Tous les patients diabétiques et les sujets contrôles ont une FEVG normale et pas de rehaussement tardif. Il n'y a pas de différence significative pour la valeur du T1 natif du myocarde au repos ( $p = 0,59$ ). Lors du stress par adénosine, les valeurs de T1 augmentent significativement chez les

diabétiques (de  $1196 \pm 32$  ms à  $1244 \pm 44$  ms ;  $p < 0,001$ ) et contrôles (de  $1194 \pm 26$  ms à  $1273 \pm 44$  ms ;  $p < 0,001$ ). Mais les patients diabétiques ont une réponse T1 à l'adénosine moindre par rapport aux contrôles ( $\Delta T1 = 4,1 \pm 2,9\%$  vs  $\Delta T1 = 6,6 \pm 2,6\%$  ;  $p = 0,007$ ) (fig. 3). Les auteurs attribuent cette réponse T1 diminuée chez les diabétiques à la dysfonction microvasculaire.

**Si ces données se confirment, la technique permettrait de mettre en évidence des anomalies infracliniques précoces de la microcirculation coronaire chez le diabétique,** offrant une fenêtre pour des interventions thérapeutiques précoces.

>>> Une étude prospective randomisée a évalué, chez le patient coronarien stable, l'impact d'une stratégie de décision thérapeutique basée sur les résultats de l'IRM de stress par comparaison à une stratégie basée sur la coronarographie seule [4]. Ainsi, 200 patients présentant une insuffisance coronaire stable symptomatique (angor) sont randomisés dans le groupe 1 (angiographie coronaire) ou dans le groupe 2 (IRM de stress de perfusion à l'adénosine). Dans le groupe coronarographie, 45 (45,9 %) revascularisations ont été réalisées vs 27 (28,1 %) dans le groupe IRM en raison d'une ischémie. À 1 an, les auteurs ont constaté 3 événements (3,1 %) (décès cardiaque-infarctus non fatal) dans le groupe 1 et 4 (4,2 %) dans le groupe 2 ( $p = 0,72$ ). Le questionnaire de qualité de vie (angor Seattle) montre une amélioration significative de la qualité de vie dans le groupe IRM. La différence de taux d'événements reste non statistiquement différente dans les 2 groupes à 2 ans. Même si cette étude comporte un faible nombre de patients et un suivi relativement court, **elle a le mérite de montrer une non-infériorité de la stratégie basée sur les résultats de l'IRM par rapport à une stratégie invasive d'emblée.**

#### ● Remodelage VG

Une étude anglaise s'est intéressée aux modifications du volume extracellu-

# L'année cardiologique

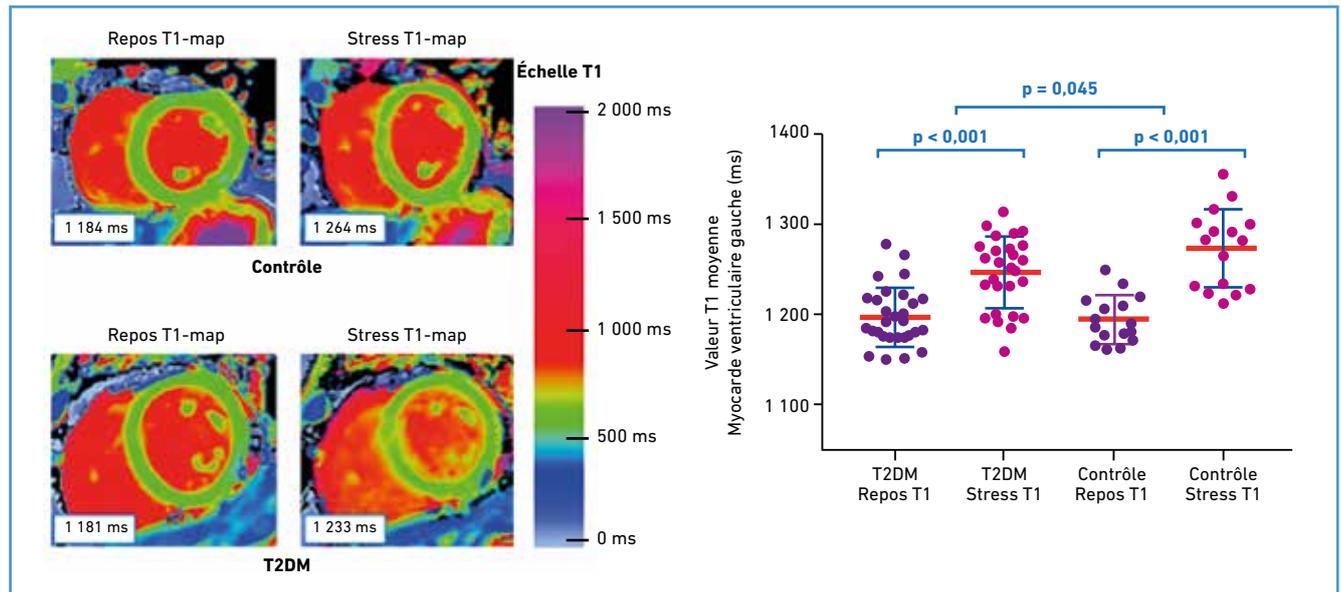


Fig. 3 : Cartographies T1 au repos et lors du stress adénosine chez un contrôle et un patient diabétique, illustrant la moindre réponse T1 chez le diabétique au cours du stress.

**laire myocardique après la survenue d'un infarctus aigu ST +** au sein des divers tissus (myocarde normal, œdème, infarctus) chez 50 patients qui ont bénéficié d'une revascularisation immédiate puis d'une IRM (ciné-IRM, T2W, cartographies T1 pré- et post-contraste, rehaussement tardif) à la phase initiale (24-72 h) et à 3 mois [5]. Le VG est analysé en 16 segments ; sur l'IRM initiale, 325 segments (40,6 %) sont catégorisés en "myocarde normal", 246 (30,8 %) en "œdème" et 229 (28,6 %) en "infarctus". La variation de volume extracellulaire myocardique (ECV) entre la phase aiguë et 3 mois est différente pour le myocarde normal, l'œdème et l'infarctus ( $0,8 \pm 6,5 \%$ ,  $-1,78 \pm 9 \%$ ,  $-2,9 \pm 10,9 \%$ , respectivement ;  $p < 0,001$ ). Une détérioration de l'épaississement myocardique segmentaire est survenue au sein de certains segments myocardiques catégorisés comme normaux initialement. Une augmentation significative de l'ECV est constatée à 3 mois au sein de ces segments par comparaison aux segments normaux initialement qui ont un épaississement préservé à 3 mois ( $1,82 \pm 6,05 \%$  vs  $-0,10 \pm 6,88 \%$  ;  $p < 0,05$ ). Après la survenue d'un infarctus ST + reperfusé, le myocarde normal lors de la 1<sup>re</sup> IRM précoce connaît une

expansion discrète de son volume extracellulaire à 3 mois. Une expansion segmentaire du volume extracellulaire est associée à une dégradation de la fonction contractile locale.

**Ces données préliminaires nous amènent à réfléchir sur notre capacité à catégoriser de manière très efficace le myocarde au décours d'un infarctus aigu, mais aussi, plus largement, ouvre la voie vers des concepts nouveaux de remodelage ventriculaire post-infarctus.**

## 2. Valvulopathies

### ● Sténose aortique

>>> L'hypertrophie ventriculaire gauche est due à l'hypertrophie cellulaire mais également à l'expansion de la matrice extracellulaire (fibrose interstitielle).

**La fibrose interstitielle est-elle réversible chez l'homme ?** Une étude a été menée sur 181 patients porteurs d'une sténose aortique sévère (surface aortique indexée  $0,4 \pm 0,1 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ) ayant bénéficié, avant remplacement valvulaire aortique (RVA), d'une échocardiographie (quantification de la sténose) et d'une

IRM (volumes, fonction, fibrose focale de remplacement, fibrose interstitielle diffuse) [6]. Le volume de la matrice extracellulaire est déterminé par l'équation  $\text{masse VG} \times \text{ECV}$  et le volume cellulaire par l'équation  $\text{masse VG} \times [1 - \text{ECV}]$ , où ECV est la fraction de volume extracellulaire. Le gradient moyen est significativement réduit à 1 an post-RVA chez 116 survivants sans pacemaker ( $48 \pm 16 \text{ mmHg}$  à  $12 \pm 6 \text{ mmHg}$ ;  $p < 0,001$ ) (âge  $70 \pm 10$  ans ; 54 % hommes), et la masse VG indexée a régressé de 19 % ( $88 \pm 26 \text{ g}/\text{m}^2$  à  $71 \pm 19 \text{ g}/\text{m}^2$ ;  $p < 0,001$ ). Il n'y a pas de modification de la fibrose macroscopique de remplacement (rehaussement tardif), mais la fraction de volume extracellulaire a augmenté ( $28,2 \pm 2,9 \%$  à  $29,9 \pm 4,0 \%$  ;  $p < 0,001$ ) : cela est dû à une réduction du volume de la matrice extracellulaire de 16 % ( $25 \pm 9 \text{ mL}/\text{m}^2$  à  $21 \pm 7 \text{ mL}/\text{m}^2$ ;  $p < 0,001$ ) et surtout à une réduction proportionnellement plus importante du volume cellulaire de 22 % ( $64 \pm 18 \text{ mL}/\text{m}^2$  à  $50 \pm 13 \text{ mL}/\text{m}^2$ ;  $p < 0,001$ ). Ces modifications s'accompagnent d'une amélioration de la fonction diastolique en échocardiographie, des taux de biomarqueurs (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide), du test de marche de 6 mn et de la classe NYHA.

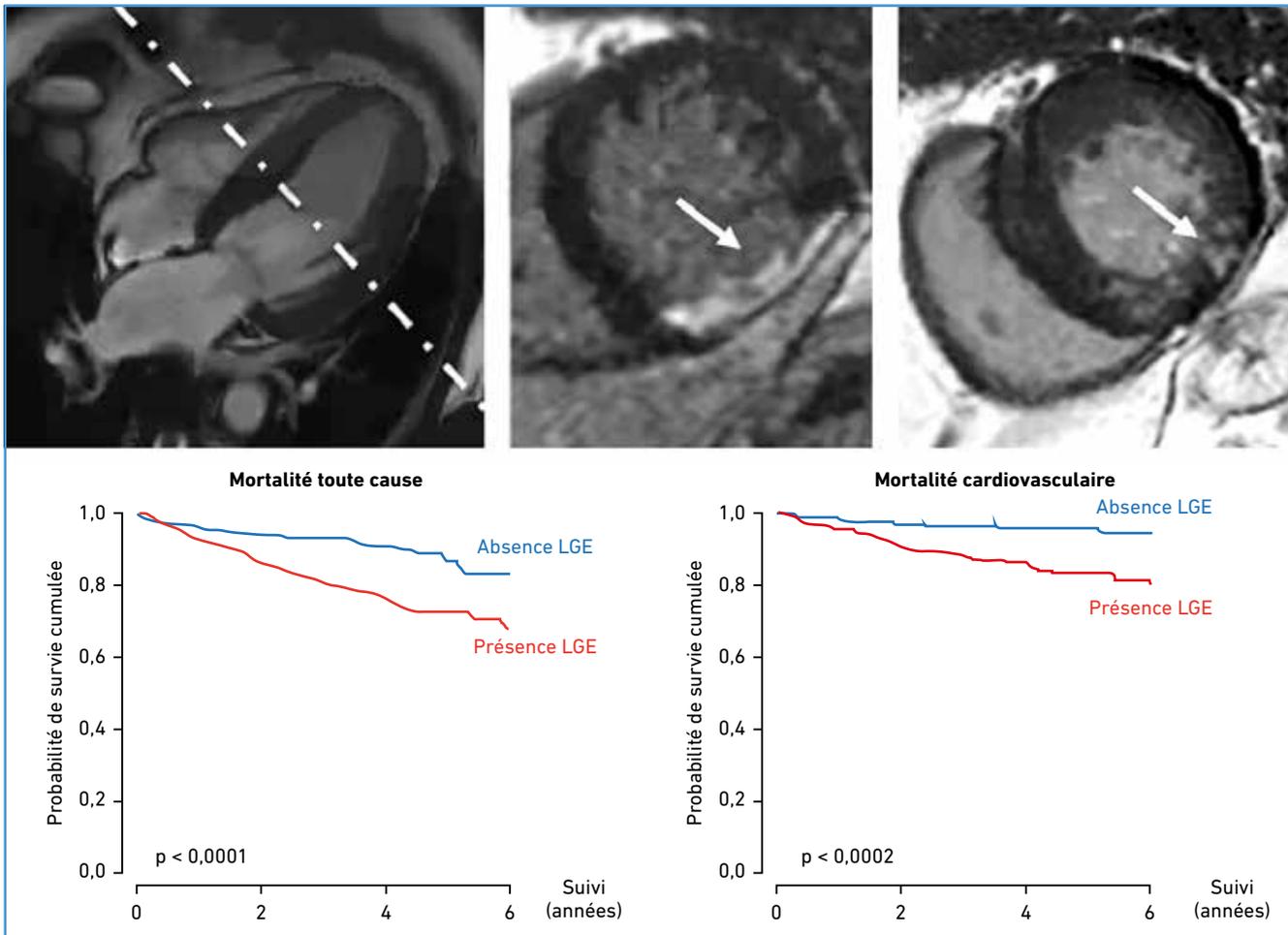
On peut conclure qu'après remplacement valvulaire aortique pour sténose aortique, **la fibrose focale macroscopique de remplacement ne régresse pas, mais la fibrose interstitielle diffuse et l'hypertrophie myocytaire régressent**. Cette régression s'accompagne d'améliorations fonctionnelles et structurelles, suggérant que la fibrose diffuse est un élément modifiable, mesurable par IRM, et représente une cible thérapeutique potentielle.

>>> Dans une étude longitudinale observationnelle multicentrique, Musa *et al.* ont étudié 674 patients présentant une sténose aortique serrée ( $75 \pm 14$  ans, 63 % hommes; surface aortique

$0,38 \pm 0,14 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ; gradient moyen  $46 \pm 18 \text{ mmHg}$ , FEVG  $61,0 \pm 16,7 \%$ ) et ayant bénéficié d'une IRM entre 2003 et 2015 [7]. Un foyer fibreux de rehaussement tardif est présent chez 51 % des patients (infarctus 18 %, non ischémique 33 %). Le traitement est chirurgical chez 399 patients et par TAVI chez 275 patients. Sur un suivi médian de 3,6 ans, 145 patients (21,5 %) sont décédés (52 du groupe chirurgie et 93 du groupe TAVI). En analyse multivariée, les facteurs associés de manière indépendante avec la mortalité sont l'âge (RR 1,50; IC 95 % : 1,11-2,04;  $p = 0,009$ ), le score STS (RR 1,12; IC 95 % : 1,03-1,22;  $p = 0,007$ ), et la présence de rehaussement tardif en IRM (RR 2,39; IC 95 %

1,40-4,05;  $p = 0,001$ ). La présence d'un foyer de rehaussement tardif prédit de manière indépendante la survenue d'un décès toute cause (26,4 % vs 12,9 %;  $p < 0,001$ ) et la mortalité cardiovasculaire (15,0 % vs 4,8 %;  $p < 0,001$ ), et indépendamment du type de traitement (**fig. 4**).

Pour chaque augmentation de 1 % de la taille du rehaussement, le risque relatif de décès toute cause s'accroît de 11 % et de mortalité cardiovasculaire de 8 %. Dans la sténose aortique, l'indication thérapeutique est souvent posée devant la survenue de symptômes. Cependant, un remplacement valvulaire tardif peut mener à une dysfonction ventriculaire irréversible et un pronostic défavorable.



**Fig. 4 :** La présence de rehaussement tardif en IRM est un facteur prédictif indépendant puissant de survenue de mortalité toute cause et cardiovasculaire. LGE: *late gadolinium enhancement*.

## L'année cardiologique

L'étude démontre que la présence d'un rehaussement tardif est un facteur prédictif indépendant de décès et suggère que le traitement devrait intervenir avant la survenue de ces foyers irréversibles fibreux. Ces constatations sont en ligne avec les résultats de l'étude précédente, qui incitent

à traiter plus tôt avec comme cible préférentielle la fibrose interstitielle diffuse [6].

### • Insuffisance mitrale

Une étude a analysé la prévalence et le rôle pronostique de la fibrose de rem-

placement (rehaussement tardif) dans une cohorte de 356 patients ayant une IM primitive avec ou sans prolapsus valvulaire (prolapsus de plus de 2 mm sur le ciné-IRM) (177 prolapsus, 179 sans prolapsus) [8]. La fibrose est beaucoup plus fréquente dans le groupe prolapsus (36,7 % vs 6,7 % ;  $p < 0,001$ ) et est associée à un taux nettement plus élevé d'événements arythmiques sévères (mort subite cardiaque, mort subite cardiaque avortée, TV soutenue ou inducible) (fig. 5).

La présence d'un prolapsus est fortement associée à la fibrose (odds ratio : 6,82 ;  $p < 0,001$ ), y compris après ajustement sur les données cliniques, de remodelage VG ou de sévérité de la fuite, suggérant un lien physiopathologique unique en dehors de la surcharge de volume.

### 3. Amylose myocardique

Deux études se sont intéressées à la valeur pronostique de l'IRM dans l'amylose myocardique.

>>> Kotecha *et al.* ont étudié 286 patients (100 avec amylose systémique AL, 163 avec amylose cardiaque ATTR, 12 avec suspicion d'amylose ATTR, 11 sujets asymptomatiques avec une mutation TTR) et 30 volontaires sains [9]. Ils démontrent la présence d'œdème myocardique (élévation du T2 du myocarde) avec un T2 plus élevé chez les patients ayant une amylose AL non traitée ( $56,6 \pm 5,1$  ms) (amylose AL traitée  $53,6 \pm 3,9$  ms ; amylose ATTR  $54,2 \pm 4,1$  ms ;  $p < 0,01$  vs contrôles :  $48,9 \pm 2,0$  ms). La présence de l'œdème est confirmée par les biopsies réalisées dans un sous-groupe de patients. La masse VG et la fraction de volume extracellulaire sont plus élevées dans l'amylose ATTR par rapport à l'amylose AL, et la FEVG est plus basse ( $p < 0,001$ ). Le T2 du myocarde est un facteur prédictif indépendant de mortalité dans l'amylose AL. Cette étude suggère des mécanismes autres que l'infiltration amyloïde contribuant à la mortalité dans l'amylose AL (fig. 6).

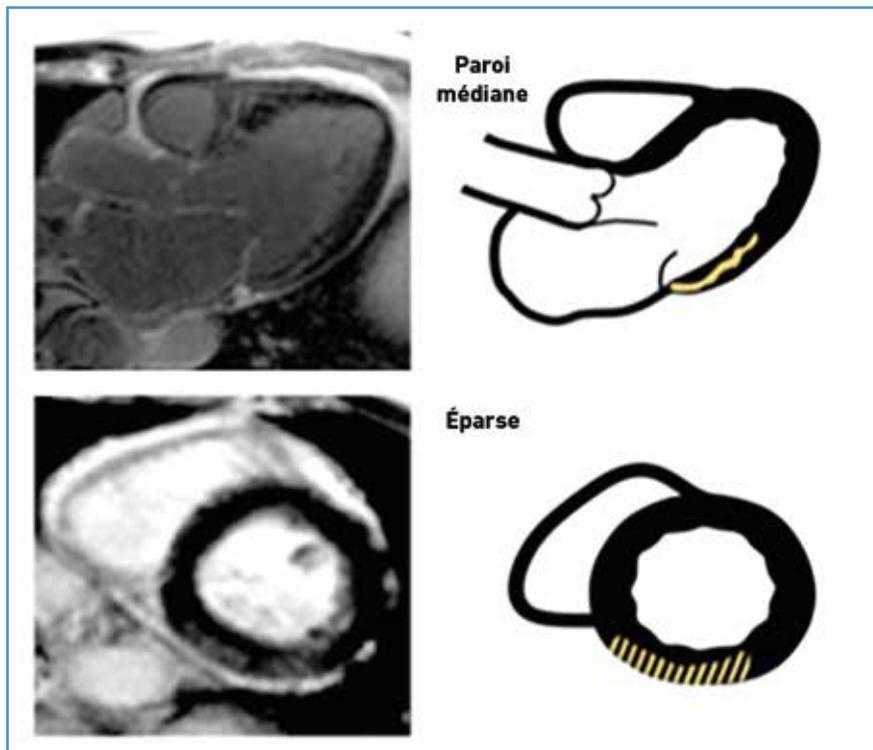


Fig. 5 : Fibrose de type non ischémique présente chez 77/356 patients, nettement plus fréquente dans les IM primitives avec prolapsus, et associée à un taux accru d'événements arythmiques graves.

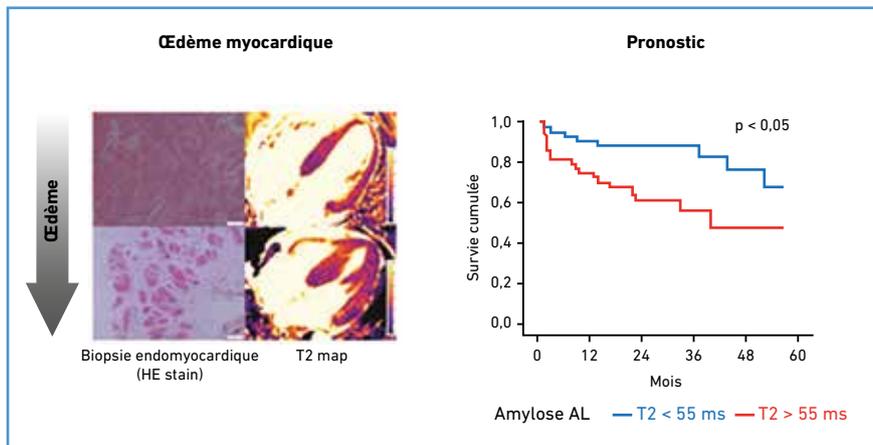


Fig. 6 : Présence d'œdème myocardique chez un patient ayant une amylose AL, représentant un facteur prédictif indépendant de mortalité.

>>> La seconde étude montre une élévation du T1 natif du myocarde et de la fraction de volume extracellulaire (ECV) chez 82 patients présentant une amylose AL par rapport aux contrôles ( $1\,438 \pm 120$  ms vs  $1\,283 \pm 46$  ms ;  $p = 0,001$  ;  $43,9 \pm 10,9$  % vs  $27,0 \pm 1,7$  % ;  $p = 0,001$ , respectivement) [10]. Sur un suivi médian de 8 mois, les auteurs rapportent 21 décès. **Un ECV  $\geq 44,0$  % (RR 7,249 ; IC 95 % 1,751-13,179 ;  $p = 0,002$ ) et la présence d'un rehaussement tardif diffus (RR 4,804, IC 95 % : 1,971-12,926 ;  $p = 0,001$ ) représentent les 2 facteurs pronostiques indépendants de mortalité**, alors que le T1 du myocarde n'est pas prédictif de mortalité.

#### 4. Insuffisance cardiaque à fonction systolique VG préservée

Les auteurs ont inclus 118 patients ayant une insuffisance cardiaque à FEVG préservée et ont évalué la fibrose interstitielle diffuse par la mesure de la fraction de volume extracellulaire (ECV) chez les patients et les contrôles [11]. L'ECV moyen est significativement plus élevé chez les patients vs les contrôles ( $32,9 \pm 4,8$  % vs  $28,2 \pm 2,4$  % ;  $p < 0,001$ ) et **la présence d'un ECV  $> 33$  ms est associée à une mortalité plus élevée et à un taux plus élevé d'hospitalisation durant le suivi moyen d'un an.**

## ■ Scanner cardiaque

### 1. Irradiation

>>> Cette première étude intéressante fait un état des lieux des doses et des stratégies de réduction de doses utilisées en scanner cardiaque dans 61 hôpitaux et 32 pays avec une inclusion de 4 502 patients sur un mois calendaire en 2017 [12]. Les données et images ont été analysées dans un *core lab* indépendant. L'indication la plus fréquente de scanner cardiaque est l'évaluation de la maladie coronaire (89 % des patients). La DLP médiane est de  $195$  mGy.cm. La DLP est réduite de 78 % par rapport à une étude similaire de 2007 et sans

augmentation du nombre de scanners cardiaques non diagnostiques (1,7 % en 2007 vs 1,9 % en 2017 ;  $p = 0,55$ ). On observe une grande variation de DLP entre les hôpitaux (57-2 090 mGy.cm). **Les facteurs prédictifs indépendants de la dose** sont le poids, la fréquence cardiaque, le rythme sinusal, le voltage kV, la reconstruction itérative et les protocoles d'acquisition. Des éléments techniques permettant ces stratégies de réduction de dose ont été récemment proposés [13].

>>> Une équipe spécialisée de médecins s'est intéressée à la pertinence du facteur de conversion k utilisé (0,014 mSv/mGy.cm) pour calculer la dose effective en scanner cardiaque à partir de la DLP fournie par le scanner ( $DE = DLP \times k$ -factor) [14]. Le facteur k utilisé actuellement a été déterminé pour le scanner thoracique non cardiaque et avec des scanners monocoupes. Un total de 120 protocoles sur 12 scanners différents ont été testés sur des fantômes anthropomorphiques avec des détecteurs précis de dose d'irradiation. La dose a été calculée précisément sur le cœur. Les auteurs rapportent un facteur k réel moyen de 0,026 mSv/mGy.cm (entre 0,020 et 0,035 mSv/mGy.cm), indiquant que le facteur k actuel sous-estime la dose effective de 46 % en moyenne (30-60 %). Les facteurs k sont plus élevés en cas d'acquisition axiale prospective vs hélicoïdale rétrospective, pour le score calcique vs angiographie coronaire, les hauts voltages (100-120 kV) vs 80 kV et varient selon les constructeurs. **Les auteurs concluent que les doses d'irradiation pour le scanner cardiaque ont été jusqu'ici très sous-estimées et que l'utilisation d'un facteur k spécifique au cœur et adapté aux scanners modernes permettrait de mieux informer sur le rapport risque-bénéfice du scanner cardiaque.**

### 2. Insuffisance coronaire

#### ● Imagerie de perfusion myocardique par scanner

Une étude a comparé une stratégie d'évaluation de patients coronariens

stables en utilisant un protocole de scanner coronaire + imagerie de perfusion au cours du stress vs un test fonctionnel simple [15]. Entre juillet 2013 et novembre 2015, 268 patients (58 ans, 49 % femmes) ayant des douleurs thoraciques d'effort stables (probabilité pré-test moyenne 54 %) sont randomisés prospectivement dans un groupe scanner cardiaque et un groupe test fonctionnel simple (95 % ECG d'effort). Le protocole de scanner inclut un score calcique, suivi d'une angiographie coronaire si du calcium est détecté, et d'une imagerie de perfusion myocardique au cours du stress en cas de sténose  $\geq 50$  %. À 6 mois, le taux de coronarographies sans indication de niveau I ESC à une revascularisation est plus bas dans le groupe scanner que dans le groupe test fonctionnel (2/130 [1,5 %] vs 10/138 [7,2 %] ;  $p = 0,035$ ). La proportion de coronarographies avec une indication de revascularisation niveau I est plus élevée (88 % vs 50 % ;  $p = 0,017$ ). Une évaluation complémentaire a été nécessaire chez 13 % des patients du groupe scanner vs 37 % des patients du groupe test fonctionnel ( $p < 0,001$ ). Le taux d'événements cardiaques est similaire dans les 2 groupes (3 %). La dose d'irradiation cumulée médiane est de 3,1 mSv dans le groupe CT vs 0 mSv ( $p < 0,001$ ).

>>> Chez des patients admis pour une douleur thoracique aiguë sans sus-décalage du ST et sans élévation de troponine, Sogaard *et al.* ont comparé une stratégie d'évaluation par scanner coronaire seul (CTA) et scanner coronaire + imagerie de perfusion au cours du stress (CTA + CTP) (randomisation 1:1) [16]. Parmi les 300 patients du groupe CTA + CTP, 41 (14 %) ont bénéficié d'une coronarographie vs 89 (30 %) du groupe CTA ( $p < 0,0001$ ). Le nombre de revascularisations est significativement moins important dans le groupe CTA + CTP par comparaison au groupe CTA ( $n = 20$  [7 %] vs  $n = 42$  [14 %] ;  $p = 0,0045$ ). Sur un suivi moyen de 18 mois, le taux d'événements est similaire dans les 2 groupes (complications de la corona-

## L'année cardiologique

rographie, décès, hospitalisation pour douleur thoracique, angor instable, infarctus aigu, nouvelle coronarographie, nouvelle revascularisation).

**Ainsi, la stratégie qui couple un test fonctionnel à l'angiographie coronaire permet de réduire le nombre d'exams invasifs et de revascularisations sans effet adverse sur le pronostic.**

### ● FFR

Entre juillet 2015 et octobre 2017, le registre international ADVANCE a inclus 5 083 patients symptomatiques ayant une insuffisance coronaire suspectée et de l'athérome coronaire sur le scanner dans 38 centres [17]. Ce registre montre que **la réalisation d'une FFR-CT permet de modifier l'indication thérapeutique recommandée dans 2/3 des cas par rapport à l'angiographie coronaire seule**, est associée à un moindre taux de coronarographies normales, permet de prédire la revascularisation et d'identifier des patients à bas risque d'événements à 90 jours.

>>> Une autre étude a comparé le Syntax score anatomique par scanner (CTA-SS) au Syntax score fonctionnel en utilisant la FFR-CT (FSS) chez des patients tritonculaires [18]. Le FSS est déterminé en incluant uniquement les lésions physiologiquement significatives (FFRCT  $\leq 0,80$ ). Le CTA-SS est faisable chez 86 % (66/77) des patients vs 80 % (53/66) pour le FSS. Le Syntax score anatomique est surestimé par CT vs l'angiographie conventionnelle ( $27,6 \pm 6,4$  vs  $25,3 \pm 6,9$ ;  $p < 0,0001$ ) alors que le FSS donne des résultats similaires avec le guide invasif ( $21,6 \pm 7,8$  vs  $21,2 \pm 8,8$ ;  $p = 0,589$ ). Le FSS a permis de reclassifier 30 % des patients du groupe risque haut-intermédiaire vers le groupe bas risque. **La FFR-CT a donc une bonne efficacité pour détecter les lésions fonctionnelles significatives chez les patients tritonculaires.**

>>> Cet autre travail rétrospectif a permis de revoir 3 674 patients ayant des

douleurs thoraciques stables, évalués par scanner coronaire et FFR-CT pour ceux qui présentaient une sténose de 30-70 % [19]. Les patients ont été classés en 4 groupes :

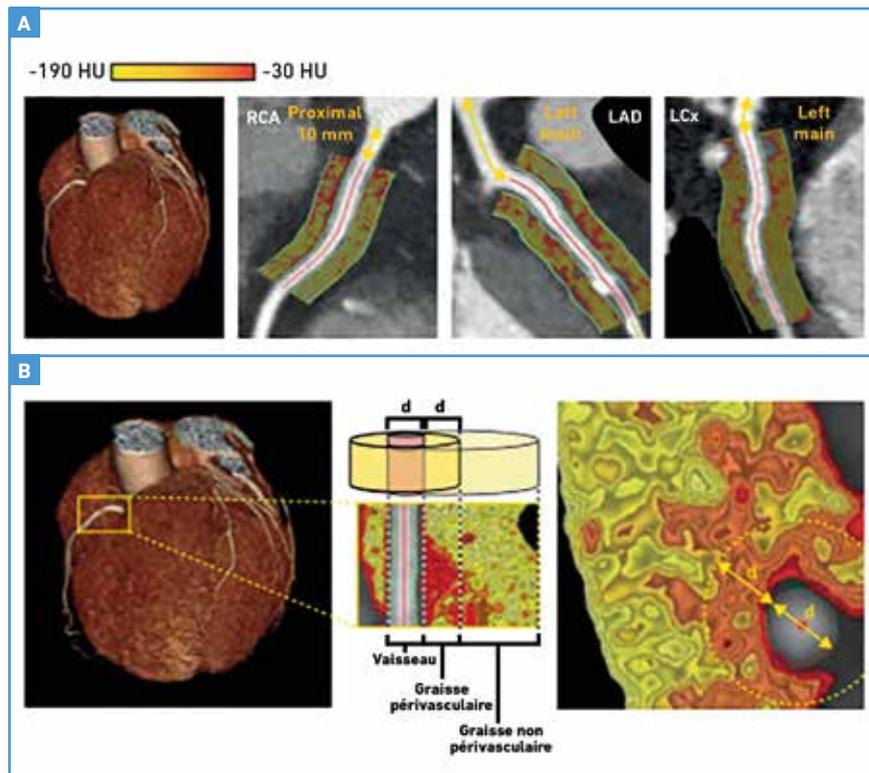
- sténose au scanner  $< 30$  %, traitement médical optimal, pas d'autre test ;
- FFRCT  $> 0,80$ , traitement médical optimal, pas d'autre test ;
- FFRCT  $\leq 0,80$ , traitement médical optimal, pas d'autre test ;
- FFRCT  $\leq 0,80$ , traitement médical optimal, réalisation d'une coronarographie invasive.

La FFR-CT est disponible chez 677 patients et le test est négatif ( $> 0,8$ ) chez 410 patients (61 %). Chez 75 % des patients avec une FFR-CT  $> 0,8$ , la sténose coronaire maximale était  $\geq 50$  %. Sur un suivi médian de 24 mois, la survenue du critère combiné (mortalité toute cause, infarctus du myocarde, hospitalisation pour angor instable, revasculari-

sation non programmée) est comparable dans les groupes 1 et 2 (2,8 % ; IC 95 % : 1,4-4,9 % ; et 3,9 % ; IC 95 % : 2,0-6,9 %, respectivement) ( $p = 0,58$ ), mais elle est plus élevée dans le groupe 3 vs groupe 1 (9,4 % ;  $p = 0,04$ ), avec une tendance dans le groupe 4 vs groupe 1 (6,6 % ;  $p = 0,08$ ). Le risque d'infarctus est plus bas dans le groupe 4 (1,3 %) que dans le groupe 3 (8 % ;  $p < 0,001$ ). **Chez les patients ayant une sténose coronaire intermédiaire, la FFR-CT permet d'identifier les patients qui ne nécessitent pas d'autres investigations ou interventions (FFRCT  $> 0,80$ ) des patients à plus haut risque (FFRCT  $\leq 0,80$ ) qui bénéficieront de la coronarographie invasive et d'une intervention.**

### ● Inflammation coronaire et composition de la plaque

L'inflammation de l'artère coronaire inhibe l'adipogenèse au niveau de la graisse périvasculaire. L'index d'atténua-



**Fig. 7 : A.** Phénotypage de l'index d'atténuation de graisse périvasculaire (IAGP) autour des 3 artères coronaires majeures épiscopales, avec les cartographies colorées d'IAGP. **B.** Phénotypage d'IAGP autour de la CD proximale.

tion de la graisse périvasculaire (IAGP) est un nouveau biomarqueur d'imagerie qui permet de détecter l'inflammation coronaire en cartographiant au scanner les modifications locales de l'atténuation de la graisse périvasculaire (**fig. 7**) [20]. Sur près de 4 000 participants et sur un suivi médian de 6 ans, des valeurs élevées d'IAGP autour de la CD proximale et de l'IVA sont prédictives de la mortalité toute cause et de la mortalité cardiaque (RR: 2,15; IC 95 % : 1,33-3,48; p = 0,0017). Des valeurs d'IAGP  $\geq$  70,1 HU sont un facteur prédictif de mortalité cardiaque. **Ces résultats méritent évidemment d'être dupliqués mais ils pourraient permettre de guider des stratégies de prévention primaire ciblée et de prévention secondaire intensive.**

>>> Deux études intéressantes démontrent que la FFR dépend d'autres éléments que la sévérité de la sténose, le remodelage positif de la plaque et le volume de plaque non calcifié [21], ou encore le volume du core nécrotique de la plaque [22].

>>> Cette étude prospective non randomisée a inclus 80 patients ayant présenté un SCA de moins d'un mois et traités médicalement de manière optimale. Les patients reçoivent un traitement médical optimal seul ou par ce même traitement plus 0,5 mg/j de colchicine. À 1 an, la colchicine a permis de réduire significativement le volume de la plaque hypodense vs contrôles (15,9 mm<sup>3</sup> [-40,9 %] vs 6,6 mm<sup>3</sup> [-17,0 %]; p = 0,008), qui est **un marqueur d'instabilité et un prédicteur robuste de survenue d'événements cardiovasculaires.**

### ● Stratégie de prise en charge de la maladie coronaire

>>> Une méta-analyse de 13 essais compare 10 315 patients avec une coronaropathie suspectée dans une stratégie d'évaluation par scanner coronaire et 9 777 patients avec une stratégie d'évaluation par test fonctionnel [24]. Sur un suivi moyen de 18 mois,

il n'y a pas de différence de mortalité (1,0 % vs 1,1 %; RR: 0,93; IC 95 % : 0,71-1,21) ou d'hospitalisation pour une cause cardiaque (2,7 % vs 2,7 %; RR: 0,98; IC 95 % : 0,79-1,21), mais la stratégie par scanner est associée à une réduction d'incidence de l'infarctus (0,7 % vs 1,1 %; RR: 0,71; IC 95 % : 0,53-0,96), à un nombre plus élevé de coronarographies invasives (11,7 % vs 9,1 %; RR: 1,33; IC 95 % : 1,12-1,59) et de revascularisations (7,2 % vs 4,5 %; RR: 1,86; IC 95 % : 1,43-2,43). **Les patients du groupe scanner ont plus d'annonces de diagnostic de coronaropathie et plus d'initiations de traitement par aspirine et statine.**

>>> Une très belle étude a comparé différentes stratégies d'évaluation (scanner coronaire, SPECT 99 m/tetrofosmin, 15O-H<sub>2</sub>O PET) chez 208 patients ayant une coronaropathie suspectée, avec la FFR invasive comme référence [25]. Des images hybrides ont été générées et utilisées pour le diagnostic en cas d'images anatomiques ou de tests fonctionnels anormaux. Parmi les 208 patients (76 femmes, 132 hommes, 58 ± 9 ans), 92 (44,2 %) ont une insuffisance coronaire significative (FFR < 0,8). La sensibilité est de 90 % pour le scanner, 57 % pour le SPECT et 87 % pour le PET; la spécificité est de 60 % pour le scanner, 94 % pour le SPECT et 84 % pour le PET. **L'efficacité diagnostique est la plus élevée pour le PET (85 %) (scanner 74 %, SPECT 77 %). L'efficacité diagnostique n'est pas améliorée par l'imagerie hybride SPECT-CT (76 %) ou PET-CT (84 %), le gain en spécificité étant annulé par la perte de sensibilité.**

### 3. Rôle du scanner dans l'endocardite

Le scanner a été comparé à l'ETO 3D chez 75 patients présentant une endocardite. Le scanner a une performance diagnostique équivalente à l'ETO pour la détection des végétations volumineuses à haut potentiel embolique ( $\geq$  10 mm). **L'ETO a une meilleure efficacité pour les petites végétations, les perforations valvulaires et les fistules intracardiaques, tandis que le scanner est plus utile pour les abcès péri-valvulaires et les lésions coronaires associées** [26].

**ratons valvulaires et les fistules intracardiaques, tandis que le scanner est plus utile pour les abcès péri-valvulaires et les lésions coronaires associées** [26].

### BIBLIOGRAPHIE

1. BIGLANDS JD, IBRAHEEM M, MAGEE DR *et al.* Quantitative Myocardial Perfusion Imaging Versus Visual Analysis in Diagnosing Myocardial Ischemia: A CE-MARC Substudy. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018;11:711-718.
2. FOLEY JRJ, KIDAMBI A, BIGLANDS JD *et al.* A comparison of cardiovascular magnetic resonance and single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging in left main stem or equivalent coronary artery disease: a CE-MARC substudy. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2017;19:84.
3. LEVELT E, PIECHNIK SK, LIU A *et al.* Adenosine stress CMR T1-mapping detects early microvascular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus without obstructive coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2017;19:81.
4. BUCKERT D, WITZEL S, STEINACKER JM *et al.* Comparing Cardiac Magnetic Resonance-Guided Versus Angiography-Guided Treatment of Patients With Stable Coronary Artery Disease: Results From a Prospective Randomized Controlled Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018;11:987-996.
5. GARG P, BROADBENT DA, SWOBODA PP *et al.* Extra-cellular expansion in the normal, non-infarcted myocardium is associated with worsening of regional myocardial function after acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2017;19:73.
6. TREIBEL TA, KOZOR R, SCHOFIELD R *et al.* Reverse Myocardial Remodeling Following Valve Replacement In Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 2018;71:860-871.
7. MUSA TA, TREIBEL TA, VASSILIOU VS *et al.* Myocardial Scar and Mortality in Severe Aortic Stenosis: Data from the BSCMR Valve Consortium. *Circulation*, 2018. pii: CIRCULATIONAHA.117.032839. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032839. [Epub ahead of print]
8. KITKUNGVAN D, NABI F, KIM RJ *et al.* Myocardial Fibrosis in Patients With Primary Mitral Regurgitation With and Without Prolapse. *J Am Coll Cardiol*, 2018;72:823-834.

## L'année cardiologique

9. KOTECHEA T, MARTINEZ-NAHARRO A, TREIBEL TA *et al.* Myocardial Edema and Prognosis in Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*, 2018;71:2919-2931.
10. LIN L, LI X, FENG J *et al.* The prognostic value of T1 mapping and late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with light chain amyloidosis. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2018;20:2.
11. ROY C, SLIMANI A, DE MEESTER C *et al.* Associations and prognostic significance of diffuse myocardial fibrosis by cardiovascular magnetic resonance in heart failure with preserved ejection fraction. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2018;20:55.
12. STOCKER TJ, DESEIVE S, LEIPSIK J *et al.* Reduction in radiation exposure in cardiovascular computed tomography imaging: results from the Prospective Multicenter Registry on Radiation Dose Estimates of Cardiac CT Angiography IN Daily Practice in 2017 (PROTECTION VI). *Eur Heart J*, 2018. doi: 10.1093/eurheartj/ehy546. [Epub ahead of print]
13. GIMELLI A, ACHENBACH S, BUEGHEL RR *et al.* Strategies for radiation dose reduction in nuclear cardiology and cardiac computed tomography imaging: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), the Cardiovascular Committee of European Association of Nuclear Medicine (EANM), and the European Society of Cardiovascular Radiology (ESCR). *Eur Heart J*, 2018;39:286-296.
14. TRATTNER S, HALLIBURTON S, THOMPSON CM *et al.* Cardiac-Specific Conversion Factors to Estimate Radiation Effective Dose From Dose-Length Product in Computed Tomography. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018;11:64-74.
15. LUBBERS M, COENEN A, KLOFFARD M *et al.* Comprehensive Cardiac CT With Myocardial Perfusion Imaging *Versus* Functional Testing in Suspected Coronary Artery Disease: The Multicenter, Randomized CRESCENT-II Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2017. pii: S1936-878X(17)30993-2. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.10.010. [Epub ahead of print]
16. SØRGAARD MH, LINDE JJ, KÜHL JT *et al.* Value of Myocardial Perfusion Assessment With Coronary Computed Tomography Angiography in Patients With Recent Acute-Onset Chest Pain. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2017. pii: S1936-878X(17)30992-0. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.09.022. [Epub ahead of print]
17. FAIRBAIRN TA, NIEMAN K, AKASAKA T *et al.* Real-world clinical utility and impact on clinical decision-making of coronary computed tomography angiography-derived fractional flow reserve: lessons from the ADVANCE Registry. *Eur Heart J*, 2018. doi: 10.1093/eurheartj/ehy530. [Epub ahead of print]
18. COLLET C, MIYAZAKI Y, RYAN N *et al.* Fractional Flow Reserve Derived From Computed Tomographic Angiography in Patients With Multivessel CAD. *J Am Coll Cardiol*, 2018;71:2756-2769.
19. NØRGAARD BL, TERKELSEN CJ, MATHIASSEN ON *et al.* Clinical Outcomes Using Coronary CT Angiography and FFRCT-Guided Management of Stable Chest Pain Patients. *J Am Coll Cardiol*, 2018. pii: S0735-1097(18)35745-0. doi: 10.1016/j.jacc.2018.07.043. [Epub ahead of print]
20. OIKONOMOU EK, MARWAN M, DESAI MY *et al.* Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular risk (the CRISP CT study): a post-hoc analysis of prospective outcome data. *Lancet*, 2018. pii: S0140-6736(18)31114-0. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31114-0. [Epub ahead of print]
21. DRIESSEN RS, STUIJFZAND WJ, RAIJMAKERS PG *et al.* Effect of Plaque Burden and Morphology on Myocardial Blood Flow and Fractional Flow Reserve. *J Am Coll Cardiol*, 2018;71:499-509.
22. AHMADI A, LEIPSIK J, ØVREHUS KA *et al.* Lesion-Specific and Vessel-Related Determinants of Fractional Flow Reserve Beyond Coronary Artery Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018;11:521-530.
23. VAIDYA K, ARNOTT C, MARTINEZ GJ *et al.* Colchicine Therapy and Plaque Stabilization in Patients With Acute Coronary Syndrome: A CT Coronary Angiography Study. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018;11:305-316.
24. FOY AJ, DHURVA SS, PETERSON B *et al.* Coronary Computed Tomography Angiography vs Functional Stress Testing for Patients With Suspected Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*, 2017;177:1623-1631.
25. DANAD I, RAIJMAKERS PG, DRIESSEN RS *et al.* Comparison of Coronary CT Angiography, SPECT, PET, and Hybrid Imaging for Diagnosis of Ischemic Heart Disease Determined by Fractional Flow Reserve. *JAMA Cardiol*, 2017;2:1100-1107.
26. KIM IC, CHANG S, HONG GR *et al.* Comparison of Cardiac Computed Tomography With Transesophageal Echocardiography for Identifying Vegetation and Intracardiac Complications in Patients With Infective Endocarditis in the Era of 3-Dimensional Images. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2018;11:e006986.

---

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

# Le nouveau portail de Performances Médicales

| [www.performances-medicales.com](http://www.performances-medicales.com) |

performances  
médicales

QUI SOMMES-NOUS NOS REVUES NOS ÉDITIONS SPÉCIALES NOS CONGRÈS

## La cigarette électronique (“vaporisateur personnel”) : un bon substitut à la cigarette ?

Par D. Thomas

RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES | REVUES GÉNÉRALES

**réalités** n° 329  
CARDIOLOGIQUES

**réalités** n° 224  
PÉDIATRIQUES

**réalités** n° 255  
OPHTALMOLOGIQUES

**réalités** n° 27  
ONCOLOGIE PULMONAIRE

ACCÉDER AU SITE

S'ABONNER À LA VERSION PAPIER

**réalités** n° 192  
GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

**réalités** n° 276  
NEUROLOGIE

**réalités** n° 273  
DERMATOLOGIE

**réalités** n° 265  
OPHTALMOLOGIQUES

ACCÉDER AU SITE

S'ABONNER À LA VERSION PAPIER

### NOS CONGRÈS

**JIFRO**

JOURNÉES INTERACTIVES DE FORMATION DE RÉALITÉS OPHTALMOLOGIQUES

EN SAVOIR PLUS

**JIRD**

JOURNÉES INTERACTIVES DE RÉALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE

EN SAVOIR PLUS

**JIRP**

JOURNÉES INTERACTIVES DE RÉALITÉS PÉDIATRIQUES

EN SAVOIR PLUS

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

**HTA**

# TARKA... c'est pour moi !

INHIBITEUR CALCIQUE

Vérapamil

IEC

Trandolapril



## TARKA® LP

Vérapamil + Trandolapril

**Association EXCLUSIVE de vérapamil + trandolapril**

180 mg/2 mg

240 mg/2 mg

240 mg/4 mg

■ TARKA® LP 180 mg/2 mg est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle après échec thérapeutique d'une monothérapie par un inhibiteur de l'enzyme de conversion. ■ TARKA® LP 240 mg/2 mg est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle chez les patients dont la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par 240 mg de vérapamil en monothérapie, et chez les patients dont la pression artérielle est normalisée par les deux composants pris en association libre, à ces doses. ■ TARKA® LP 240 mg/4 mg est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle chez les patients dont la pression artérielle est normalisée par les deux composants pris en association libre, à ces doses.

Les mesures hygiéno-diététiques sont indispensables chez tous les patients hypertendus, quel que soit le niveau tensionnel.

Les Résumés des Caractéristiques des Produits sont disponibles sur la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) ou sur le site internet de l'ANSM ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)).

Better Health  
for a Better World\*