



HIGH RISK!

Le billet du mois de F. Diévert

Les anticoagulants oraux directs dans la maladie coronaire

**Recommandations de l'ACC et de l'AHA
sur la prise en charge de la cholestérolémie**

Quel bilan coronaire avant une chirurgie carotidienne ?

Faut-il dépister l'ischémie myocardique après une revascularisation ?

Rôle et intérêt de l'IRM cardiaque dans les cardiomyopathies

COMITÉ D'HONNEUR

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

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr B. Brebilla-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. Foult, Dr D. Himbert, Pr Ph. Hoang The Dan, Pr P. Jourdain, Dr J.M. Juliard, Dr D. Karila-Cohen, Pr J.P. Laissy, Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart, Dr D. Marcadet, Dr P.L. Massoure, Pr J.L. Monin, Dr M.C. Morice, Pr A. Pathak, Dr J.F. Paul, Dr D. Payen, Dr O. Paziadaud, Dr F. Philippe, Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant, Dr Ph. Ritter, Pr J. Roncalli, Dr C. Scheublé, Dr L. Tafanelli, Dr B. Vaisse, Pr B. Verges

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Genest

DIRECTEUR DE LA RÉDACTION

Dr F. Diévert

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

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

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, 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^e trimestre 2018

Sommaire

Décembre 2018

n° 341



BILLET DU MOIS

- 3 L'étude REDUCE-IT réhabilite-t-elle les acides gras oméga-3 en prévention cardiovasculaire et/ou les triglycérides comme cible thérapeutique ?**
F. Diévert
- 5 Commentaires de P.-G. Steg co-investigateur principal de l'étude**

REVUES GÉNÉRALES

- 11 Les anticoagulants oraux directs dans la maladie coronaire**
G. Cayla, B. Lattuca
- 17 Recommandations de l'ACC et de l'AHA sur la prise en charge de la cholestérolémie**
F. Delahaye
- 19 Quel bilan coronaire avant une chirurgie carotidienne ?**
N. Benyounes, C. Sabben, C. Van Der Vynckt, S. Ederhy, L. Soulat-Dufour, A. Cohen

- 27 Faut-il dépister l'ischémie myocardique après une revascularisation coronaire ?**
N. Amabile, Q. Landolff, C. Caussin
- 31 Rôle et intérêt de l'IRM cardiaque dans les cardiomyopathies**
A. Soufiani, D. Mohty

Un bulletin d'abonnement est en page 16.

Image de couverture : ©Hriana@shutterstock.com

■ Billet du mois

L'étude REDUCE-IT réhabilite-t-elle les acides gras oméga-3 en prévention cardiovasculaire et/ou les triglycérides comme cible thérapeutique ?

“Dire qu’un paradoxe contient toujours une vérité n’est même plus un paradoxe.”
~ Jean-Claude Carrière



F. DIÉVERT
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Cela paraît être une avancée majeure en prévention cardiovasculaire (CV) : chez des patients à risque CV élevé, tous traités par statine, ayant un LDL cholestérol (LDL-c) bas et des triglycérides modérément élevés, un traitement par un acide gras oméga-3 réduit de façon très ample le risque d'événements CV majeurs. C'est le résultat principal de l'étude REDUCE-IT (*Reduction of Cardiovascular Events with EPA – Intervention Trial*) présenté lors des sessions scientifiques de l'*American Heart Association* par Deepak Bhatt, concomitamment à sa publication dans le *New England Journal of Medicine (NEJM)*.

A priori, on pourrait penser que cette étude, d'une part, valide le fait qu'il est utile de diminuer la triglycéridémie et, d'autre part, qu'une supplémentation en acides gras oméga-3 est cliniquement bénéfique. Pourtant, cela ne peut être affirmé au terme de cette étude et ce billet a pour objectif d'indiquer pourquoi.

■ L'étude REDUCE-IT

L'étude REDUCE-IT a été un essai thérapeutique contrôlé, conduit en double aveugle contre placebo afin d'évaluer un acide gras oméga-3 purifié, exclusivement de l'acide eicosapentaénoïque (EPA), et à forte dose (4 g par jour) chez 8 179 patients étant pour 70 % des cas en prévention CV secondaire et pour 30 % des cas en prévention CV primaire et ayant alors dans ce cas un diabète et un facteur de risque CV supplémentaire. Le placebo était constitué de gélules d'huile minérale.

Les critères lipidiques d'enrôlement étaient au nombre de trois : recevoir un traitement par une statine, avoir un LDL-c compris entre 0,4 et 1,0 g/L et avoir une triglycéridémie au moins une fois comprise entre 1,50 et 4,99 g/L à deux dosages successifs. De ce fait, parmi les patients enrôlés, certains pouvaient avoir eu au moins un dosage de triglycérides inférieur à 1,50 g/L.

Billet du mois

À l'inclusion, le LDL-c était en moyenne à 0,75 g/L et par rapport au placebo a diminué de 6,6 % sous EPA, la triglycéridémie était en moyenne à 2,16 g/L et a diminué de 19,7 % sous EPA (valeurs corrigées de la modification sous placebo).

Au terme d'un suivi médian de 4,9 ans, sous EPA par rapport au placebo, il y a eu une réduction significative et de 25 % en valeur relative (17,2 vs 22 % ; HR : 0,75 ; IC 95 % : 0,68-0,83 ; p = 0,00000001) des événements du critère primaire (décès CV, infarctus du myocarde [IDM] non fatal, AVC non fatal, revascularisation coronaire ou angor instable justifiant une hospitalisation). Chacun de ces événements a été réduit significativement (en analyse hiérarchisée des critères secondaires) de façon ample, y compris les AVC qui ont été réduits de 28 % en valeur relative (HR : 0,72 ; IC 95 % : 0,55-0,93 ; p = 0,001). Seule la mortalité totale n'a pas été diminuée significativement (HR : 0,87 ; IC 95 % : 0,64-1,02).

Les analyses complémentaires ont montré, sous EPA par rapport au placebo, une réduction du risque de mort subite certifiée comme cardiaque (1,5 vs 2,1 % ; HR : 0,69 ; IC 95 % : 0,50-0,96) et du risque d'arrêt cardiaque (0,5 vs 1,0 % ; HR : 0,52 ; IC 95 % : 0,31-0,86).

Elles ont aussi montré en considérant le critère associant les décès CV, les IDM et les AVC, un effet homogène quel que soit le sous-groupe considéré, notamment en prévention CV primaire et secondaire.

L'effet clinique a été homogène, que les triglycérides initiaux aient été supérieurs ou inférieurs à 2 g/L, aient été supérieurs ou inférieurs à 1,5 g/L et que la triglycéridémie atteinte sous EPA ait été inférieure ou supérieure à 1,5 g/L.

Les effets indésirables significatifs ont été, sous EPA par rapport au placebo, une augmentation du risque d'œdèmes périphériques (6,5 vs 5,0 %), de constipation (5,4 vs 3,6 %), de fibrillation atriale

(5,3 vs 3,9 %) et, inversement, un moindre risque de diarrhée (9,0 % vs 11,1 %) et d'anémie (4,7 vs 5,8 %).

Les questions posées

Ce résultat a été présenté comme fiable, important et ample par son investigateur principal. Cela apparaît réel en première analyse, d'autant que la méthode de l'étude semble exempte de biais majeur. De fait, ce résultat et cette étude posent plusieurs questions et un élément particulier de son protocole pourrait constituer un biais de prise en compte complexe.

>>> La première et principale question posée par cette étude est : son résultat est-il valide ? C'est-à-dire, démontre-t-il réellement le bénéfice intrinsèque de la molécule évaluée sachant que le placebo utilisé était une huile minérale, et donc n'était pas un réel placebo ? En d'autres termes, le résultat de l'étude REDUCE-IT pourrait-il, pour tout ou partie, être expliqué par un effet non favorable et spécifique de l'huile minérale utilisée comme placebo ? C'est une des questions posées dans l'éditorial accompagnant la publication des résultats dans le *NEJM*.

>>> Si le résultat de l'étude REDUCE-IT est valide, cela signifie-t-il qu'il faut diminuer la triglycéridémie pour diminuer le risque CV ?

>>> Si le résultat de l'étude REDUCE-IT est valide, cela signifie-t-il que les acides gras oméga-3 apportent un bénéfice clinique ?

L'huile minérale comme placebo

Il est difficile de juger de l'influence de l'utilisation d'une huile minérale comme placebo : ce composé a-t-il eu un effet neutre et a-t-il donc agi comme un réel placebo ? Ou a-t-il eu des effets spécifiques potentiellement délétères ayant pu majorer l'ampleur du bénéfice

observé dans cette étude avec l'EPA, voire ayant pu expliquer ce bénéfice ?

Les auteurs de l'éditorial accompagnant la publication des résultats de l'étude REDUCE-IT dans le *NEJM* indiquent qu'une huile minérale peut réduire l'absorption intestinale de certains traitements, ce qui pourrait donc rendre moins efficaces certains des traitements des patients du groupe placebo, et peut augmenter les niveaux de lipoprotéines athérogènes et de la CRP. Ils rappellent que dans l'étude REDUCE-IT, dans le groupe "placebo" et par rapport à l'état de base, il y a eu en moyenne à 1 an une augmentation de 2,2 % des triglycérides, de 10,9 % du LDL-c et de 10,4 % du non-HDL-c, et à 2 ans, une augmentation de 7,8 % de l'apo B et de 32,3 % de la CRP. Comme il s'agit d'une comparaison par rapport à l'état de base, il est difficile de juger si cela a été un effet induit par l'huile minérale ou s'il s'est agi d'une évolution naturelle dans le groupe de patients sous placebo, notamment liée à la diminution progressive des traitements associés comme cela est classique.

De même, en médecine, les huiles minérales étant le plus souvent prescrites pour leur effet laxatif, il est difficile de juger si l'augmentation du risque de constipation dans le groupe sous EPA et l'augmentation de celui de diarrhée dans le groupe "placebo" sont des effets induits par l'huile minérale ou par l'EPA. Comment, de ce fait, évaluer l'effet de réduction de la mort subite dans le groupe sous EPA : a-t-il pu être induit par des hypokaliémies dans le groupe sous huile minérale ? Et donc, dans ce cas, l'effet constaté sur la mort subite est-il à considérer comme un effet délétère du "placebo" ou comme un effet bénéfique spécifique de l'EPA ?

Les triglycérides comme facteur de risque

Le débat est ancien mais non encore tranché : il n'est en effet toujours pas démontré que les triglycérides consti-

Commentaires



P.-G. STEG
Hôpital Bichat (Paris),
co-investigateur
principal de l'étude
REDUCE-IT.

Une des critiques portées à l'encontre des résultats et/ou de la méthode de l'étude REDUCE-IT est que le placebo n'en était pas strictement un mais comprenait une huile minérale.

Cette critique justifie quelques commentaires :

- Le résultat de l'étude REDUCE-IT n'est pas isolé : en effet, les 2 seules études qui ont évalué des fortes doses d'oméga-3 ont des résultats concordants (JELIS et REDUCE-IT). Toutes les études avec des doses faibles sont globalement négatives.

- Même si l'on peut croire que l'huile minérale utilisée dans le groupe placebo a eu un effet sur le résultat observé, l'ampleur de l'effet ne peut rendre compte d'une réduction (RRR) de 20 à 25 % des événements CV. Le placebo était constitué d'une demi-cuillère à café d'huile, 2 fois par jour. Imaginer que cela puisse avoir un effet délétère qui expliquerait une augmentation de 20 à 25 % des événements dans le groupe placebo, en cas d'effet neutre éventuel de l'EPA, paraît inadapté. Pour mémoire, dans l'étude JELIS, il y avait une réduction relative du risque d'événements CV de 19 % avec l'EPA alors qu'il n'y avait pas de placebo dans le groupe contrôle...

- Enfin, je suis tout à fait d'accord avec l'analyse indiquant qu'on ne peut tirer comme conclusion de REDUCE-IT qu'il faut réduire les triglycérides. Dans cette étude, il est observé un bénéfice CV majeur d'une forte dose d'EPA mais le mécanisme sous-jacent n'est pas encore clarifié ou compris.

Plus encore, les triglycérides de base ou à 1 an ne paraissent pas du tout corrélés au bénéfice clinique. Mais ce n'est finalement pas très différent après tout du cas des inhibiteurs des SGLT2 dans le diabète ainsi que de nombreux autres médicaments pour lesquels on observe un bénéfice majeur sans être absolument certain du mécanisme. Ce qui compte en pratique, c'est qu'il a été démontré un bénéfice cardiovasculaire majeur, avec une réduction de mortalité cardiovasculaire dans un grand essai randomisé multicentrique international double aveugle et, dans le cas de REDUCE-IT, concernant un médicament *a priori* peu cher et sans effet secondaire grave. Cela ouvre des perspectives nouvelles pour la prévention cardiovasculaire.

C'est là ce qui me paraît le plus important. Il sera toutefois utile de voir les résultats d'autres études avec des médicaments similaires, telles que l'étude STRENGTH et l'étude RESPECT-EPA.

tuent un facteur de risque cardiovasculaire et donc une cible thérapeutique. Si le résultat de l'étude REDUCE-IT est en faveur d'un rôle des triglycérides dans la survenue des événements CV, rôle qui pourrait être minoré par les acides gras oméga-3, il ne s'agit que du renforcement d'une hypothèse mais non d'une démonstration de la validité de "l'hypothèse triglycérides".

Les données concernant les triglycérides sont complexes, tant sur le plan physiopathologique qu'épidémiologique. Ainsi, dans les études d'observation, si une corrélation est parfois mise en évidence entre la valeur des triglycérides et le risque CV, la significativité de celle-ci disparaît le plus souvent lorsque le résultat est ajusté à d'autres marqueurs, notamment le HDL-cholestérol (HDL-c) et/ou l'obésité.

Plusieurs éléments récents semblent cependant indiquer que les triglycérides pourraient être un facteur de risque CV indépendant notamment en cas de taux très élevés et d'association à la présence de remnants (restes) de cholestérol. Leur effet pathogène passerait par une

augmentation de l'inflammation (voir sur ce point une excellente synthèse récente : Nordestgaard BG. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circ Res*, 2016;118:547-563).

Concernant les études d'intervention, aucune, parmi celles disponibles, n'a toutefois permis, individuellement ou en analyse couplée, de démontrer une corrélation entre la diminution des triglycérides et la réduction du risque CV.

Dans ce domaine, une étude parmi les plus informatives est l'étude ORIGIN car elle a permis d'évaluer l'effet clinique d'une baisse isolée des triglycérides. Cette étude a enrôlé 12 536 patients diabétiques ou ayant une hyperglycémie à jeun et ayant eu un taux de décès CV (critère primaire) de 9,2 % en moyenne à 6,2 ans de suivi moyen. L'intervention évaluée était un acide gras oméga-3 (900 mg par jour, sous forme d'une association d'EPA et d'acide docosahexaénoïque ou DHA) contre placebo. À l'inclusion, le LDL-c était en moyenne à 1,12 g/L et les triglycérides à 1,41 g/L.

Sous oméga-3 et par rapport au placebo, la seule variation significative des paramètres lipidiques a été une diminution significative et de 14,5 % en valeur relative des triglycérides (soit une diminution de 0,23 g/L), sans modification significative du cholestérol total, du HDL-c ou du LDL-c. Et, dans ce modèle permettant d'évaluer l'effet clinique d'une diminution isolée des triglycérides, il n'y a eu aucun effet CV clinique bénéfique : pas de réduction de décès CV (HR : 0,98 ; IC 95 % : 0,87-1,10 ; p = 0,72), pas de réduction des IDM, AVC et décès CV (HR : 1,01 ; IC 95 % : 0,93-1,10 ; p = 0,81), pas de réduction de la mortalité totale (HR : 0,98 ; IC 95 % : 0,89-1,07 ; p = 0,63) et pas de réduction de la mortalité subite (HR : 1,10 ; IC 95 % : 0,93-1,30 ; p = 0,26). Il n'y a pas eu de diminution non plus du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Il est toutefois possible de reprocher à cette étude comme aux autres dans le domaine :

– de ne pas avoir permis de diminuer de façon suffisamment ample les triglycérides ;

I Billet du mois

– d’avoir le plus souvent inclus des patients n’ayant pas des taux suffisamment élevés de triglycérides.

Ainsi, ces études, si elles ne démontrent pas qu’il y a un bénéfice à diminuer les triglycérides, n’excluent pas qu’un tel bénéfice puisse exister chez des patients ayant des taux élevés de triglycérides et en utilisant un traitement diminuant de façon plus ample encore la triglycéridémie.

Les analyses complémentaires développées à partir de l’étude REDUCE-IT indiquent toutefois que le bénéfice clinique obtenu n’apparaît pas dépendant de l’effet lipidique, notamment de l’effet sur les triglycérides : effet *a priori* indépendant de la valeur de base des triglycérides et de la valeur de triglycéridémie atteinte. Ces analyses sont toutefois indicatives mais non probantes.

■ Les oméga-3

1. Les différents acides gras oméga-3

Les acides gras sont des molécules constituées de chaînes carbonées reliées à un groupement alcool : le glycérol. Des atomes d’hydrogène assurent les liaisons entre les atomes de carbone. Les acides gras saturés ont de simples liaisons entre chaque paire d’atomes de carbone. Les acides gras insaturés contiennent une ou plusieurs doubles liaisons. Si un acide gras a une seule double liaison, il est appelé acide gras mono-insaturé ; s’il a au moins deux doubles liaisons, il est appelé acide gras polyinsaturé (ACPI).

Il y a deux grands types d’ACPI : les oméga-6 dans lesquels la première double liaison se situe entre le sixième et le septième atome de carbone, et les acides gras oméga-3 dans lesquels la première double liaison se situe entre le troisième et le quatrième atome de carbone.

Les acides gras oméga-3 sont principalement représentés par les acides

eicosapentaénoïque (EPA) et docosahexaénoïque (DHA), tous deux dérivés de l’huile de poisson, et par l’acide alpha-linolénique (ALA) provenant des plantes, c’est donc un oméga-3 végétal. Ces molécules sont des acides gras essentiels, c’est-à-dire qu’ils doivent être apportés par l’alimentation. L’EPA et le DHA sont synthétisés par le phytoplankton et représentent la base de l’alimentation de la faune marine. Un tiers des graisses contenues dans les poissons est constitué par ces très longues chaînes hautement polyinsaturées d’acides gras. Il n’y a pas d’EPA et de DHA dans les graisses provenant des animaux et des végétaux terrestres qui contiennent toutefois des oméga-3 sous forme d’ALA, essentiellement dans les plantes comme les noix et les graines de soja et de tournesol. De très nombreuses huiles végétales comme l’huile de pépins de raisin et de tournesol sont riches en oméga-6.

L’ALA constitue la principale source d’acides gras oméga-3 pour les personnes ne consommant pas de poisson et permet la synthèse d’EPA et de DHA.

L’évaluation des effets cardiovasculaires des apports alimentaires en acides gras oméga-3 repose sur trois catégories d’éléments :

- des éléments physiopathologiques, avec des études ayant tenté de déterminer les raisons d’un possible bénéfice de ces acides gras dans la prise en charge des maladies CV ;
- des éléments épidémiologiques reposant sur des études d’observation ayant conduit à théoriser le concept du bénéfice potentiel d’une augmentation des apports en acides gras oméga-3 ;
- des éléments thérapeutiques avec des essais d’intervention.

2. Les supports expérimentaux du bénéfice des acides gras oméga-3

Malgré les nombreuses théories développées, la raison d’un bénéfice clinique, qui ne reste que potentiel, d’un apport en acides gras oméga-3, n’est pas

clairement élucidée. Les mécanismes envisagés comme cardioprotecteurs sont étayés par de nombreuses études expérimentales (voir de Caterina R. n-3 Fatty Acids in Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 2011;364:2439-2450 et Mozaffarian D *et al.* Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease Effects on Risk Factors, Molecular Pathways, and Clinical Events. *JACC*, 2011;58:2047-2067) ayant montré que les oméga-3 peuvent permettre :

- de diminuer la pression artérielle ;
- de modifier le profil lipidique et notamment d’abaisser la triglycéridémie ;
- de diminuer le potentiel thrombogène par diminution de l’agrégabilité plaquettaire (de façon dose-dépendante avec un effet net des EPA et DHA et moins net, voire nul de l’ALA) et augmentation de l’activité fibrinolytique ;
- de diminuer le potentiel inflammatoire ;
- de prévenir les arythmies ventriculaires ;
- d’améliorer la fonction endothéliale ;
- d’augmenter la stabilité des plaques d’athérome ;
- d’améliorer la sensibilité à l’insuline.

Il a aussi été montré que l’EPA et le DHA ont une action antiarythmique puissante permettant de prévenir les tachycardies et fibrillations ventriculaires chez l’animal et sur des cultures de tissu, probablement en modulant spécifiquement certains courants ioniques du sarcolemme myocytaire (courant sodique rapide et courant calcique de type L). Mais l’effet des oméga-3 sur le risque de troubles du rythme ventriculaire semble complexe car il a aussi été démontré que ces substances permettent, en modulant le tonus parasympathique, d’augmenter la variabilité sinusale protégeant le myocarde contre le risque d’arythmies. Toutefois, quelques études cliniques spécifiques semblent réfuter un effet antiarythmique cliniquement significatif des oméga-3.

Dans ce domaine, on rappellera le paradoxe observé dans l’étude REDUCE-IT : si l’EPA évalué diminue significativement le risque de mort subite, il aug-

mente significativement le risque de fibrillation atriale.

3. Les études d'épidémiologie d'observation

Plusieurs études ont évalué la relation entre la consommation de poissons et le risque de développer une maladie coronaire et ce, en comparant des populations dont l'alimentation était riche en poissons à des populations dont l'alimentation était pauvre en poissons et, quand une étude concernait une population bien identifiée, l'analyse portait sur la comparaison entre les mangeurs réguliers de poissons et les mangeurs dont les apports en graisses provenant des poissons étaient faibles.

La synthèse de ces études suggère que la consommation de poissons protège du risque de décès d'origine CV avec potentiellement une relation dose-effet.

4. Les essais d'intervention

De nombreux essais d'intervention ont évalué contre placebo ou soins usuels l'apport d'un supplément en acides gras oméga-3 et principalement avec une association d'EPA et de DHA à dose faible à moyenne. Pour mémoire, les gélules d'Omacor® sont considérées comme étant dosées à 1 g, ceci en esters éthyliques d'acides oméga-3 à 90 %, et contiennent 460 mg d'EPA, 380 mg de DHA et de l'huile de soja.

En 2018, sont parues deux méta-analyses de l'ensemble de ces études, l'une dans le *JAMA Cardiology* en janvier et l'autre effectuée par le groupe Cochrane, en juillet. Leurs résultats sont concordants et montrent qu'une supplémentation en acides gras oméga-3 n'apporte pas de bénéfice CV.

La première méta-analyse a pris en compte les données de 10 essais thérapeutiques contrôlés ayant enrôlé 77 917 patients pour recevoir soit des oméga-3, soit un placebo, soit être inclus

dans un groupe contrôle sans placebo. Le résultat est simple :

- les oméga-3 ne réduisent pas le risque coronarien (6 273 événements; RR: 0,96; IC 95 % : 0,90-1,01) que ce soit le risque d'IDM fatal ou le risque d'IDM non fatal, ne réduisent pas le risque cérébrovasculaire (1 713 événements; RR: 1,03; IC 95 % : 0,93-1,13) que l'AVC soit ischémique ou hémorragique, ne réduisent pas le risque de revascularisation (6 603 événements; RR: 0,99; IC 95 % : 0,94-1,04) qu'elle soit ou non coronaire et ne réduisent pas la mortalité totale (RR: 0,96; IC 95 % : 0,92-1,01) ni le risque de cancer;

- cette absence d'effet significatif est constatée dans tous les sous-groupes évalués: notamment en prévention CV secondaire et primaire, en cas de diabète ou sans diabète, que les paramètres lipidiques (LDL, HDL, triglycérides) soient élevés ou non, notamment que les triglycérides soient supérieurs ou inférieurs à 1,50 g/L, que les patients prennent ou non une statine;

- il est constaté un effet légèrement plus favorable (qui est même significatif concernant les événements coronariens) dans l'analyse combinée des études conduites en ouvert, sans aucun effet dans les études conduites en double aveugle.

La deuxième méta-analyse a inclus les données de 79 essais thérapeutiques contrôlés ayant inclus 112 059 patients, dont 25 essais à faible risque de biais. Les principaux oméga-3 évalués ont été des associations à faible ou moyenne dose d'EPA et de DHA, mais quelques essais ont évalué des capsules d'ALA, ou des aliments enrichis en oméga-3 et il y a eu des études de conseils diététiques pour une alimentation enrichie en oméga-3. Le résultat, là aussi, est simple :

- les oméga-3 ne réduisent pas la mortalité totale (8 189 décès dans 39 essais; RR: 0,98; IC 95 % : 0,90-1,03; niveau de preuve élevé), ne réduisent pas la mortalité CV (4 544 décès CV dans 25 essais; RR: 0,95; IC 95 % : 0,87-1,03), ne réduisent pas les événements CV

(14 737 événements CV dans 38 essais; RR: 0,99; IC 95 % : 0,94-1,04; niveau de preuve élevé), ne réduisent pas la mortalité coronaire (1 596 décès coronaires dans 21 essais; RR: 0,93; IC 95 % : 0,79-1,09), ne réduisent pas le risque d'AVC (1 822 AVC dans 28 essais; RR: 1,06; IC 95 % : 0,96-1,16) ni le risque de troubles du rythme (3 788 événements rythmiques dans 28 essais; RR: 0,97; IC 95 % : 0,90-1,05);

- l'augmentation des apports en ALA ne modifie par la mortalité totale (459 décès dans 5 essais; RR: 1,01; IC 95 % : 0,84-1,20) ni la mortalité CV (219 décès CV dans 4 essais; RR: 0,96; IC 95 % : 0,74-1,25), ni les événements coronaires (397 événements coronaires dans 4 essais; RR: 1,00; IC 95 % : 0,80-1,22; faible niveau de preuve).

Ces résultats ne semblent pas dépendre de la dose utilisée ou de la durée de l'essai dans les analyses en sous-groupe ou en méta-régression.

Ainsi donc, en 2018, il n'y a aucune preuve fiable qu'une supplémentation en acides gras oméga-3 apporte un bénéfice CV, et ce, que les acides gras oméga-3 utilisés soient d'origine marine ou végétale. Cette conclusion rend donc uniques les résultats de l'étude REDUCE-IT.

Cette conclusion a été confortée par des essais thérapeutiques de grande ampleur publiés pour l'un en septembre 2018 (l'étude ASCEND) et pour l'autre, en novembre 2018 (l'étude VITAL).

Dans l'étude ASCEND, 15 480 patients diabétiques ont été inclus pour recevoir un mélange d'EPA et de DHA à 1 g par jour ou du placebo, constitué de fait d'huile d'olive. Au terme d'un suivi moyen de 7,4 ans, il n'y a pas eu de différence entre les groupes comparés concernant les événements CV majeurs (689 soit 8,9 % sous oméga-3 vs 712 soit 9,2 % sous placebo; RR: 0,97; IC 95 % : 0,87-1,08; p = 0,55). Les taux de triglycérides de base et les effets des oméga-3 sur les triglycérides n'ont pas été précisés.

■ Billet du mois

Dans l'étude VITAL, 25 871 patients en prévention primaire ont été randomisés pour recevoir soit des acides gras oméga-3 (association EPA-DHA à 1 g par jour), soit du placebo. Ils ont été suivis pendant 5,3 ans, au terme desquels il n'y a pas eu de différence significative dans l'incidence des événements CV majeurs (386 dans le groupe sous oméga-3 et 419 dans le groupe sous placebo; HR: 0,92; IC 95 % : 0,80-1,06; p = 0,24). Les taux de triglycérides de base et les effets des oméga-3 sur les triglycérides n'ont pas été précisés.

Il est à noter que les rares essais favorables aux oméga-3 en matière de critère primaire (GISSI-HF, GISSI-Prevenzione et JELIS) ont tous été effectués en ouvert, ce qui a pu induire un biais en faveur d'un résultat favorable. Mais, quand la méta-analyse de tous les essais disponibles est effectuée, il n'y a pas d'effet favorable démontré des oméga-3.

Dans ce contexte, l'étude JELIS (*Japan EPA Lipid Intervention Study*), incluse dans ces méta-analyses et conduite chez 18 645 patients en prévention CV primaire ou secondaire, a plusieurs particularités : elle a évalué exclusivement de l'EPA et, à dose modérément élevée (1,8 g par jour), elle a montré un bénéfice clinique relativement ample avec, à 4,6 ans de suivi, une diminution relative de 19 % des événements coronaires (critère primaire; 262 événements soit 2,8 % dans le groupe sous EPA et 324 soit 3,5 % dans le groupe contrôle; HR: 0,81; IC 95 % : 0,69-0,95; p = 0,011), les patients avaient une triglycéridémie modérément élevée, en moyenne à 1,75 g/L à l'inclusion, mais la diminution des triglycérides a été faible : 9 % sous EPA et 4 % dans le groupe contrôle (différence significative entre les groupes p < 0,0001).

Cette étude semble donc avoir un résultat concordant avec celui de l'étude REDUCE-IT mais comporte plusieurs limites et notamment le fait qu'elle ait été effectuée en ouvert et que le bénéfice

clinique ait été essentiellement dû à des événements cliniquement modérément pertinents (IDM non fatals, angor instable et revascularisation cardiaque), sans effet sur les décès CV, la mort subite et les AVC. Elle indique cependant qu'une dose moyenne à élevée d'EPA exclusivement pourrait apporter un bénéfice clinique chez des patients ayant une triglycéridémie modérément élevée.

5. Situation en France

Par un avis d'octobre 2013 confirmé après appel en octobre 2014, la Commission de Transparence n'a plus autorisé le remboursement du seul oméga-3 jusqu'alors remboursé, l'Omacor® (SMR insuffisant) dans les deux indications potentielles qu'il avait eues auparavant : *“Traitement adjuvant en prévention secondaire de l'IDM, en association aux traitements de référence”* et *“Hypertriglycéridémies: hypertriglycéridémies endogènes, en complément d'un régime dont la prescription seule s'est révélée insuffisante pour fournir une réponse adéquate: type IV en monothérapie; type IIb/III en association avec les statines, lorsque le contrôle des triglycérides est insuffisant.”* Cette seconde indication avait été abrogée dès la fin des années 1990.

Les raisons mises en avant pour ne plus permettre le remboursement dans le post-IDM, indication obtenue suite aux résultats de l'étude GISSI-Prevenzione, ont été les suivantes :

- En prévention secondaire de l'IDM, les besoins thérapeutiques sont théoriquement couverts par l'utilisation des traitements de référence (statines, antiagrégants plaquettaires, bêtabloquants, IEC ou ARA 2) qui ont démontré un bénéfice en matière de morbi-mortalité.

- L'étude GISSI-Prevenzione avait initialement démontré un bénéfice clinique d'Omacor® en matière de morbi-mortalité en tant que traitement adjuvant en prévention secondaire de

l'IDM, en association aux traitements de référence utilisés dans cette étude (statines, antiagrégants plaquettaires, bêtabloquants et IEC). Cette étude ancienne (1998), ouverte, reposait sur des stratégies thérapeutiques non optimales, avec notamment seulement 4,7 % des patients traités par un hypocholestérolémiant à l'inclusion et 28,6 % à 6 mois.

- Les résultats d'études récentes, de méthode rigoureuse (études cliniques randomisées, méta-analyses), avec des effectifs importants, n'ont pas mis en évidence d'efficacité des oméga-3, composant d'Omacor®, en prévention secondaire, sur l'ensemble des critères primaires et secondaires, et sur l'ensemble des sous-groupes prédéfinis, chez des patients traités selon les recommandations actuelles (prise en charge optimale).

Ainsi, dans le cadre d'une prise en charge optimale de prévention secondaire de l'IDM comprenant notamment les statines associées aux antiagrégants plaquettaires, bêtabloquants, inhibiteurs calciques, ARA 2, IEC, l'intérêt des oméga-3 dans la prise en charge des patients coronariens ne peut être clairement établi. En conséquence, le rapport efficacité/effets indésirables d'Omacor® ne peut être établi.

■ L'icosapent éthyl

La molécule évaluée dans l'étude REDUCE-IT est l'icosapent éthyl. Il s'agit d'un EPA pur, d'acide eicosapentaénoïque éthyl synthétique (nom commercial : Vascepa®; nom prélabile : AMR101; laboratoires Amarin). Elle a été agréée aux États-Unis par la FDA, d'abord en juin 2012 dans les suites d'une étude d'évaluation lipidique dénommée MARINE puis, avec une extension d'indication en octobre 2013, toujours sur des critères lipidiques dans les suites d'une étude d'évaluation dénommée ANCHOR.

La première indication était le “*traitement des hypertriglycéridémies sévères (supérieures à 5 g/L)*” avec l’objectif implicite, car non démontré, de réduire le risque de pancréatite, et la deuxième indication était en “*complément de la diététique, chez des patients recevant une statine, afin de réduire la triglycéridémie, le non-HDL cholestérol, l’apo B, le LDL-c chez les adultes ayant une dyslipidémie mixte et une maladie coronaire ou un risque CV élevé équivalent à celui d’une maladie coronaire présente*”. Cette molécule n’est délivrable que sur prescription et non en vente libre aux États-Unis.

Il est à noter que l’agrément de l’icosapent éthyl par la FDA a été très sévèrement critiqué dans un article paru dans le *NEJM* le 30 janvier 2014 avec les arguments suivants :

- il n’y a aucune preuve que la diminution des triglycérides réduit le risque de pancréatite et/ou d’événements CV majeurs et de nombreuses études sont en défaveur de telles hypothèses ;
- il n’y a aucune preuve qu’augmenter le HDL-c réduit le risque d’événements CV majeurs et de nombreuses études sont en défaveur d’une telle hypothèse ;
- la sécurité d’utilisation à long terme de l’icosapent éthyl n’est pas connue (les suivis moyens respectifs des études MARINE et ANCHOR ont été de quelques semaines seulement) ;
- les études cliniques ayant évalué des fibrates ou l’acide nicotinique ont montré que ces molécules diminuent les triglycérides mais ne modifient pas significativement le risque d’événements CV.

Dès lors, les auteurs de cet article avaient jugé qu’il n’était pas scientifiquement fondé de donner un agrément à une molécule en se basant uniquement sur ses effets lipidiques.

Pour mémoire, les études du dossier d’enregistrement de cet EPA, MARINE et ANCHOR, avaient démontré que l’icosapent éthyl réduit de 20 à 30 % la triglycéridémie (à 4 g par jour, la réduction n’étant que de 10 % à 2 g par jour),

sans augmenter le LDL-c (voire en le diminuant légèrement) et en réduisant le nombre de grosses particules de VLDL et les petites particules de LDL-c. À la dose de 4 g par jour, il y a aussi une réduction significative de l’apo B, de la lipoprotéine phospholipase A2 (Lp-PLA2) et de la C-réactive protéine (CRP). Il semble que l’effet de diminution des triglycérides soit d’autant plus ample que la dose de statine utilisée en parallèle est plus élevée et/ou que le taux de triglycérides de base est plus élevé.

L’icosapent éthyl est une huile de poisson purifiée contenant au moins 96 % d’EPA et pas d’autres oméga-3, notamment pas de DHA. Il est présenté sous forme de gélule d’un gramme et il faut donc prendre 4 gélules par jour, 2 le matin et 2 le soir, pour avoir la dose évaluée dans l’étude REDUCE-IT.

Il existe un autre oméga-3 approuvé par la FDA aux États-Unis, le Lovaza (GlaxoSmithKline), contenant, lui, un mélange d’EPA et de DHA (qui est l’équivalent de l’Omacor® en Europe). Cette molécule diminue modérément la triglycéridémie et augmente légèrement le LDL-c.

L’EPA et la DHA auraient des effets lipidiques différents et ainsi quelques études ont permis de comparer entre eux ou contre placebo les effets lipidiques respectifs de l’EPA, du DHA et de l’association EPA et DHA. La synthèse de ces études peut être résumée comme suit :

- dans les études expérimentales, l’EPA (mais pas le DHA) diminuerait l’oxydation des LDL permettant ainsi, et probablement par une augmentation de leur clairance, une diminution de leurs taux plasmatiques ;
- le DHA utilisé seul, comparativement au placebo, augmente légèrement le LDL-c en moyenne de 5 à 15 % ; l’EPA utilisé seul ne modifierait pas les taux de LDL-c ou alors les diminuerait de façon modérée de 5 à 10 % ;
- la variation du taux de LDL-c sous DHA serait dépendante du taux de triglycérides alors que l’effet de l’EPA sur

le LDL-c serait indépendant du taux de triglycérides.

Ainsi, ce qui rend l’oméga-3 évalué dans l’étude REDUCE-IT différent des autres oméga-3 disponibles sont les éléments suivants :

- il ne contient que de l’EPA et pas d’autres oméga-3 ;
- il s’agit d’un éthyl-ester d’EPA ;
- la dose d’EPA est très élevée et, par comparaison, pour obtenir une dose équivalente avec les oméga-3 disponibles en vente libre contenant usuellement un mélange de 300 à 400 mg d’EPA/DHA il faudrait prendre 10 à 12 capsules par jour de ces produits ;
- il n’augmente pas le LDL-c voire tend à le diminuer ;
- il a un effet spécifique sur les particules athérogènes comme les petites particules de LDL-c et il diminue la CRP.

Les résultats de l’étude REDUCE-IT ne peuvent donc pas être extrapolés aux autres oméga-3 et doivent être considérés comme spécifiques de la molécule évaluée dans cette étude.

■ En pratique

Le bénéfice clinique et surtout son ampleur, chez des patients ayant un LDL-c bas et traités par statine, observés dans l’étude REDUCE-IT, paraissent être une avancée majeure en prévention CV, tant primaire que secondaire. En d’autres termes, un traitement simple et bien toléré permet de réduire d’un quart le risque d’événements CV majeurs en 5 ans chez des patients ayant un LDL-c bas et des triglycérides peu élevés.

Une relative incertitude sur la fiabilité du résultat existe cependant car le placebo utilisé dans l’étude n’était pas un placebo, mais de l’huile minérale, substance dont les effets cliniques ne sont pas connus et ayant pu influencer le résultat obtenu. Cela a quelques implications. La première est que nul ne peut prédire en quoi cette variable influen-

Billet du mois

Nom de l'étude	Traitement évalué	Groupe contrôle	Population cible	Critère évalué	Population enrôlée
STRENGHT	EPA (75 %) + DHA à 4 g/j	Huile de maïs	Prévention CV primaire (diabète) ou secondaire, traitement par statine, LDL-c < 1 g/L, triglycérides entre 1,80 et 5 g/L	Décès CV, IDM non fatal, AVC non fatal, revascularisation coronaire en urgence ou hospitalisation pour angor instable	13 086
RESPECT-EPA	EPA à 1,8 g/j	Soins usuels (conduite en ouvert)	Maladie coronaire, pas de critère lipidique	Décès CV, IDM non fatal, AVC non fatal, revascularisation coronaire en urgence ou hospitalisation pour angor instable	3 900
EVAPORATE	EPA à 4 g/j	Placebo	Plaques coronaires, triglycérides entre 2 et 5 g/L	Évolution de l'athérome coronaire à 18 mois	80

Tableau 1 : Études en cours évaluant de l'EPA.

cera le jugement qui sera émis par une agence d'enregistrement lorsque le dossier de l'écosapent éthyl sera déposé en vue d'une indication de prévention CV et donc, nul ne peut prédire quand ce traitement sera disponible, notamment en France. La deuxième est qu'il sera important d'analyser les résultats des études en cours évaluant l'EPA afin de juger si le résultat de l'étude REDUCE-IT est reproductible. Toutefois, les méthodes de ces études ne seront pas non plus sans poser de problème (**tableau 1**) : ainsi, dans l'étude STRENGHT, le groupe contrôle recevra de l'huile de maïs comme placebo, les patients de l'étude RESPECT-EPA recevront une dose moyenne d'EPA et cette étude est conduite en ouvert. Enfin, l'étude EVAPORATE évalue un critère intermédiaire chez un faible nombre de patients.

Toutefois, si l'on considère le résultat de l'étude REDUCE-IT comme fiable (faible probabilité d'erreur ou d'effet néfaste de l'huile minérale utilisée dans le groupe placebo), et même si l'ampleur réelle de

l'effet pourrait être plus faible, ce résultat a des implications limitées pour les raisons suivantes :

- la molécule utilisée n'est pas encore disponible en France ;
- ce résultat ne permet pas de valider l'hypothèse triglycéride, c'est-à-dire ne démontre pas de façon certaine que le bénéfice obtenu est induit par la diminution des triglycérides chez des patients ayant une élévation modérée des triglycérides. En d'autres termes, les triglycérides ne sont pas encore une cible thérapeutique validée ;
- ce résultat ne permet pas de valider le bienfait des acides gras oméga-3 car il n'a jamais été constaté lors de l'évaluation d'une association à dose faible ou moyenne d'EPA et de DHA. Il ne valide pas non plus le bénéfice clinique d'oméga-3 d'origine végétale telle l'ALA dont on ne possède pas de preuve fiable d'un bénéfice clinique. Enfin, il ne permet pas de juger si un bénéfice clinique sera équivalent chez les patients ayant de fortes ou de faibles consommations alimentaires d'acides gras oméga-3.

Donc, en pratique, il reste utile d'attendre les résultats des essais thérapeutiques en cours et de l'ensemble des analyses complémentaires qui en seront dérivées afin de juger de l'apport réel des résultats de l'étude REDUCE-IT à la pratique et pour la prévention CV. Sous réserve des limites indiquées, les résultats de l'étude REDUCE-IT ouvrent la voie à une nouvelle stratégie prometteuse de prévention cardiovasculaire, tant en prévention primaire que secondaire avec un bénéfice constaté chez des patients recevant déjà des statines.

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

I Revues générales

Les anticoagulants oraux directs dans la maladie coronaire

RÉSUMÉ: Le traitement antiplaquettaire joue un rôle essentiel dans la prévention des récurrences des événements cardiovasculaires dans la maladie coronaire stable et instable. Les anticoagulants oraux directs (AOD) ont été testés en plus de la bithérapie antiplaquettaire dans le syndrome coronaire aigu avec une certaine efficacité pour une faible dose de rivaroxaban mais un excès d'hémorragie et une place difficile à trouver en pratique.

Dans l'angioplastie du patient anticoagulé au long cours, la bithérapie associant AOD (rivaroxaban, dabigatran) et clopidogrel réduit les hémorragies sans excès d'événements ischémiques en comparaison à une triple thérapie associant AVK, clopidogrel et aspirine.

Enfin, le rivaroxaban à faible dose a récemment montré son efficacité dans la maladie coronaire et artérielle périphérique stable. Cette stratégie semble intéressante chez les patients à haut risque évolutif mais leur place exacte dans l'arsenal de la prévention secondaire reste à définir.



G. CAYLA, B. LATTUCA
Service de Cardiologie, CHU de NÎMES.

Les antiagrégants plaquettaires, avec en premier lieu l'aspirine, restent la pierre angulaire du traitement de la maladie coronaire stable ou instable. Par ailleurs, les anticoagulants oraux directs (AOD) ont considérablement modifié la stratégie antithrombotique orale des patients en fibrillation atriale et leur place reste à définir dans la maladie coronaire en association ou en remplacement des antiagrégants plaquettaires. De nombreux essais cliniques ont été effectués ou sont en cours dans la maladie coronaire stable, dans le syndrome coronaire aigu (SCA) et, enfin, dans l'angioplastie coronaire.

■ Maladie coronaire stable

La monothérapie par aspirine reste le traitement de première intention de la maladie coronaire stable [1]. Ce traitement est efficace et peu coûteux. L'utilisation des AOD dans ce contexte est un véritable challenge compte tenu

de l'efficacité démontrée de l'aspirine avec un risque hémorragique très limité.

Dans la maladie coronaire stable ou la pathologie artérielle périphérique, le rivaroxaban, un anticoagulant oral direct avec une action anti-Xa, a été testé à un faible dosage (2,5 mg 2 × jour ou 5 mg 2 × jour) en association ou en remplacement de l'aspirine dans l'essai COMPASS, large étude randomisée multicentrique (n = 27 395 patients) (*fig. 1*). Les patients éligibles devaient présenter un antécédent de maladie coronaire stable (antécédent d'infarctus du myocarde, maladie coronaire plurifonctionnelle, antécédent de pontage aorto-coronaire) ou une atteinte périphérique stable (pontage ou angioplastie des membres inférieurs ou sténose artérielle des membres inférieurs ou carotidienne > 50 %). Pour pouvoir considérer des patients à plus haut risque dans cette étude, ceux de moins de 65 ans devaient avoir au moins 2 facteurs parmi : tabagisme actif, diabète, insuffisance rénale,

Revue générale

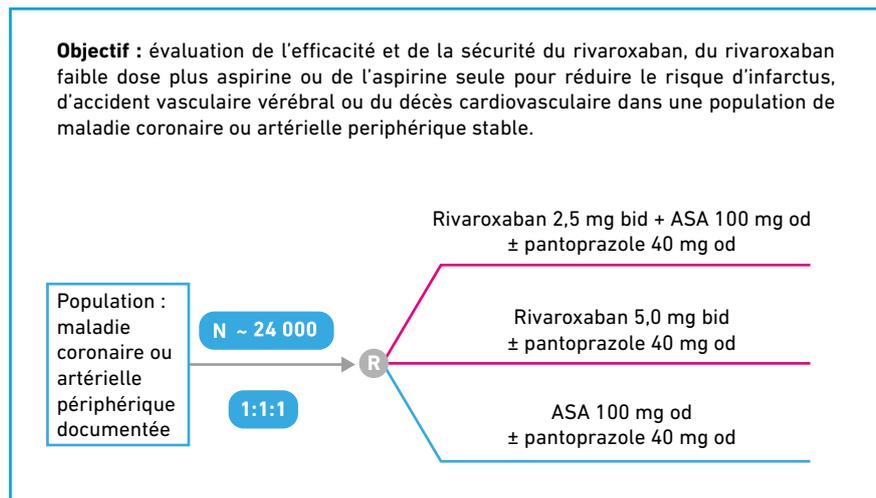


Fig. 1 : Dessin de l'étude COMPASS. ASA: acetyl salicylic acid; bid: bidaily, 2 × par jour; od: once daily, 1 fois par jour.

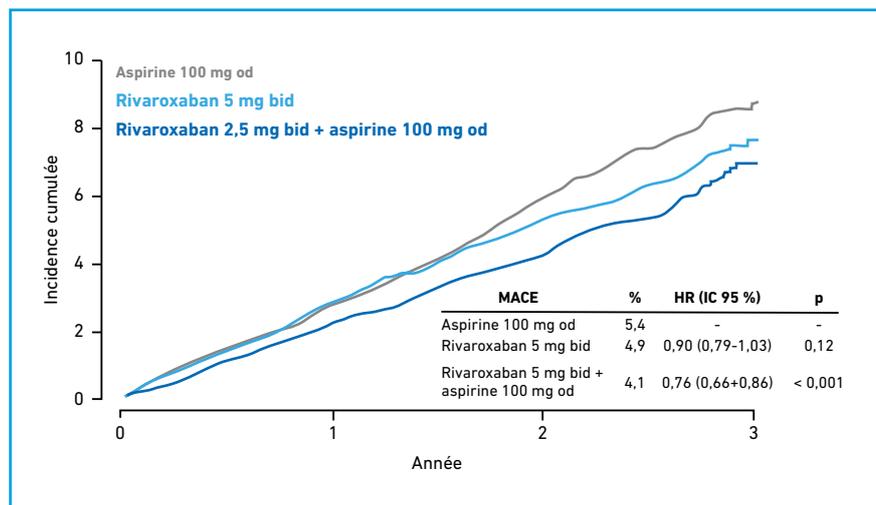


Fig. 2 : Critère principal de jugement de l'étude COMPASS. MACE: major adverse cardiac events. bid: bidaily, 2 × par jour; od: once daily, 1 fois par jour.

antécédent d'insuffisance cardiaque ou d'AVC sans séquelle.

L'étude a été interrompue prématurément par le comité de surveillance après 23 mois de suivi devant la supériorité du bras rivaroxaban faible dose. Le critère principal (critère composite associant mortalité cardiovasculaire, AVC et infarctus du myocarde) était réduit de manière significative dans le groupe rivaroxaban faible dose en comparaison au groupe aspirine seule (4,1 %

vs 5,4 % ; HR: 0,76 ; p < 0,001) (fig. 2) avec une augmentation des complications hémorragiques majeures (3,1 % vs 1,7 % ; HR: 1,7 ; p < 0,001) sans augmentation des hémorragies intracrâniennes. Néanmoins, le bénéfice clinique défini par l'association des événements ischémiques et hémorragiques majeurs était significativement meilleur pour les patients traités par rivaroxaban faible dose + aspirine en comparaison à ceux traités par aspirine seule avec respectivement 4,7 % et 5,9 % d'événements

(p = 0,0005). La mortalité totale était à 3,4 % dans le groupe rivaroxaban 2,5 mg × 2 vs 4,1 % dans le groupe aspirine (p = 0,01). Le groupe rivaroxaban seul à la dose de 5 mg × 2 n'a pas montré de réduction significative du critère principal avec une augmentation des saignements majeurs. Il est enfin à noter qu'aucune différence significative de compliance thérapeutique n'a été retrouvée dans les différents groupes évalués.

Syndrome coronaire aigu

Les antithrombotiques constituent la pierre angulaire du traitement pharmacologique du SCA. Celui-ci associe une bithérapie antiplaquettaire par aspirine et inhibiteur des récepteurs P2Y₁₂ à laquelle s'ajoute une anticoagulation très courte, indiquée jusqu'à la reperfusion coronaire chez la grande majorité des patients, par héparine, héparine de bas poids moléculaire, fondaparinux ou bivalirudine. L'utilisation d'un AOD dans le SCA semble donc être intéressante et légitime sur un plan physiopathologique. Des études de phase II et III ont ainsi été réalisées dans ce contexte pour évaluer la meilleure balance bénéfices/risques des AOD en fonction du profil des patients.

1. Dabigatran

L'étude RE-DEEM [2] avec le dabigatran a testé 4 doses (50 mg, 75 mg, 110 mg et 150 mg 2 × jour) contre placebo, en plus d'une bithérapie antiplaquettaire, dans une population de 1 878 patients pris en charge pour un SCA. L'objectif principal était d'évaluer la tolérance hémorragique des différentes doses. Le traitement par dabigatran s'est accompagné d'une augmentation importante (multiplication par 4 pour les plus fortes doses par rapport au placebo) des hémorragies cliniquement pertinentes. Compte tenu des résultats de cette étude démontrant un mauvais profil de tolérance, il n'y a pas eu d'étude de phase III avec le dabigatran dans cette indication.

2. Apixaban

De même, l'apixaban a été étudié tout d'abord dans APPRAISE-1, une étude de phase II, avec 4 doses différentes (2,5 mg 2 × jour, 10 mg par jour, 10 mg 2 × fois par jour ou 20 mg par jour) dans le SCA (n = 1 715 patients). Une augmentation dose-dépendante des hémorragies était notée. La dose de 10 mg, fractionnée en 2 prises (5 mg 2 × jour) d'apixaban, a donc été choisie pour l'étude de phase III, APPRAISE-2 [3]. L'étude a été stoppée prématurément après l'inclusion de 7 392 patients et l'apixaban n'a pas réduit la survenue du critère composite associant décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral mais était responsable d'une augmentation des hémorragies majeures (1,3 % vs 0,5 % ; p = 0,001). Le développement de l'apixaban dans cette indication a ainsi été stoppé devant ce surrisque hémorragique.

3. Rivaroxaban

Le rivaroxaban a été étudié dans l'essai de phase II ATLAS TIMI-46 avec plusieurs doses (5, 10 et 20 mg). Une augmentation dose-dépendante des hémorragies était observée sous rivaroxaban. Deux doses faibles de rivaroxaban (2,5 mg 2 × jour et 5 mg 2 × jour) ont été choisies pour l'étude de phase III, compte tenu de leur meilleur profil de tolérance. L'étude ATLAS TIMI-51 [4] a ainsi permis de randomiser 15 526 patients pris en charge pour un SCA pour lesquels il était proposé l'une de ces 2 doses de rivaroxaban en association à l'aspirine et au clopidogrel. Le critère principal de jugement composite associant décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral était réduit de manière significative (8,9 % vs 10,7 % ; p = 0,008), et ce, avec les 2 doses. La faible dose (2,5 mg 2 × jour) s'est de plus accompagnée d'une réduction de la mortalité cardiovasculaire et toute cause ainsi que d'une réduction des thromboses de stent. Le taux d'hémorragies majeures non liées à un pontage

était augmenté sous rivaroxaban (2,1 % vs 0,6 % ; p < 0,001) ainsi que les hémorragies intracrâniennes sans augmentation des hémorragies fatales. La dose de 2,5 mg s'est par ailleurs accompagnée de moins d'hémorragies fatales que la dose de 5 mg 2 × jour, (0,1 % vs 0,4 % ; p = 0,04). Ces résultats encourageants ont permis une modification des recommandations européennes de cardiologie [5] qui proposent désormais la possibilité d'associer, en plus de l'aspirine et du clopidogrel, du rivaroxaban à 2,5 mg 2 × jour chez les patients sans antécédent d'AIT/AVC, à faible risque hémorragique dans la 1^{re} année au décours du SCA (recommandation de classe IIb, niveau d'évidence B).

L'évaluation du rivaroxaban a été complétée par une nouvelle étude de phase II, l'étude Gemini-ACS-1 [6]. La sécurité du rivaroxaban à 2,5 mg 2 × jour en association avec le clopidogrel ou le ticagrelor a ainsi été comparée à une bithérapie par aspirine et clopidogrel ou ticagrelor au décours d'un SCA. Cette étude confirme ainsi qu'une bithérapie par rivaroxaban à faible dose en association à un inhibiteur du P2Y₁₂ offre une tolérance similaire à une bithérapie aspirine et inhibiteur P2Y₁₂. Une étude plus importante portant sur les événements ischémiques et hémorragiques reste néanmoins nécessaire pour valider cette stratégie.

En conclusion, l'utilisation des AOD en association à l'aspirine et au clopidogrel semble intéressante dans le SCA bien que des études complémentaires restent nécessaires. La dose de l'AOD semble avoir un impact sur le résultat clinique avec une meilleure balance efficacité/tolérance des faibles doses au long cours. Les résultats avec le rivaroxaban sont en revanche intéressants, surtout avec la plus faible dose, avec toutefois une augmentation des complications hémorragiques. Seule la dose de 2,5 mg 2 × jour de rivaroxaban a ainsi reçu une AMM européenne en association à l'aspirine et au clopidogrel, mais cette dose n'est pas disponible dans de nombreux pays.

Enfin, les résultats des études Gemini-ACS montrent dans le SCA qu'une bithérapie faible dose de rivaroxaban associée à un inhibiteur P2Y₁₂ entraîne un taux d'hémorragie similaire à une bithérapie aspirine et inhibiteur P2Y₁₂.

Fibrillation atriale et angioplastie coronaire

L'angioplastie coronaire d'un patient sous AOD au long cours pour la prévention des complications emboliques d'une FA est un cas de figure fréquent en cardiologie. Il se pose alors la question du régime antithrombotique à utiliser après l'angioplastie et de l'association AOD avec une mono- ou une bithérapie antiplaquettaire pour une balance bénéfices/risques optimale entre prévention de l'embolie systémique et de la thrombose de stent, d'une part, et augmentation du risque hémorragique, d'autre part.

Vers la fin de la triple thérapie ?

L'étude PIONEER [7] a tenté de répondre à cette question avec la randomisation de 2 124 patients en fibrillation atriale non valvulaire, nécessitant une angioplastie coronaire avec mise en place d'un stent, en 3 stratégies antithrombotiques :

- rivaroxaban 15 mg + inhibiteur P2Y₁₂ : "stratégie WOEST-like avec du rivaroxaban" ;
- rivaroxaban 2,5 mg 2 × jour + bithérapie antiplaquettaire : "stratégie ATLAS-like" ;
- AVK + bithérapie antiplaquettaire : stratégie conventionnelle.

Le critère principal de jugement était un critère de sécurité (hémorragie cliniquement significative). Les 2 groupes AOD ont montré en comparaison au groupe AVK une réduction significative des complications hémorragiques (**fig. 3**) et le taux de complications ischémiques était similaire mais l'étude manquait de puissance pour évaluer ces complications.

I Revues générales

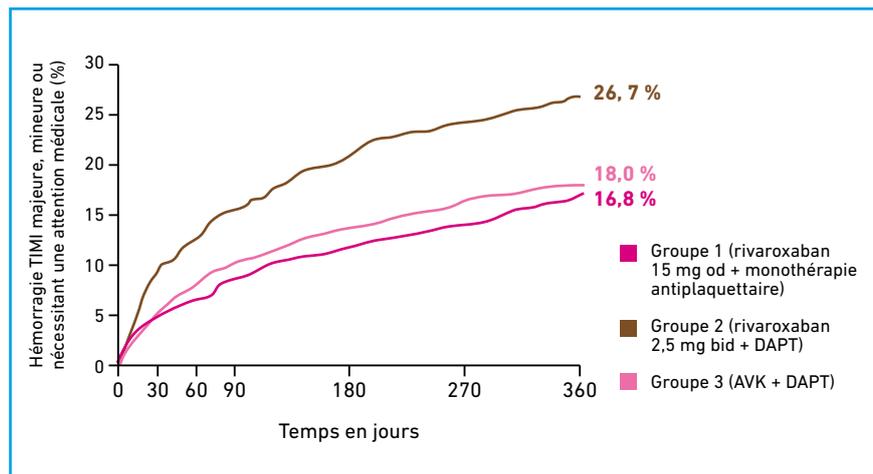


Fig. 3 : Critère principal de jugement de l'étude PIONEER. Bid: *bidaily*, 2 × jour; OD: *once daily*, 1 × jour; AVK: antivitamine K; DAPT: bithérapie antiplaquettaire.

L'étude REDUAL avec le dabigatran a été récemment publiée [8]. Un total de 2 725 patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire et nécessitant un traitement anticoagulant au long cours a été randomisé en 3 groupes :

- dabigatran 110 mg × 2 + inhibiteur P2Y₁₂;
- dabigatran 150 mg × 2 + inhibiteur P2Y₁₂;
- triple thérapie AVK + aspirine + inhibiteur P2Y₁₂ (durée de 1 mois si stent nu et 3 mois si stent actif).

La maladie coronaire était représentée par un SCA dans 50,5 % des cas et un stent actif a été utilisé dans 82,6 % des cas. La plupart des patients étaient traités par clopidogrel avec seulement 12 % de la population sous ticagrelor bien que le choix de l'inhibiteur du P2Y₁₂ était laissé à la discrétion du praticien.

Les patients bénéficiant de la stratégie de double thérapie à faible dose ont présenté moins de complications hémorragiques en comparaison aux patients traités par

la triple thérapie de référence avec une survenue du critère de jugement principal respectivement de 15,4 % et de 26,9 % (HR : 0,52 ; p < 0,001).

On retrouve par ailleurs une réduction significative aussi bien des complications hémorragiques majeures que de l'ensemble des saignements dans les 2 groupes de double thérapie (fig. 4). Il n'est retrouvé par ailleurs aucune différence significative dans le taux d'arrêts prématurés de traitement dans les 3 groupes. Enfin, l'incidence des événements thrombotiques n'était pas différente entre les 2 groupes mais, comme dans PIONEER, l'étude manquait de puissance pour les événements ischémiques. Il faut noter cependant lorsqu'on analyse en sous-groupe une tendance non significative à plus d'infarctus et de thrombose de stent dans le groupe dabigatran 110 mg × 2 en comparaison à la triple thérapie ; cet excès n'était pas retrouvé dans le groupe dabigatran 150 mg × 2. Les dernières recommandations européennes ont choisi de prendre en compte cela en faisant préférer la dose de 150 mg × 2 de dabigatran associée au clopidogrel en bithérapie (classe IIb, niveau d'évidence B).

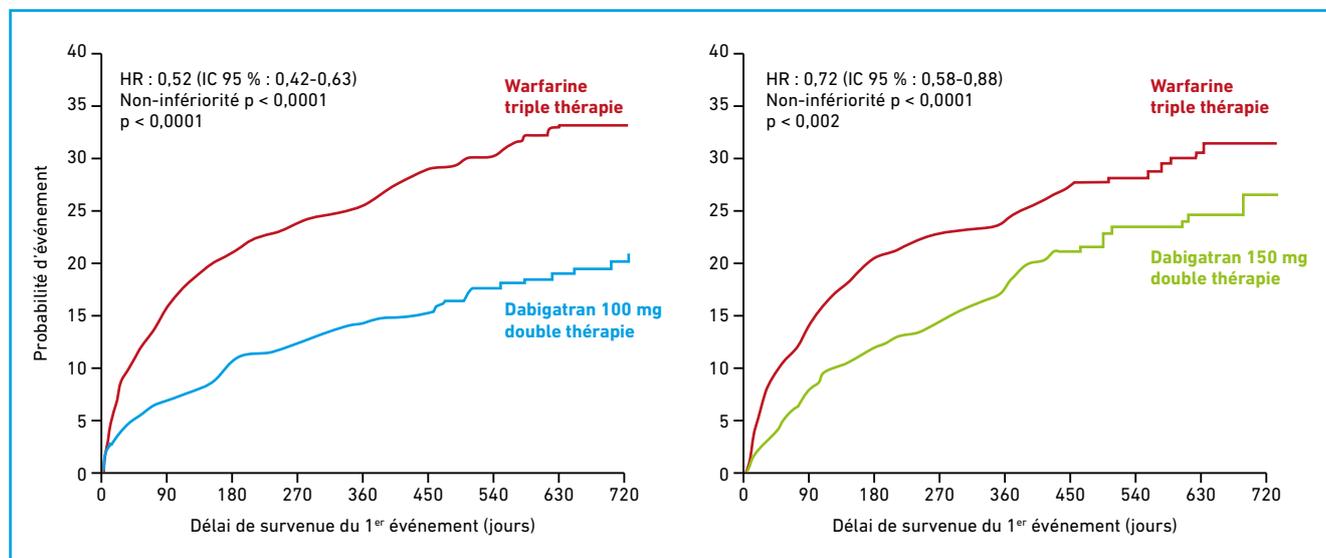


Fig. 4 : Résultats du critère principal de l'étude REDUAL.

Bien qu'une évaluation individualisée reste primordiale dans la prise en charge des patients, l'aspirine semble ne plus être incontournable à la suite d'une angioplastie coronaire en cas d'anticoagulant associé. Les deux études PIONEER et RE-DUAL PCI confirment en effet après l'essai WOEST qu'une bithérapie AOD/clopidogrel est possible et qu'elle s'associe à une importante réduction des complications hémorragiques sans effet sur les complications thrombotiques avec les limites de la taille de ces études pour évaluer les complications rares comme la thrombose de stent. Les résultats des études AUGUSTUS (fig. 5) avec l'apixaban seront présentés en *hotline* à l'ACC 2019, son double plan factoriel permettra de répondre aux questions AVK vs apixaban et triple thérapie vs double thérapie. Les résultats d'ENTRUS-AF PCI avec l'edoxaban devraient suivre rapidement.

POINTS FORTS

- Maladie coronaire stable: les anticoagulants oraux directs (AOD) à faible dose en association à un antiagrégant plaquettaire semblent intéressants pour réduire les récurrences ischémiques dans la maladie coronaire ou périphérique stable.
- Syndrome coronaire aigu: les AOD ont été testés en plus de la bithérapie antiplaquettaire (aspirine, clopidogrel) dans le syndrome coronarien aigu. La faible dose de rivaroxaban réduit les complications mais avec un excès d'hémorragie. Leur place dans cette indication reste difficile à trouver.
- Angioplastie du patient sous anticoagulant: une triple thérapie antithrombotique, quand elle est indiquée, doit être de courte durée. Les AOD doivent être privilégiés sur les AVK dans ce contexte.
- Angioplastie du patient sous anticoagulant: l'association d'un AOD et d'un inhibiteur du P2Y₁₂ apparaît comme une nouvelle stratégie efficace pour réduire les complications hémorragiques en comparaison à une triple thérapie conventionnelle avec des AVK.

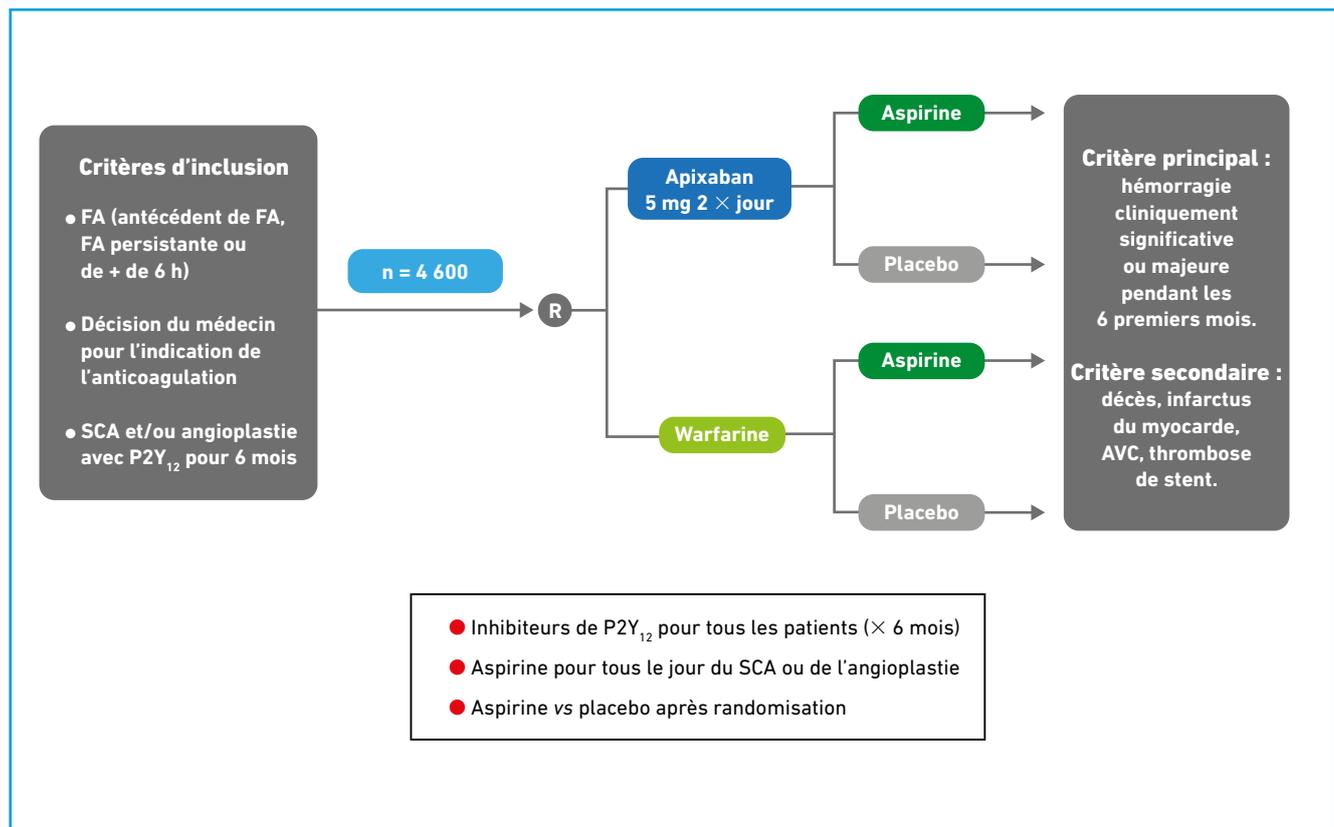


Fig. 5: Dessin de l'étude AUGUSTUS. SCA: syndrome coronaire aigu; R: randomisation.

Revue générale

Recommandations de l'ACC et de l'AHA sur la prise en charge de la cholestérolémie



F. DELAHAYE
Service de Cardiologie,
Hôpital Louis Pradel, BRON.

Ces recommandations ont été présentées et publiées durant le congrès de l'AHA en novembre 2018 (<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000625>). En voici les 10 points clés.

1 Chez tous les sujets, insister sur un mode de vie sain pendant toute la vie. Un mode de vie sain diminue le risque de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (MCVAS) à tous les âges. Chez les sujets les plus jeunes, un mode de vie sain peut diminuer le développement de facteurs de risque et est la base de la réduction du risque de MCVAS. Chez les adultes âgés de 20 à 39 ans, une évaluation du risque pendant toute la vie facilite la discussion entre le médecin et le sujet sur le risque (**voir 6**) et insiste sur les efforts intensifs sur le mode de vie. À tous les âges, l'intervention sur le mode de vie est primordiale contre le syndrome métabolique.

2 Chez les sujets qui ont une MCVAS, diminuer la cholestérolémie des LDL avec un traitement par statine à forte dose ou à la dose maximale tolérée. Plus la cholestérolémie des LDL est diminuée par la statine, plus la réduction du risque subséquente est importante. Utiliser la dose maximale tolérée pour réduire la cholestérolémie des LDL d'au moins 50 %.

3 En cas de MCVAS à très haut risque, utiliser un seuil de cholestérolémie

des LDL de 0,7 g/L (1,8 mmol/L) pour envisager l'ajout d'un médicament non statine à la statine. Le très haut risque inclut l'antécédent de plusieurs événements MCVAS majeurs ou un événement MCVAS majeur avec plusieurs situations à haut risque. Chez les sujets à MCVAS à très haut risque, il est raisonnable d'ajouter de l'ézétimibe à la statine à dose maximale tolérée lorsque la cholestérolémie des LDL reste $\geq 0,7$ g/L (1,8 mmol/L). Chez les sujets à très haut risque dont la cholestérolémie des LDL reste $\geq 0,7$ g/L (1,8 mmol/L) sous traitement par une statine à dose maximale tolérée et par ézétimibe, ajouter un inhibiteur de la PCSK9 est raisonnable, bien que la sécurité à long terme (> 3 ans) soit incertaine et que le coût soit très élevé.

4 Chez les sujets qui ont une hypercholestérolémie primaire sévère (cholestérolémie des LDL $\geq 1,9$ g/L [4,9 mmol/L]), commencer un traitement par statine à forte dose sans calculer le risque de MCVAS à 10 ans. Si la cholestérolémie des LDL reste $\geq 1,0$ g/L (2,6 mmol/L), ajouter de l'ézétimibe est raisonnable. Si la cholestérolémie des LDL avec le traitement par statine et ézétimibe reste $\geq 1,0$ g/L ($\geq 2,6$ mmol/L) et si le sujet a plusieurs facteurs qui augmentent le risque d'événement MCVAS, un inhibiteur de la PCSK9 peut être envisagé, bien que la sécurité à long terme (> 3 ans) soit incertaine et que le coût soit très élevé.

5 Chez les sujets âgés de 40 à 75 ans, diabétiques et dont la cholestérolémie des LDL est $\geq 0,7$ g/L (1,8 mmol/L), commencer un traitement par une statine à dose modérée sans calculer le risque de MCVAS à 10 ans. Chez les sujets diabétiques ayant le risque le plus élevé, en particulier ceux qui ont de multiples facteurs de risque et ceux qui sont âgés de 50 à 75 ans, il est raisonnable d'utiliser une statine à forte dose pour réduire la cholestérolémie des LDL d'au moins 50 %.

6 Chez les sujets âgés de 40 à 75 ans évalués pour la prévention primaire d'une MCVAS, avoir une discussion entre le médecin et le sujet sur le risque avant de commencer un traitement par statine. La discussion sur le risque doit inclure :

- une revue des facteurs de risque majeurs (par exemple, tabagisme de cigarettes, pression artérielle augmentée, cholestérolémie des LDL, hémoglobine A1c [si indiqué] et calcul du risque de MCVAS à 10 ans) ;
- la présence de facteurs augmentant le risque (**voir 8**) ;
- les bénéfices potentiels du changement de mode de vie et d'un traitement par statine ;
- les possibles effets secondaires et interactions médicamenteuses ;
- la prise en compte du coût du traitement par statine ;
- les préférences et valeurs du sujet dans le processus de décision partagé.

I Revues générales

7 Chez les sujets âgés de 40 à 75 ans, non diabétiques et dont la cholestérolémie des LDL est $\geq 0,7$ g/L (1,8 mmol/L), à risque de MCVAS à 10 ans $\geq 7,5$ %, commencer un traitement par une statine à dose modérée si la discussion des options thérapeutiques favorise un traitement par statine. Les facteurs qui augmentent le risque sont en faveur d'un traitement par statine (**voir 8**). Si le statut de risque est incertain, envisager de mesurer le score calcique coronaire pour améliorer la spécificité (**voir 9**). Si un traitement par statine est indiqué, diminuer la cholestérolémie des LDL d'au moins 30 %, et si le risque à 10 ans est ≥ 20 %, diminuer la cholestérolémie des LDL d'au moins 50 %.

8 Chez les sujets âgés de 40 à 75 ans, non diabétiques et à risque à 10 ans entre 7,5 et 19,9 % (risque intermédiaire), les facteurs qui augmentent le risque sont en faveur de l'initiation d'un traitement par statine (**voir 7**). Les facteurs qui augmentent le risque incluent :

- un antécédent familial de MCVAS prématurée;
- une cholestérolémie des LDL augmentée de façon persistante $\geq 1,6$ g/L (4,1 mmol/L);
- un syndrome métabolique;
- une néphropathie chronique;

- un antécédent de prééclampsie ou de ménopause prématurée (avant 40 ans);
- les maladies inflammatoires chroniques (par exemple, polyarthrite rhumatoïde, psoriasis, infection chronique par le VIH);

- les groupes ethniques à haut risque (par exemple, Asie du Sud);

- une élévation persistante de la triglycéridémie $\geq 1,75$ g/L (1,97 mmol/L);

- s'il (ou si elle) est mesuré(e), chez certains sujets, une apolipoprotéine B $\geq 1,3$ g/L, une protéine C réactive ultrasensible $\geq 2,0$ mg/L, un index bras-cheville $< 0,9$, une lipoprotéine (a) $\geq 0,5$ g/L (125 nmol/L), en particulier pour les plus hautes valeurs de lipoprotéine (a). Les facteurs qui augmentent le risque peuvent favoriser un traitement par statine chez les sujets qui ont un risque à 10 ans à 5-7,5 % (risque limite).

9 Chez les sujets âgés de 40 à 75 ans, non diabétiques et dont la cholestérolémie des LDL est située entre 0,7 g/L et 1,89 g/L (1,8 -4,9 mmol/L), à risque de MCVAS à 10 ans compris entre 7,5 et 19,9 %, si la décision concernant un traitement par statine est incertaine, envisager de mesurer le score calcique coronaire. S'il est à 0, un traitement par statine peut être repoussé, sauf chez les fumeurs, les diabétiques et ceux qui ont

des antécédents familiaux importants de MCVAS prématurée. Un score calcique compris entre 1 et 99 est en faveur d'un traitement par statine, en particulier chez les sujets âgés d'au moins 55 ans. Chez tous les sujets, si le score calcique est ≥ 100 unités Agatston ou $\geq 75^{\text{e}}$ percentile, un traitement par statine est indiqué.

10 Évaluer l'observance et le pourcentage de diminution de la cholestérolémie des LDL en faisant un nouveau bilan lipidique 4 à 12 semaines après le début du traitement par statine ou après une modification de dose, en répétant ensuite le bilan tous les 3 à 12 mois selon les besoins. Définir la réponse à une modification du mode de vie et à un traitement par statine par le pourcentage de réduction de la cholestérolémie des LDL par rapport à l'état de base. Chez les sujets qui ont une MCVAS à très haut risque, les déclencheurs de l'ajout d'un traitement non statine sont définis par un seuil de cholestérolémie des LDL $\geq 0,7$ g/L (1,8 mmol/L) sous traitement par statine à dose maximale (**voir 3**).

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

I Revues générales

Quel bilan coronaire avant une chirurgie carotidienne ?

RÉSUMÉ : Le niveau de preuve est aujourd'hui suffisant pour faire opérer une carotide récemment symptomatique. Le bénéfice est d'autant plus important que la chirurgie est proche des symptômes neurologiques. Il s'agit d'une chirurgie à risque intermédiaire selon les recommandations européennes ESC/ESA. Malgré un risque coronaire réel chez les patients ayant une sténose carotidienne symptomatique, le délai rapide souhaité pour la chirurgie implique un bilan préopératoire minimal et une surveillance per- et postopératoire optimisée.

Des différences existent entre les recommandations canadiennes (qui excluent toute imagerie ainsi que l'évaluation de la capacité fonctionnelle du bilan préopératoire mais incluent les biomarqueurs) et les recommandations européennes (place restreinte mais non nulle pour l'imagerie, inclusion de la capacité fonctionnelle).

La stratification du risque opératoire dans le contexte de chirurgie carotidienne comme pour toute chirurgie non cardiaque comporte deux volets (outre la capacité fonctionnelle) : l'évaluation du risque lié à la chirurgie elle-même et l'évaluation des facteurs de risque du patient.



**N. BENYOUNES¹, C. SABBEN²,
C. VAN DER VYNCKT¹, S. EDERHY³,
L. SOULAT-DUFOUR³, A. COHEN³**

¹ Unité de Cardiologie,
Fondation Adolphe de Rothschild, PARIS.

² Service de Neurologie,
Fondation Adolphe de Rothschild, PARIS.

³ Service de Cardiologie,
Hôpital Saint-Antoine,
Sorbonne Universités (UPMC), PARIS.

L'évaluation coronaire préopératoire a pour objectif de réduire la morbi-mortalité liée au geste chirurgical, en modifiant si besoin la prise en charge périopératoire. Il peut s'agir d'optimiser un traitement médical, de modifier la technique opératoire ou d'anesthésie, voire de rediscuter le rapport bénéfice/risque d'une intervention chirurgicale programmée. La sténose carotidienne pouvant s'intégrer dans un contexte plus large de maladie polyartérielle, il semble logique de dépister la maladie coronaire instable qui pourrait grever le pronostic périopératoire.

Avant d'aborder les principes de l'évaluation préopératoire avant chirurgie carotidienne (basée sur 3 éléments : les facteurs de risque du patient, sa capacité fonctionnelle et le risque lié à la chirurgie), il nous a semblé intéressant d'évoquer les points suivants : sténose

carotidienne récemment symptomatique *versus* carotide asymptomatique, laquelle opérer, et si l'indication opératoire est posée, dans quel délai doit-elle avoir lieu et par quelle technique ?

Sténoses carotidiennes asymptomatiques *versus* symptomatiques : sélection des patients à opérer

1. Sténose carotidienne asymptomatique *versus* sténose carotidienne symptomatique

Définir le caractère asymptomatique *versus* symptomatique d'une sténose carotidienne n'est pas toujours aisé du fait de la variabilité des définitions proposées. Pouvoir le faire est pourtant primordial du fait des implications thérapeutiques. Si une sténose carotidienne symptomatique doit généralement être

I Revues générales

Événements	Risque annuel moyen (%) (IC 95 %)
AIC/AIT ipsilatéral	0,93 (0,11-3,37)
AIC/AIT dans un autre territoire	1,87 (0,51-4,79)
Événements cardiaques	4,21 (1,92-7,98)
● IDM	3,27 (1,31-6,74)
● Angor instable	0,93 (0,11-3,37)
Décès (vasculaire et non vasculaire)	3,27 (1,31-6,1)
● Décès vasculaire	2,8 (1,03-6,1)
● Décès cardiaque	2,34 (0,6-5,45)
AIC : accident ischémique cérébral ; AIT : accident ischémique transitoire ; IDM : infarctus du myocarde.	

Tableau I : Risque d'accident vasculaire cérébral et d'événements cardiaques chez les patients avec sténose carotidienne asymptomatique traitée médicalement [4].

opérée, une sténose carotidienne asymptomatique doit quant à elle être traitée médicalement la plupart du temps. En effet, la réduction absolue du risque d'accident ischémique constitué (AIC) ipsilatéral en rapport avec une sténose asymptomatique après endartériectomie est seulement de 6 % par an. De plus, la meilleure prise en charge médicale des facteurs de risque cardiovasculaire au cours des dernières années a permis une réduction drastique du risque d'AIC ipsilatéral en rapport avec une sténose carotidienne asymptomatique. Ce risque est passé de 2,2 % par an en 1995 à 0,7 % par an en 2010.

Aujourd'hui, la décision d'une prise en charge chirurgicale d'une sténose asymptomatique doit être individualisée en fonction de plusieurs critères tels que l'espérance de vie, des paramètres hémodynamiques et anatomiques et la progression rapide de la sténose.

Même s'il existe un risque faible d'AIC ipsilatéral, une sténose carotidienne asymptomatique est un puissant marqueur de risque cardiovasculaire global [1], nécessitant la correction des facteurs de risque cardiovasculaire, une statine à forte dose et un traitement antiagrégant plaquettaire.

Dans le cas de la sténose carotidienne asymptomatique, la survie libre d'accident ischémique cérébral homolatéral est supérieure à la survie libre des 2 cri-

tères combinés, mortalité cardiovasculaire non liée à l'accident cérébral et mortalité par infarctus du myocarde [2].

Devant cette association (**tableau I**) et parce que la mortalité dans la sténose carotidienne asymptomatique est essentiellement due aux pathologies cardiovasculaires [3, 4], une évaluation cardiaque préopératoire semble logique chez les patients porteurs d'une sténose carotidienne chirurgicale.

2. Sténose carotidienne récemment symptomatique

Les indications actuelles de la chirurgie carotidienne récemment symptomatique proviennent des données des études poolées ECST et NASCET [5]. Les patients bénéficiant le plus de la chirurgie sont ceux ayant une sténose carotidienne de 70 % et plus.

Le bénéfice de l'endartériectomie ne dépend pas seulement du degré de sténose carotidienne, mais également de plusieurs autres caractéristiques cliniques telles que le délai de la chirurgie par rapport à l'événement neurologique. Idéalement, la procédure devrait être faite dans les 2 semaines suivant les symptômes. Les nouvelles recommandations américaines préconisent même de réaliser ce geste sous 7 jours. Un bénéfice plus élevé de la chirurgie a été noté chez les patients âgés de plus de 75 ans [6].

Avec le développement de la neuro-radiologie interventionnelle, l'angioplastie carotidienne est de plus en plus proposée pour le traitement des sténoses carotidiennes. Elle est mentionnée dans les recommandations européennes pour l'évaluation cardiovasculaire avant chirurgie non cardiaque [7] (**tableau II**).

Chez les patients présentant une sténose carotidienne symptomatique ou asymptomatique, le risque composite d'accident vasculaire cérébral (AVC), d'infarctus du myocarde ou de décès ne semble pas différer significativement dans le groupe angioplastie carotidienne et dans le groupe endartériectomie carotidienne [8]. En péri-procédure, le risque rapporté d'AVC est plus élevé au décours d'une angioplastie alors que le risque d'infarctus du myocarde est plus élevé après chirurgie (basé sur un dosage enzymatique notamment) [8].

Le risque lié à l'angioplastie dépend de l'expérience de l'opérateur. Il augmente si le nombre annuel de procédures réalisées est inférieur à 6 [9]. Il dépend également de l'âge du patient, avec un risque majoré après 70 ans [10].

Il est possible de calculer le risque d'accident ischémique cérébral à 5 ans chez les patients porteurs de sténose carotidienne symptomatique recevant un traitement médical optimal en utilisant les caractéristiques cliniques du patient (**fig. 1A, 1B et 1C**). L'application et le calculateur sont disponibles sur www.ecst2.com.

Les données d'ECST et NASCET suggèrent que les patients ayant un risque d'AVC ipsilatéral de moins de 20 % à 5 ans sous traitement médical optimal ne bénéficieront pas d'une chirurgie.

3. Choix de la procédure : angioplastie versus endartériectomie carotidienne

Il découle des données ci-dessus les propositions de prise en charge suivantes

Faible risque : < 1 %	Risque intermédiaire : 1-5 %	Risque élevé : > 5 %
Chirurgie superficielle Chirurgie mammaire Chirurgie dentaire Chirurgie endocrinienne : glande thyroïde Chirurgie de l'œil Chirurgie reconstructive Carotide asymptomatique (endartériectomie ou <i>stenting</i>) Chirurgie gynécologique mineure Chirurgie orthopédique mineure (ménisectomie) Chirurgie urologique mineure (résection transurétrale de prostate)	Chirurgie intra-péritonéale (splénectomie, hernie hiatale, cholécystectomie) Carotide symptomatique (endartériectomie ou <i>stenting</i>) Angioplastie artérielle périphérique Traitement endovasculaire de l'anévrisme aortique Chirurgie tête et cou Chirurgie neurologique ou orthopédique majeure (hanche, rachis) Chirurgie urologique ou gynécologique majeure Transplantation rénale Chirurgie intrathoracique non majeure	Chirurgie aortique et vasculaire majeure Revascularisation du membre inférieur (ouverte ou amputation ou thrombo-embolectomie) Chirurgie duodéno-pancréatique Chirurgie hépatique (et des voies biliaires) Œsophagectomie Surrénalectomie Perforation intestinale Cystectomie totale Pneumonectomie Transplantation pulmonaire ou hépatique
L'estimation du risque chirurgical est une approximation du risque de décès cardiovasculaire et d'IDM à 30 jours, qui ne tient compte que de l'intervention chirurgicale spécifique, sans prendre en compte les comorbidités du patient.		

Tableau II : Estimation du risque chirurgical selon le type de chirurgie ou d'intervention [7].

Fig. 1. Calcul du score CAR (Carotid Artery Risk Score). A : première partie du formulaire. B : formulaire (suite). C : résultat.

pour une sténose carotidienne récemment symptomatique :

– sujet âgé de 70 ans et plus : plutôt traitement chirurgical. Angioplastie à envisager si la chirurgie est contre-indiquée ou techniquement difficile ;

– sujet de moins de 70 ans : endartériectomie ou angioplastie, selon le risque chirurgical (risque coronaire), l'anatomie vasculaire et la préférence du patient.

Principes de l'évaluation préopératoire avant une chirurgie non cardiaque

Il n'est pas question de proposer au patient une chirurgie dont le risque dépasse celui de la maladie traitée médicalement. Une évaluation préopératoire est donc nécessaire.

Ainsi, le risque d'AVC, d'infarctus du myocarde et de décès postopératoire doit être très inférieur à 6 % chez les patients porteurs de sténose carotidienne symptomatique (SCS) et très inférieur à 3 % chez les patients porteurs de sténose carotidienne asymptomatique (SCA) [11], si un tel traitement est proposé.

L'évaluation du risque opératoire avant une chirurgie non cardiaque est habituel-

Revue générale

POINTS FORTS

- Une carotide récemment symptomatique doit être traitée le plus rapidement possible après les symptômes neurologiques.
- Le traitement peut être chirurgical (endartériectomie) ou interventionnel (*stenting*). Le choix de la technique est fonction de l'âge, du terrain (risque coronaire), de l'anatomie vasculaire et de la préférence du patient.
- Dans les deux cas, il s'agit d'un geste "chirurgical" à risque intermédiaire.
- L'évaluation du patient comprendra obligatoirement le recensement de ses facteurs de risque (score révisé de l'index de risque cardiaque ou modèle NSQIP). Il s'agit dans les deux cas d'une recommandation de classe I (niveau de preuve B).

lement basée sur 3 items : le risque lié à la chirurgie, le risque lié au patient et la capacité fonctionnelle du patient.

Selon le taux de décès cardiovasculaire et infarctus du myocarde à 30 jours de la chirurgie, le risque lié aux différentes procédures, indépendamment des facteurs de risque liés au patient, est classé en 3 groupes (**tableau II**) [7].

1. Risque lié à la chirurgie

Chez les patients porteurs d'une sténose carotidienne symptomatique, les principaux facteurs de risque opératoire sont :
 – la présence d'une sténose carotidienne controlatérale supérieure à 50 % ;
 – un angor de stade III-IV GSC [12].

Le risque d'infarctus du myocarde (IDM) périopératoire est de 1,4-2,2 % en chirurgie carotidienne et de 4-14 % en chirurgie vasculaire majeure [13, 14], ce qui fait de la chirurgie de carotide symptomatique une intervention à risque intermédiaire.

2. Risque chirurgical en fonction des facteurs cliniques du patient

Les *guidelines* européennes recommandent la prise en compte des facteurs

de risque du patient en préopératoire [7]. Il s'agit d'une recommandation de classe I niveau B (IB) pour l'index de Lee ou le modèle NSQIP.

>>> Score de Lee

Le **tableau III** illustre le mode de calcul du score révisé de l'index de risque cardiaque (RCRI) ou index de Lee [15].

Les correspondances entre le score RCRI et le risque d'IDM, d'arrêt cardiaque ou de décès 30 jours après une chirurgie non cardiaque sont indiquées dans le **tableau IV**. Ces estimations ont été obtenues à partir des études de validation externes du RCRI.

>>> Modèle NSQIP

Le NSQIP [16] est un modèle prédictif pour l'évaluation du risque d'infarctus du myocarde peropératoire/postopératoire ou d'arrêt cardiaque jusqu'à 30 jours après la chirurgie (*American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program*). Il a été construit sur les données de 2007

Variable	Points
Antécédent de cardiopathie ischémique ¹	1
Antécédent d'insuffisance cardiaque congestive ²	1
Antécédent de maladie cérébro-vasculaire ³	1
Diabète traité par insuline	1
Créatinine sérique préopératoire > 177 µmol/L (> 2,0 mg/dL)	1
Chirurgie à haut risque ⁴	1

¹ Antécédents d'IDM, de test d'effort positif, plainte actuelle de douleur thoracique angineuse ou utilisation de dérivés nitrés, ou ECG montrant des ondes Q pathologiques. Les patients ayant un antécédent de pontage coronaire ou d'angioplastie satisfont à ces critères s'ils ont de tels éléments après leur intervention.
² Antécédents d'insuffisance cardiaque, d'œdème pulmonaire ou de dyspnée paroxystique nocturne ; galop à l'auscultation cardiaque ou râles bilatéraux à l'auscultation pulmonaire ; ou radiographie thoracique montrant des résistances vasculaires pulmonaires augmentées.
³ Accident vasculaire cérébral ou AIT.
⁴ Chirurgie vasculaire, intrapéritonéale, intrathoracique ou supra-inguinale.

Tableau III : Calcul du score de Lee (RCRI).

Score RCRI	Estimation du risque	IC à 95 % pour le risque estimé
0	3,9 %	2,8 %-5,4 %
1	6,0 %	4,9 %-7,4 %
2	10,1 %	8,1 %-12,6 %
≥ 3	15,0 %	11,1 %-20,0 %

Tableau IV : Correspondance entre le score RCRI et le risque chirurgical à 30 jours (IDM, arrêt cardiaque ou décès).

recueillies auprès de 180 hôpitaux et validé avec les données de 2008. Ces deux bases de données comportent plus de 200 000 patients.

Cinq facteurs prédictifs de l'infarctus du myocarde ou arrêt cardiaque périopératoire ont été identifiés :

- nature de la chirurgie;
- capacité fonctionnelle du patient;
- élévation de la créatinine (> 130 µmol/L ou > 1,5 mg/dL);
- classe ASA (classe I: le patient est en bonne santé; classe II: le patient est atteint d'une maladie systémique légère; classe III: le patient souffre d'une maladie systémique sévère non invalidante; classe IV: le patient a une maladie invalidante et constamment menaçante; classe V:

espérance de vie < 24 heures avec ou sans chirurgie);
- âge.

Un calculateur est disponible (**fig. 2A, 2B et 2C**), prenant en compte les facteurs de risque suscités : <http://www.surgicalriskcalculator.com/miorcardiacarrest>

3. Capacité fonctionnelle

Les recommandations européennes et américaines, contrairement aux recommandations canadiennes, prennent en compte la capacité fonctionnelle du patient dans la stratification du risque opératoire [17]:

- la capacité fonctionnelle est faible, estimée entre 1 et 4 METs si le patient peut

prendre soin de lui, manger, s'habiller, utiliser les toilettes, marcher en intérieur, marcher autour de la maison, marcher 100 mètres, marcher en terrain plat à la vitesse de 3 à 5 km/h;

- la capacité fonctionnelle est moyenne à bonne, entre 4 METs et plus de 10 METs, si le patient peut monter deux étages d'escaliers, marcher en côte, effectuer un travail de force (déplacer des meubles lourds...), pratiquer un sport intensif (natation, tennis en simple, football, basketball, ski...) [7].

4. Biomarqueurs

Contrairement aux recommandations européennes et américaines, les recommandations canadiennes prennent en compte les biomarqueurs [18].

Le risque de décès ou d'infarctus du myocarde à 30 jours après une chirurgie non cardiaque, sur la base du résultat préopératoire du NT-proBNP ou BNP, est rapporté dans le **tableau V**.

La **figure 3** résume les recommandations canadiennes pour l'évaluation périopératoire en chirurgie non cardiaque [18].

Évaluation périopératoire : recommandations européennes versus américaines

Les classes de recommandations et niveaux de preuve habituellement utilisés sont [19]:

- **Classe :**
 - **I :** bénéfique >>> risque; le traitement est indiqué et recommandé;
 - **IIa :** bénéfique > risque; le traitement est raisonnable et sera probablement bénéfique;
 - **IIb :** bénéfique ≥ risque; le traitement peut être envisagé mais le bénéfice est moins bien établi;
 - **III :** risque ≥ bénéfique; le traitement n'est pas recommandé et peut être délétère.

Fig. 2. Calcul du risque d'IDM ou arrêt cardiaque à 30 jours. **A :** Première partie du formulaire. **B :** Formulaire (suite). Choisir : *Peripheral Vascular*. **C :** Résultat.

Résultat des dosages	Estimation du risque	IC à 95 % du risque estimé
NT-proBNP < 300 ng/L ou BNP < 92 mg/L	4,9 %	3,9 %-6,1 %
NT-proBNP value 300 ng/L ou BNP 92 mg/L	21,8 %	19,0 %-24,8 %

Tableau V : Risque de décès ou d'infarctus du myocarde à 30 jours d'une chirurgie non cardiaque en fonction du NT-proBNP ou BNP préopératoire [18].

Revue générale

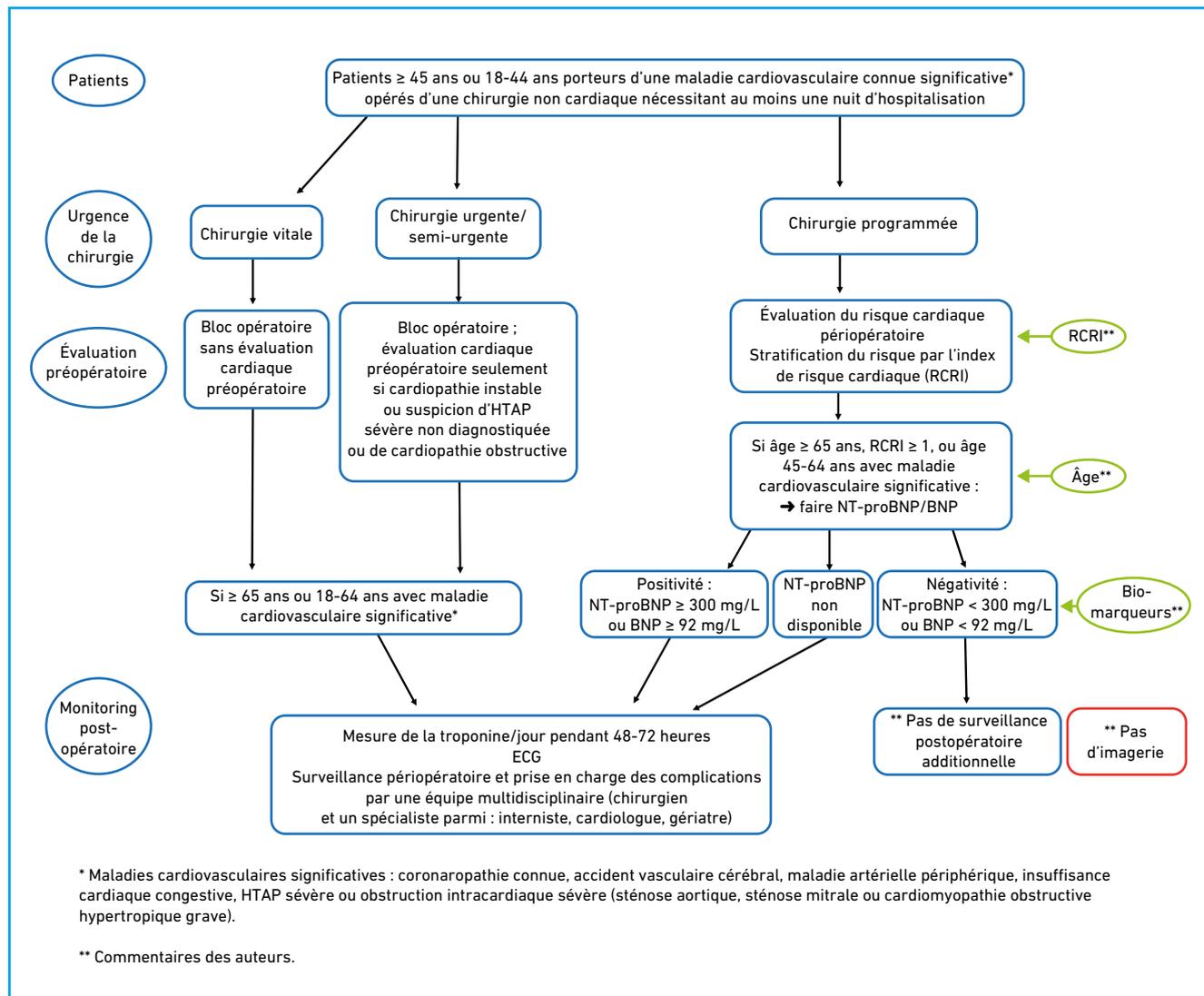


Fig. 3 : Évaluation préopératoire et diagramme de suivi postopératoire dans les recommandations canadiennes [18].

● Niveau de preuve :

- **A** : données provenant de nombreuses études randomisées et méta-analyses ;
- **B** : données provenant d'une étude randomisée ou de nombreuses études non randomisées ;
- **C** : consensus d'experts, petites études, études rétrospectives, registres.

La **figure 4** illustre de façon comparative les recommandations européennes et américaines pour la prise en charge préopératoire [17].

La prise en charge de la sténose carotidienne symptomatique se situe au niveau "chirurgie à risque intermédiaire" dans les recommandations européennes, avec indication à un ECG préopératoire si la capacité fonctionnelle est faible (classe I), ou si la capacité fonctionnelle est correcte (> 4 METs) avec présence d'au moins un facteur de risque (RCRI, **tableau III**). Il s'agit alors d'une recommandation de classe IIb.

En cas de capacité fonctionnelle faible, un test d'ischémie peut se discuter selon

les implications thérapeutiques potentielles (recommandation de classe IIb).

Seule la présence d'une cardiopathie instable justifiera des explorations et une prise en charge spécifique. Il s'agit de l'angor instable, de l'insuffisance cardiaque aiguë, des arythmies significatives, d'une valvulopathie symptomatique ou d'un infarctus du myocarde dans les 30 jours avec ischémie résiduelle.

Dans le cas d'une chirurgie vitale, ces considérations n'entreront pas en compte.

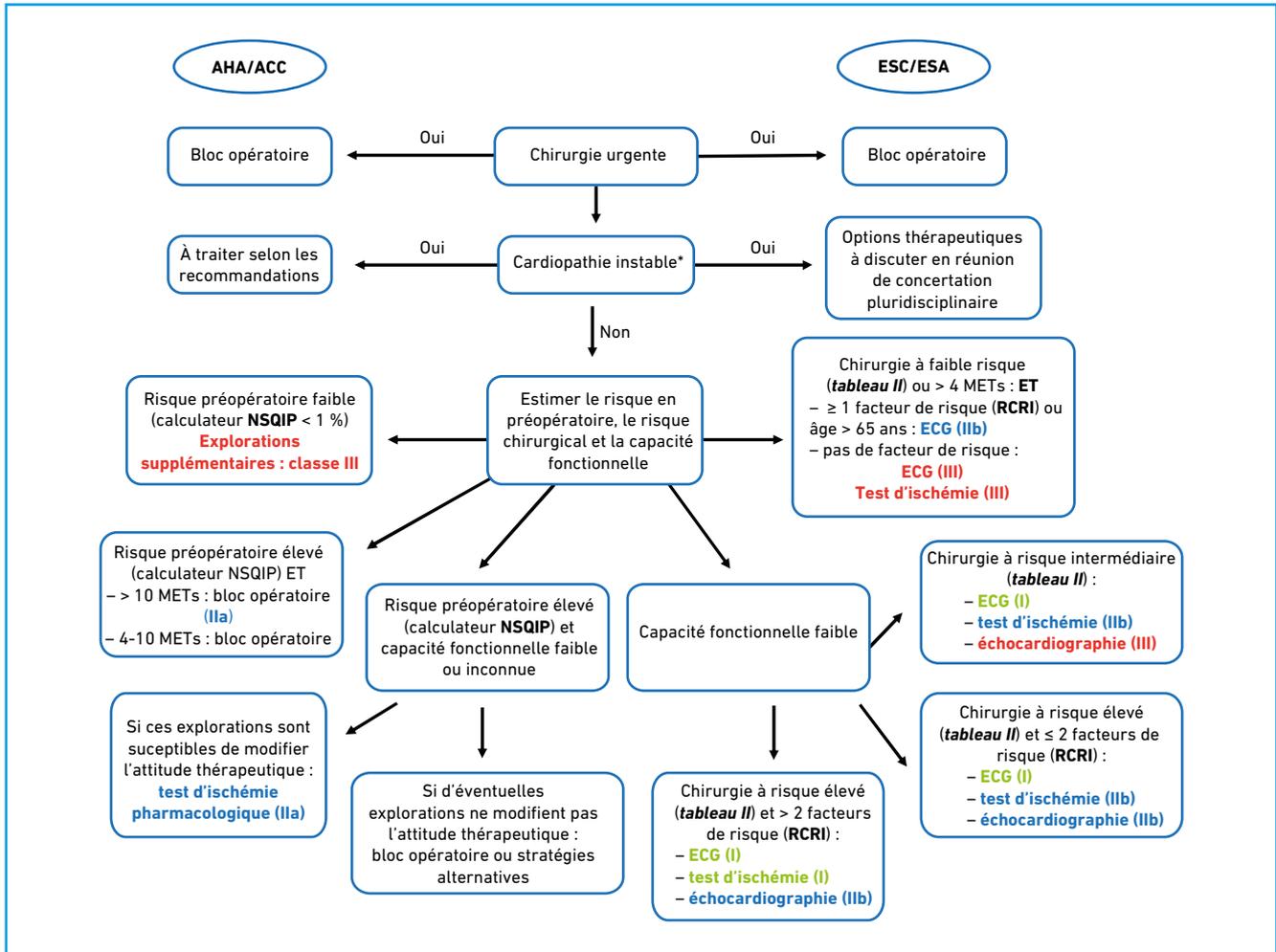


Fig. 4: Illustration comparative des recommandations européennes (ESC/ESA) et américaines (AHA/ACC) pour la prise en charge préopératoire.

BIBLIOGRAPHIE

1. GOESSENS BM, VISSEREN FL, KAPPELLE LJ *et al.* Asymptomatic carotid artery stenosis and the risk of new vascular events in patients with manifest arterial disease: the SMART study. *Stroke*, 2007;38:1470-1475.
2. NADAREISHVILIZG, ROTHWELL PM, BELETSKY V *et al.* Long-term risk of stroke and other vascular events in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *Arch Neurol*, 2002;59:1162-1166.
3. GIANNOPOULOS A, KAKKOS S, ABBOTT A *et al.* Long-term Mortality in Patients with Asymptomatic Carotid Stenosis: Implications for Statin Therapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2015;50:573-582.
4. DIVYA KP, SANDEEP N, SARMA S *et al.* Risk of Stroke and Cardiac Events in Medically Treated Asymptomatic Carotid Stenosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015;24:2149-2153.
5. ROTHWELL PM, ELIASZIW M, GUTNIKOV SA *et al.* Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet*, 2003;361:107-116.
6. ROTHWELL PM, ELIASZIW M, GUTNIKOV SA *et al.* Carotid Endarterectomy Trialists C. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet*, 2004;363:915-924.
7. KRISTENSEN SD, KNUUTI J, SARASTE A *et al.* 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*, 2014;35:2383-2431.
8. BROTT TG, HOBSON RW, HOWARD G *et al.* Stenting *versus* endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*, 2010;363:11-23.
9. CALVET D, MAS JL, ALGRA A *et al.* Carotid stenting: is there an operator effect? A pooled analysis from the carotid stenting trialists' collaboration. *Stroke*, 2014;45:527-532.
10. Carotid Stenting Trialists C, BONATI LH, DOBSON J, ALGRA A *et al.* Short-term outcome after stenting *versus* endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned meta-analysis of individual patient data. *Lancet*, 2010;376:1062-1073.
11. SACCO RL, ADAMS R, ALBERS G *et al.* Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or

Revue générale

transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*, 2006;37:577-617.

12. HALM EA, HANNAN EL, ROJAS M *et al.* Clinical and operative predictors of outcomes of carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*, 2005;42:420-428.
13. ASSADIAN A, SENKOWITZ C, ASSADIAN O *et al.* Perioperative morbidity and mortality of carotid artery surgery under loco-regional anaesthesia. *Vasa*, 2005;34:41-45.
14. EAGLE KA, RIHAL CS, MICKEL MC *et al.* Cardiac risk of noncardiac surgery:

influence of coronary disease and type of surgery in 3368 operations. CASS Investigators and University of Michigan Heart Care Program. Coronary Artery Surgery Study. *Circulation*, 1997;96:1882-1887.

15. LEE TH, MARCANTONIO ER, MANGIONE CM *et al.* Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*, 1999;100:1043-1049.
16. GUPTA PK, GUPTA H, SUNDARAM A *et al.* Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery. *Circulation*, 2011;124:381-387.
17. VELASCO A, REYES E, HAGE FG. Guidelines in review: Comparison of the 2014 ACC/AHA guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and management

of patients undergoing noncardiac surgery and the 2014 ESC/ESA guidelines on noncardiac surgery: Cardiovascular assessment and management. *J Nucl Cardiol*, 2017;24:165-170.

18. DUCEPPE E, PARLOW J, MACDONALD P *et al.* Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Noncardiac Surgery. *Can J Cardiol*, 2017;33:17-32.
19. FREEMAN WK, GIBBONS RJ. Perioperative cardiovascular assessment of patients undergoing noncardiac surgery. *Mayo Clin Proc*, 2009;84:79-90.

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

www.realites-cardiologiques.com

The screenshot shows the website interface with a top navigation bar containing 'Se connecter | S'inscrire gratuitement à la version en ligne', social media icons, and a search bar. Below the navigation is a main header with the 'réalités CARDIOLOGIQUES' logo and a 'L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE 2018' banner. A central navigation menu lists categories like ACCUEIL, DOSSIERS, ARTICLES, FORMATION, CONGRÈS, PASSERELLES, PATRIMOINE, and REVUE DE PRESSE. The main content area features a large article titled 'Le patient doit toujours être la priorité, pas la technique!' with a list of authors. To the right, there are smaller article teasers. At the bottom, a 'BILLET DU MOIS' section highlights a topic related to 'HTA' (Hypertension Arterielle) and 'Association exclusive'.

+ riche + interactif + proche de vous

Revue générale

Faut-il dépister l'ischémie myocardique après une revascularisation coronaire ?

RÉSUMÉ : L'objectif du dépistage de l'ischémie myocardique est de prévenir l'apparition d'un événement clinique défavorable chez des patients asymptomatiques/pauci-symptomatiques à distance d'une revascularisation coronaire par chirurgie ou angioplastie. Cette nécessité est motivée par l'existence d'une évolutivité de la maladie coronaire, plus marquée dans les formes instables que stables, et par le risque de resténose intrastent ou d'occlusion de pontage.

Bien que les recommandations soient relativement tenues, le dépistage doit se baser préférentiellement sur l'usage des techniques d'imagerie d'effort avec une fréquence qui dépendra des caractéristiques cliniques des patients, certains sous-groupes étant plus à risque que d'autres (patients diabétiques, post-syndrome coronaire aigu, pluritrunculaires...).



**N. AMABILE, Q. LANDOLFF,
C. CAUSSIN**

Service de Cardiologie, Institut
Mutualiste Montsouris, PARIS.

Que peut-on attendre du dépistage : quels risques évolutifs après une revascularisation coronaire ?

L'amélioration du pronostic de la coronaropathie au cours des dernières années est liée à plusieurs facteurs : amélioration des techniques de revascularisation percutanée et chirurgicale, généralisation de l'accès aux techniques d'angioplastie pour les syndromes coronaires aigus (SCA) et optimisation de la prise en charge médicamenteuse (statines, nouveaux antiagrégants plaquettaires...). Cependant, l'histoire naturelle de la maladie coronaire ne s'arrête pas après la revascularisation et les patients sont toujours exposés aux événements cardiovasculaires défavorables par la suite, avec une incidence qui dépend de la forme clinique initiale. Le pronostic à long terme des SCA est ainsi plus sévère que celui d'une coronaropathie stable, signe d'une maladie plus agressive dans son évolutivité.

Le SCA représente donc toujours un accident grave initialement, mais aussi

une porte d'entrée vers une maladie chronique pourvoyeuse d'événements cardiovasculaires défavorables (MACE) sur le long terme : Pilgrim *et al.* ont récemment confirmé le pronostic plus grave des patients SCA par rapport aux patients au cours des 2 premières années qui suivent la revascularisation (mortalité à 2 ans : 6,4 % pour les infarctus avec sus-décalage de ST, 6,2 % pour les SCA sans sus-décalage de ST et 4,2 % pour les coronariens stables) [1].

Le risque évolutif défavorable au décours d'une revascularisation est lié à 2 types de risque :

- **Sur le vaisseau traité**

>>> En cas d'angioplastie : resténose intrastent au niveau de la lésion initialement coupable et progression de lésion de voisinage

L'incidence de la resténose intrastent (RIS) a énormément diminué durant les 20 dernières années avec l'abandon progressif des stents nus pour les stents actifs

I Revues générales

de première puis de dernière génération, davantage biocompatibles. L'incidence de la RIS cliniquement relevante (c'est-à-dire nécessitant une revascularisation itérative) peut ainsi actuellement être estimée à moins de 10 % à 5 ans avec les stents actifs les plus récents, dans une population tout venant [2].

Les segments artériels adjacents à une endoprothèse coronaire peuvent également évoluer vers une sténose significative après le geste initial, soit par couverture insuffisante de la lésion cible, soit par réaction inflammatoire inappropriée aux extrémités du stent ("edge vascular response"), ou bien encore par évolutivité d'une plaque d'athérome indépendante (cf. infra) [3]. Là encore, l'incidence des deux premières situations a diminué au cours des années avec l'amélioration de la qualité des stents actifs [4, 5].

>>> En cas de pontage coronaire : dégénérescence et occlusion du greffon

Cette évolution est variable en fonction du type de greffon utilisé et de la technique chirurgicale. La prévalence estimée de l'occlusion/involution de greffon à moyen terme (5-7 ans après la chirurgie) varie entre 14-25 % pour les veines saphènes et 2-12 % pour les artères mammaires et radiales [6].

● Sur le vaisseau non traité : aggravation de lésions coronaires athéromateuses initialement non critiques

Cette évolution semble fréquente en situation de post-SCA (**fig. 1**). Les données de l'étude PROSPECT (suivi longitudinal de 692 patients après SCA traité par angioplastie) avaient ainsi mis en évidence une incidence de 20,3 % de MACE à 3 ans et montraient que, dans près de la moitié des cas, ces récurrences ischémiques stables ou instables étaient en rapport avec des lésions coronaires initialement non en cause dans l'accident initial [7]. Cette proportion a même probablement augmenté durant les der-



Fig. 1 : Patiente de 61 ans traitée par angioplastie coronaire sur la bifurcation IVA1/IVA2/Dg1 pour un SCA (**panel gauche/flèche rouge**). Une échographie dobutamine réalisée 6 mois plus tard pour des douleurs très atypiques était positive en antérolatéral et a justifié la réalisation d'une nouvelle coronarographie : celle-ci a révélé la progression rapide de 2 lésions préexistantes de l'IVA ostiale et l'IVA 3 (**panel droit/flèches rouges**).

nières années avec l'amélioration des résultats des stents actifs (cf. supra).

Une stratégie de dépistage de l'ischémie en post-revascularisation aura donc pour but de détecter les évolutions défavorables avant un événement clinique grave, tant au niveau de la lésion stentée que des lésions non coupables. Il est par ailleurs possible d'identifier, d'après les différents travaux publiés, certains sous-groupes de patients plus à risque : coronaropathie pluritrunculaire, diabète, syndrome coronaire aigu, sujet âgé, antécédents cérébrovasculaires, artériopathie périphérique, antécédents d'insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, cardiopathie ischémique préexistante, angioplastie avec implantation d'un stent nu [8, 9].

Il peut sembler également logique et licite de proposer une surveillance particulière aux sujets dont les facteurs de risque sont mal contrôlés en prévention secondaire (dyslipidémie mal maîtrisée, persistance du tabagisme, etc.), vu l'impact défavorable de cette situation sur la progression de la coronaropathie.

En revanche, il n'existe pas de facteur de risque angiographique connu pour prédire l'évolution défavorable d'une

lésion initialement non coupable au cours d'un SCA (cela est possible en imagerie endocoronaire mais difficile à appliquer pour le moment à l'échelle de la population générale) [10].

Comment dépister ? Techniques et fréquence

Dans le cadre du patient préalablement revascularisé, les stratégies de dépistage non invasif proposées en situation de détection primaire de la coronaropathie sont peu adaptées : en effet, les patients doivent tous être considérés comme "à haut risque de maladie coronarienne" [11]. Parmi les différents examens disponibles, il faut éviter la classique épreuve d'effort ECG : celle-ci manque de sensibilité et son interprétation sera potentiellement gênée par les anomalies ECG préalablement existantes (surtout en situation de post-SCA). Il faudra donc privilégier les techniques d'imagerie de stress (échographie, IRM, scintigraphie) et surtout les examens d'effort (plus physiologiques) plutôt que les épreuves pharmacologiques. La question du "démaquillage" de l'examen (c'est-à-dire de l'interruption des traitements anti-ischémiques, bradycardisants, bêta-bloqueurs ou inhibiteurs calciques avant

réalisation) reste débattue et est souvent affaire d'école.

Les recommandations de l'ESC actuellement disponibles sont celles concernant la revascularisation myocardique (2014) et l'angor stable (2013). Il n'y a donc pas de recommandations particulières pour les patients en situation de post-SCA. Il faut également garder en mémoire que peu de données étayent ces recommandations et qu'elles sont surtout basées sur un consensus d'experts [12, 13]. Celles-ci sont résumées dans le **tableau I**. Il apparaît qu'en cas de récurrence de symptômes angineux, les techniques d'imagerie de stress doivent être pratiquées davantage qu'une épreuve d'effort. En cas de patient asymptomatique, un test non invasif de dépistage de l'ischémie peut être pratiqué en routine 2 ans après l'angioplastie et 5 ans après le pontage. Cependant, ce délai peut être raccourci en cas de patient à profil de risque plus élevé (cf. supra).

Dépister l'ischémie myocardique chez le patient asymptomatique après revascularisation est-il pertinent ?

Encore une fois, il est difficile de répondre à cette question en se basant

sur la littérature, qui est très peu fournie. Cependant, il existe une étude tentant de répondre à cette question. Harb *et al.* ont ainsi repris les données de 2 105 patients asymptomatiques ayant bénéficié d'une revascularisation myocardique (pontage 46 % et angioplastie 54 %) pour une coronaropathie stable ou instable et d'une écho d'effort à distance (> 2 ans après angioplastie et > 5 ans

POINTS FORTS

- Le risque évolutif post-revascularisation concerne le vaisseau traité mais aussi les lésions initialement non coupables, celles-ci apparaissant comme impliquées dans les événements ultérieurs dans au moins la moitié des cas.
- L'évolutivité est plus marquée en post-SCA que dans la coronaropathie stable.
- Le but du dépistage est d'arriver à détecter cette évolution défavorable sur le site d'angioplastie et les autres artères chez des patients asymptomatiques.
- La meilleure stratégie de dépistage de l'ischémie myocardique doit se baser sur les techniques d'imagerie d'effort.
- La fréquence de surveillance dépendra des caractéristiques du patient et de la modalité de revascularisation initiale (chirurgie vs angioplastie, stents nus vs stents actifs).

après pontage). Seuls 12,5 % de ces patients présentaient une ischémie sur cet examen [14]. Même si le pourcentage peut paraître modeste, la présence de cette ischémie était un facteur de risque de mortalité dans le suivi, suggérant que le dépistage et la revascularisation ultérieure pourraient être bénéfiques. D'autres méta-analyses semblent aller dans ce sens, même si les résultats sont limités par l'hétérogénéité des populations incluses [15].

En pratique

La question de la pertinence du dépistage de l'ischémie myocardique chez des patients strictement asymptomatiques après revascularisation coronaire est toujours débattue. Les recommandations actuelles sont plutôt peu directives, ce qui nous incite à faire confiance à notre bon sens de clinicien ! En cas de symptômes suspects, il faudra proposer une imagerie d'effort, sauf s'il y a des critères cliniques d'instabilité (ce qui fera rediscuter une récurrence de SCA et une prise en charge plus invasive). En l'absence de symptômes, on peut discuter une

Recommandations	Classe	Niveau
Patients symptomatiques		
Chez les patients symptomatiques, l'imagerie de stress est indiquée, plus que l'épreuve d'effort.	I	C
Patients asymptomatiques		
Après angioplastie à haut risque (c-a-d tronc gauche non protégé), un contrôle angiographique tardif (3-12 mois) peut être envisagé, quels que soient les symptômes.	IIb	C
Un dépistage systématique de l'ischémie peut être envisagé > 2 ans après angioplastie et > 5 ans après pontage.	IIb	C
Une imagerie de stress précoce peut être envisagée chez des groupes de patients particuliers : diabétiques, antécédents d'ischémie silencieuse, coronaropathie pluritronculaire, revascularisation incomplète, procédure de revascularisation compliquée, antécédents de mort subite récupérée, profession à risque, athlètes.	IIb	C

Tableau I : Recommandations ESC (2013 et 2014) dans le suivi du patient revascularisé.

Revue générale

Patients symptomatiques
● Pratiquer une imagerie de stress.
Patients asymptomatiques
● Pratiquer une imagerie de stress 2 ans après l'angioplastie ou 5 ans après un pontage aorto-coronarien. ● Puis 1 x / 2 ans. ● Sauf si groupe à risque : diabétique, coronaropathie pluritonculaire, artériopathie périphérique, insuffisance rénale, antécédents cérébrovasculaires.

Tableau II : En pratique, comment dépister l'ischémie myocardique après revascularisation ?

imagerie d'effort systématique chez les patients 2 ans après l'angioplastie coronaire ou 5 ans après la revascularisation chirurgicale, que l'on pourra répéter tous les 2 ans sauf chez des sous-groupes à risque (**tableau II**).

BIBLIOGRAPHIE

1. PILGRIM T, VRANCKX P, VALGIMIGLI M *et al.* Risk and timing of recurrent ischemic events among patients with stable ischemic heart disease, non ST-segment elevation acute coronary syndrome, and ST-segment elevation myocardial infarction. *Am Heart J*, 2016;175:56-65.
2. NATSUAKI M, KOZUMA K, MORIMOTO T *et al.* Five-year Outcome of a Randomized Trial Comparing Second Generation Drug-eluting Stents Using Either Biodegradable Polymer or Durable Polymer: The NOBORI Biolimus-Eluting versus XIENCE/PROMUS Everolimus-eluting Stent Trial (NEXT). *EuroIntervention*, 2018. pii: EIJ-D-17-01050. doi: 10.4244/EIJ-D-17-01050. [Epub ahead of print]
3. GOGAS BD, GARCIA-GARCIA HM, ONUMA Y *et al.* Edge Vascular Response After Percutaneous Coronary Intervention: An Intracoronary Ultrasound and Optical Coherence Tomography Appraisal: From Radioactive Platforms

to First- and Second-Generation Drug-Eluting Stents and Bioresorbable Scaffolds. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013;6:211-221.

4. SERRUYS PW, DEGERTEKIN M, TANABE K *et al.* Vascular Responses at Proximal and Distal Edges of Paclitaxel-Eluting Stents : Serial Intravascular Ultrasound Analysis From the TAXUS II Trial. *Circulation*, 2004;109:627-633.
5. LASAVE LI, ABIZAID AAC, DE RIBAMAR COSTA J *et al.* Late vascular response at the edges of sirolimus analogous-eluting stents in diabetic patients: An intravascular ultrasound study. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2007;70:498-503.
6. GAUDINO M, ANTONIADES C, BENEDETTO U *et al.* Mechanisms, Consequences, and Prevention of Coronary Graft Failure. *Circulation*, 2017;136:1749-1764.
7. STONE GW, MAEHARA A, LANSKY AJ *et al.* A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Eng J Med*, 2011;364:226-35.
8. ABU-ASSI E, LOPEZ-LOPEZ A, GONZALEZ-SALVADO V *et al.* The Risk of Cardiovascular Events After an Acute Coronary Event Remains High, Especially During the First Year, Despite Revascularization. *Rev Esp Cardiol*, 2016;69:11-18.
9. ARNOLD SV, SMOLDEREN KG, KENNEDY KF *et al.* Risk factors for rehospitalization for acute coronary syndromes and unplanned revascularization following acute myocardial infarction. *J Am*

Heart Assoc, 2015;4. pii: e001352. doi: 10.1161/JAHA.114.001352.

10. SANIDAS EA, MINTZ GS, MAEHARA A *et al.* Adverse cardiovascular events arising from atherosclerotic lesions with and without angiographic disease progression. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2012;5:S95-S105.
11. GIBBONS RJ, BALADY GJ, BRICKER JT *et al.* ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol*, 2002;40:1531-1540.
12. MONTALESCOT G, SECHTEM U, ACHENBACH S *et al.* 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2013;34:2949-3003.
13. WINDECKER S, KOLH P, ALFONSO F *et al.* 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *Eur Heart J*, 2014;35:2541-2619.
14. HARB SC, COOK T, JABER WA *et al.* Exercise testing in asymptomatic patients after revascularization: are outcomes altered? *Arch Intern Med*, 2012;172:854-861.
15. HARB SC, MARWICK TH. Prognostic value of stress imaging after revascularization: a systematic review of stress echocardiography and stress nuclear imaging. *Am Heart J*, 2014;167:77-85.

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

I Revues générales

Rôle et intérêt de l'IRM cardiaque dans les cardiomyopathies

RÉSUMÉ : Les cardiomyopathies se divisent en 4 catégories selon la dernière classification européenne de 2008 des cardiomyopathies (en fonction de l'aspect morphologique à l'échocardiographie). L'imagerie par résonance magnétique est de plus en plus utilisée pour le diagnostic positif, étiologique, la prise en charge et l'évaluation du pronostic des patients souffrant de ces cardiomyopathies. Elle a une excellente résolution spatiale et permet une mesure précise des volumes ventriculaires droit et gauche et de la fonction systolique VG et VD. Elle permet en outre une caractérisation tissulaire qui aide à appréhender l'étiologie de la cardiomyopathie. Avec les nouvelles techniques IRM, on a en plus la possibilité de différencier la fibrose tissulaire localisée de la fibrose diffuse.



A. SOUFIANI¹, D. MOHTY²

¹ CHU Avicennes, RABAT (Maroc),

² CHU, LIMOGES.

On parle de cardiomyopathie devant une altération structurale et fonctionnelle du myocarde en l'absence de cause valvulaire, ischémique, hypertensive ou congénitale suffisamment sévère pour être à l'origine de la dysfonction. Dans le registre européen pilote des cardiomyopathies, les cardiomyopathies hypertrophiques (CMH) étaient les plus fréquentes (61 %), suivies des cardiomyopathies dilatées (CMD, 31 %), puis des dysplasies arythmogènes du ventricule droit (5 %) et, enfin, des cardiomyopathies restrictives (CMR) [1].

Soulignons d'emblée que certaines étiologies spécifiques sont classées à la fois dans les CMH et dans les CMR (voire CMD) comme l'amylose, la maladie de Fabry, la sarcoïdose ou encore la surcharge en fer en fonction de la présentation et du stade évolutif. L'évaluation des cardiomyopathies vient en tête des indications actuelles de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque dans le registre mondial d'IRM cardiaque (*tableau I*) [2].

Les cardiomyopathies hypertrophiques

La cardiomyopathie hypertrophique (CMH) est la maladie cardiaque génétique et la cardiomyopathie la plus fréquente. Avec l'avènement de l'imagerie et des tests génétiques avancés, elle est maintenant identifiée chez 1/200-300 individus. Elle se définit par une hypertrophie myocardique au-delà de 15 mm sur au moins un segment myocardique chez un individu sans histoire familiale et au-delà de 13 mm chez ceux qui ont une histoire familiale de CMH.

L'IRM est indiquée quand la fenêtre échographique est insuffisante mais aussi en complément de l'échocardiographie transthoracique du fait de la possibilité de caractérisation tissulaire. Elle est conseillée avant alcoolisation septale. Un consensus d'experts européens récent préconise même de faire une IRM chez tout patient porteur de CMH [3].

L'IRM est plus sensible que l'échographie transthoracique (ETT) pour le dia-

Revue générale

Intérêt de l'IRM	Localisation du rehaussement tardif (RT) Cartographies T1, T2, T2*	Diagnostic	Pronostic	Aide à la PEC
Cardiomyopathie				
Cardiomyopathie dilatée (CMD)	a) RT médioseptal b) RT sous-épicaudique c) RT sous-endocardique d) RT absent ● T1 élevé	a) CMD évoluée b) Séquelles de myocardite c) Séquelles d'IDM d) CMD débutante	a) RT = FDR de mort subite (MS) d) Meilleur pronostic	RT : Sélection des patients : DAI Resynchronisation
Cardiomyopathie hypertrophique (CMH) sarcomérique	RT insertions VD/VG RT maximum d'hypertrophie ● T1 élevé (zones d'HVG)	Formes localisées Formes spécifiques Masse VG	RT = FDR de TVNS Étendue RT : FDRMS	Pré-alcoolisation
Amylose cardiaque	RT sous-endocardique diffus RT parfois oreillettes Difficultés à régler le T1 ● T1 élevé ● T2 souvent normal		RT transmural = FDR mortalité	
Fabry	RT inféro-latéral ● T1 diminué (septum++) ● T2 normal	Diagnostic différentiel		Évolution sous traitement
Cardiomyopathie restrictive		Élimine une PCC		
Sarcoïdose cardiaque	RT nodulaire des segments basaux ● T2 élevé (phase aiguë) RT type CMD si chronique		RT = FDR de MS et d'arythmies	
Surcharge en fer	● T1 diminué ● T2 normal	● T2* < 20 ms	● T2* < 10 ms = FDR de TV et d'IC	Indique chélation Suit réponse au traitement
Fibrose endomyocardique	RT de l'endocarde Parfois thrombus			
Dysplasie arythmogène du ventricule droit	RT rare, difficile à mettre en évidence	Forme débutante++ Critère majeur : akinésie + dilatation et/ou dysfonction VD		
Non-compaction du VG	RT rare, surface des trabéculations	Zones NC/C > 2,3 en diastole (mieux > 3) Masse NC > 20 % masse totale	RT = FDR arythmies	
Tako-tsubo	RT absent ● T2 élevé	3 formes de ballonnisation Diagnostic différentiel		

Tableau 1 : Intérêt de l'IRM cardiaque dans diverses cardiomyopathies. FDR : facteur de risque ; PEC : prise en charge ; VD : ventricule droit ; PCC : péricardite chronique constrictive ; VG : ventricule gauche ; HVG : hypertrophie VG.

gnostic des formes localisées (**fig. 1**) : apex, parois antérieure et antérolatérale ou localisée au ventricule droit (VD). C'est la technique de référence pour le calcul de la masse myocardique (*cut-off* de 90 g/m² chez l'homme et 80 g/m² chez la femme) qui est elle-même un facteur pronostique. L'IRM est également performante pour la description des anomalies de l'appareil mitral et sous-mitral

(élongation de la grande valve mitrale [GVM], piliers surnuméraires ou anormaux). L'existence de cryptes multiples de la paroi inférieure témoignerait d'une CMH débutante, en particulier chez les génotypes positifs, morphotypes négatifs [4]. Les séquences de ciné-IRM permettent aussi d'identifier un mouvement systolique antérieur ou une obstruction sous-aortique de repos. Enfin, les

séquences de flux peuvent mesurer le gradient d'obstruction et évaluer le degré de sévérité d'une fuite mitrale.

L'IRM permet surtout d'identifier et de quantifier la fibrose myocardique à la fois pour le diagnostic étiologique et la stratification du risque. Des zones de rehaussement tardif (RT) "patchy" sont retrouvées dans 40 à 80 % des cas, en

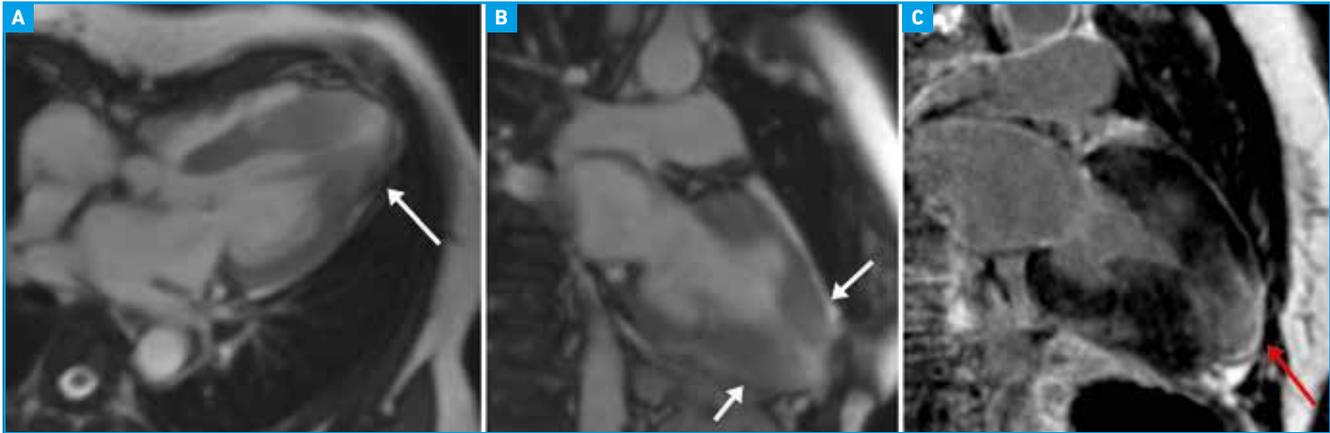


Fig. 1 : CMH médio-ventriculaire avec anévrisme apical. Séquences de ciné-IRM en 3 (A) et 2 cavités (B) montrant l'hypertrophie médio-ventriculaire épargnant l'apex (flèches blanches), avec prise de contraste apicale sur les séquences de RT (C) (flèche rouge).

particulier au niveau des zones septales d'insertion du VD et au niveau des segments les plus hypertrophiés.

L'étude de la fibrose interstitielle par la technique de cartographie T1 permet une bonne discrimination CMH/cardio-pathie hypertensive ou cœur normal. La fraction de volume extracellulaire (ECV) est calculée à partir des différences de T1 du myocarde pré- et post-injection de contraste. Plus le secteur interstitiel est important, plus le T1 du myocarde baisse après injection et plus l'ECV est grand. L'ECV est élevé chez les CMH mais aussi pour les apparentés génotype positif, phénotype négatif.

Compte tenu de la forte prévalence du RT, sa seule présence ne peut être utilisée pour indiquer la pose d'un défibrillateur car le risque de mort subite dans la CMH est < 1 % par an. La localisation et surtout l'étendue du RT seraient plus prédictives d'événements. Une étude multicentrique auprès de 1 293 patients avec CMH suivis pendant 3,3 ans a montré qu'un RT correspondant à 15 % de la masse VG était associé à 2 fois plus de morts subites [5].

Retenons que la fibrose dans la CMH est associée au risque rythmique (facteur de risque [FDR] indépendant de tachycardies ventriculaires non soutenues) et que c'est son étendue qui est directement

prédictive de mort subite mais qu'une standardisation est nécessaire. L'intérêt pronostique du T1 natif et de l'ECV est également en cours d'évaluation.

Étiologies spécifiques

● *L'amylose cardiaque*

L'amylose cardiaque est caractérisée par un dépôt extracellulaire de protéines fibrillaires insolubles qui envahissent progressivement le myocarde, créant un aspect de fausse "hypertrophie".

L'IRM est un outil puissant pour le diagnostic et le pronostic de l'amylose cardiaque. En plus des anomalies classiques en ciné-IRM observées en ETT (hypertrophie ventriculaire gauche [HVG], dilatation bi-auriculaire, épanchement péricardique...), la distribution du gadolinium, parallèle aux dépôts, est assez typique : dans 80 % des cas, on observe un RT sous-endocardique diffus ou aspect "zébré" (RT biséptal avec zone noire au centre) (*fig. 2*) avec une spécificité diagnostique de près de 95 % [6]. L'atteinte peut s'étendre au VD et aux oreillettes et dans ce dernier cas indiquer une anticoagulation même en rythme sinusal au vu du risque embolique (*fig. 2*).

Un élément caractéristique, spécifique, dans cette affection est la difficulté voire

l'impossibilité de régler le temps d'inversion (TI) correctement pour discriminer le myocarde du *pool* sanguin en raison de la rétention du gadolinium par les dépôts amyloïdes alors qu'il est éliminé plus rapidement du *pool* sanguin. La rétention du gadolinium a pour effet de fortement raccourcir le T1 myocardique, avec aspect spécifique d'abolition précoce du signal myocardique sur les séquences de TI-scout [6].

La cartographie T1 peut détecter une atteinte infraclinique avant l'apparition de RT et trouve tout son intérêt si l'atteinte rénale contre-indique l'injection de gadolinium. Les dépôts amyloïdes augmentent la propriété magnétique du temps de relaxation longitudinal (T1). Les valeurs de T1 natif sont ainsi significativement plus élevées chez les patients avec amylose. Le calcul de l'ECV a été utilisé pour quantifier les dépôts amyloïdes et a même pu montrer des différences dans les sous-types étiologiques de la maladie (transthyrétine vs chaînes légères) [7].

La différence de TI entre la cavité ventriculaire gauche et le myocarde est un marqueur pronostique important. L'étendue du RT est corrélée avec la classe fonctionnelle NYHA, l'HVG, le microvoltage et les biomarqueurs cardiaques. À des stades plus avancés, l'infiltration

Revue générale

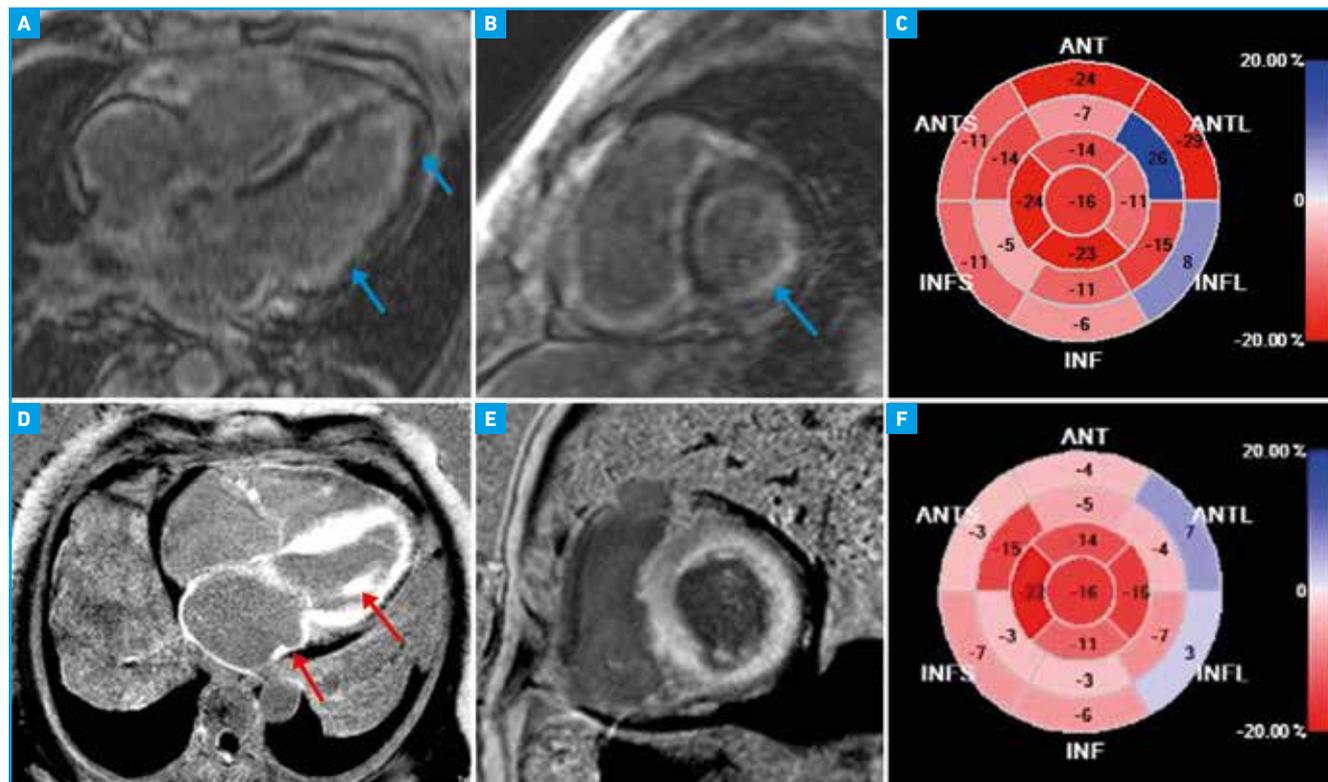


Fig. 2 : Exemples d'amylose cardiaque AL débutante (A, B et C) et très évoluée (D, E et F). Séquences de rehaussement tardif (RT) en coupes 4 cavités (A, D) et petit axe (B, E) montrant le RT sous-endocardique diffus (flèches bleues) sans distribution coronaire chez une patiente pauci-symptomatique (A, B); RT devenant transmural chez le second patient en insuffisance cardiaque (D, E), touchant les oreillettes, le pilier et la valve mitrale (flèches rouges). Corrélation du RT avec les deux Bull's-eyes de strain GL respectifs (C, F).

amyloïde – et donc le RT – peut devenir transmural, ce qui représente un facteur prédictif indépendant de mortalité.

● La maladie d'Anderson-Fabry

Cette maladie de surcharge lysosomale liée à l'X est caractérisée par un déficit en alpha-galactosidase A entraînant une accumulation intracellulaire de globotriaosylcéramide avec une HVG souvent concentrique, parfois obstructive et pouvant toucher le VD.

La fibrose focale mise en évidence par RT est généralement de topographie sous-endocardique ou médio-ventriculaire localisée dans le segment basal de la paroi inférolatérale. Mais c'est la cartographie T1 native qui permet de façon fiable de différencier la cardiomyopathie du Fabry de tous les autres phénotypes de CMH [8] en démontrant une diminu-

tion du T1 natif (alors qu'il est élevé pour les autres CMH). Cette différence importante est due à la nature grasseuse de l'infiltration dans le Fabry. Enfin, l'IRM permet de suivre l'évolution sous traitement substitutif.

■ Les cardiomyopathies dilatées

Les cardiomyopathies dilatées (CMD) sont caractérisées par une dilatation des ventricules et une dysfonction systolique associée à une épaisseur myocardique normale. L'incidence des CMD est estimée entre 5 et 8 cas pour 100 000 habitants. Malgré les avancées thérapeutiques, une étude randomisée récente portant sur 8 000 CMD non ischémiques avec FE < 40 % a trouvé une mortalité de 20 % après un suivi de 27 mois [9]. Or, on sait depuis les années 2000 que le pronostic est différent en

fonction de l'origine de ces CMD. Et c'est tout l'intérêt de l'IRM qui, en plus de l'imagerie morphologique ou de fonction (*gold standard* pour la mesure des FE et volumes), va approcher l'étiologie et rechercher les causes potentiellement réversibles, orienter le traitement et établir le pronostic.

1. Orientation étiologique

Dès les années 2000, l'équipe de McCrohon [10] a démontré la présence d'un RT chez environ 1/3 des patients avec cardiomyopathie dilatée (et coronaires "saines"). Ce RT pouvait être de 3 types :
 – un *pattern* ischémique reclassant alors la CMD en cardiopathie ischémique avec coronaire thérapeutique ;
 – un *pattern* de type non ischémique avec RT médio-septal linéaire qui témoigne la plupart du temps de l'évolutivité de la CMD avec un impact pronostique ;

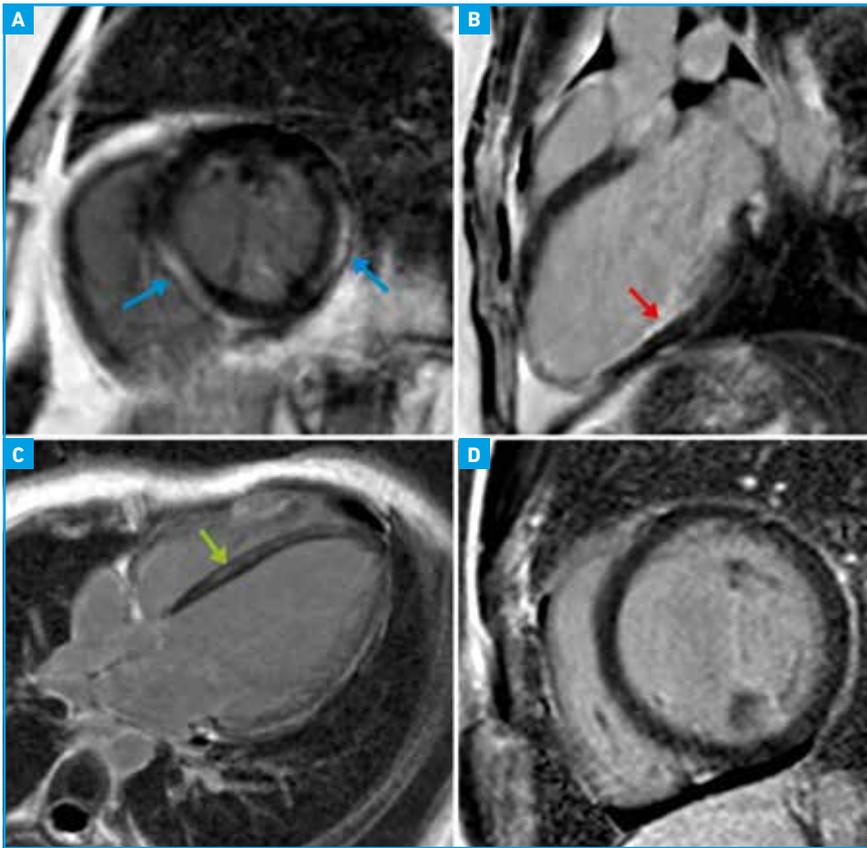


Fig. 3 : Les 4 aspects IRM retrouvés devant une cardiomyopathie dilatée (CMD). Séquences de rehaussement tardif (RT) en petit axe (A et D), 3 (B) et 4 cavités (C), montrant : (A) un RT de type sous-épicaudique "myocarditique" chez un patient avec sarcoïdose (flèches bleues) ; (B) un RT de type ischémique sous-endocardique, prenant < 30 % de l'épaisseur du myocarde (flèche rouge) ; (C) un RT linéaire médio-septal, traduisant une CMD évoluée chez un patient avec myopathie de Duchenne (flèche verte) ; (D) l'absence de RT chez un patient de 18 ans, prenant des anabolisants, CMD de découverte récente.

– un *pattern* de type myocarditique : RT sous-épicaudique en motte ou en flamme typiquement séquellaire d'une myocardite (souvent virale). Les patients sans RT (60 %) sont considérés comme ayant une CMD idiopathique à un stade plus précoce et de meilleur pronostic que ceux avec fibrose médioventriculaire (fig. 3). En 2011, une autre étude anglaise a démontré, à la fois par l'étude du RT et des sténoses coronaires en angio-IRM, que pour des patients avec FE < 35 % l'absence de RT établit formellement l'absence de lésion bi- ou tritronculaire, de sténose du tronc commun (TC) ou équivalent [11].

Retenons qu'en réalisant une IRM pour une CMD jugée à coronaires normales, on

pourra reclasser 10 à 20 % en cardiopathie ischémique et que, devant une CMD avec FE < 35 %, l'absence de RT de type ischémique permet d'affirmer avec une VPN de 94 % qu'il n'y a pas d'atteinte coronaire (à l'origine de la CMD).

2. Orientation thérapeutique et pronostic

La décision de mise en place d'une resynchronisation ou d'un défibrillateur automatique implantable (DAI) est basée sur les symptômes, la largeur du QRS et la FE mais c'est une approche imparfaite. Il existe ainsi un intérêt croissant pour l'exploitation de la fibrose myocardique comme "marqueur" pour guider la prise en charge (PEC). La fibrose peut surve-

nir sous deux formes pouvant être toutes deux détectées par l'IRM : la fibrose focale de remplacement irréversible détectable par RT et la fibrose diffuse interstitielle qui est corrélée aux données des techniques de cartographie T1. La fibrose focale serait un substrat potentiel de réentrée pour les arythmies ventriculaires et, dès 2013, une étude prospective longitudinale menée chez 472 patients avec CMD a montré qu'en présence de RT, la mortalité et les troubles du rythme étaient de 27 et 30 % *versus* respectivement 11 et 7 % en son absence, et ce indépendamment de la FE [12].

Une étude multicentrique récente a confirmé que le RT – mais aussi l'étude du T1 natif – était en analyse multivariée un facteur de risque indépendant de mort subite [13]. La présence de RT permettrait ainsi de sélectionner les meilleurs candidats au DAI : dans une étude prospective incluant 399 CMD avec FE intermédiaire (≥ 40 %), la présence *versus* absence de RT médio-septal prédisait 9 fois plus de morts subites à 5 ans [14].

Les cardiomyopathies restrictives

La cardiomyopathie restrictive (CMR) se définit par une physiologie ventriculaire restrictive avec des volumes diastoliques normaux ou réduits, ainsi qu'une fonction systolique ventriculaire et une épaisseur de paroi normale ou presque normale [15]. Les étiologies sont diverses et hétérogènes : cause infiltrative, de surcharge, endomyocardique ou encore radique, médicamenteuse, systémique, voire idiopathique.

L'IRM peut contribuer au diagnostic de la CMR, mais surtout à la mise en évidence d'étiologies particulières (comme une amylose, une sarcoïdose ou une surcharge en fer) et au diagnostic différentiel avec la constriction péricardique. En cas de péricardite constrictive, l'IRM peut mettre en évidence un épaississement péricardique (inconstant), mais

Revue générale

l'une des principales caractéristiques de la constriction est l'absence de transmission au cœur des variations de pression intrathoracique présentes physiologiquement pendant la respiration. S'ensuivent une rigidité des contours épicaudiques, un fasssement septal caractéristique et surtout un couplage ventriculaire pathologique : sensibilité de 80 % et spécificité de 100 % à l'IRM pour le diagnostic de péricardite chronique constrictive (PCC) [16].

Étiologies spécifiques de CMR

● La sarcoïdose cardiaque

La sarcoïdose cardiaque est caractérisée par une infiltration myocardique par des granulomes épithélioïdes et géantocellulaires sans nécrose caséuse (souvent parois latérales VG et VD et septum basal). Elle évolue classiquement en deux phases : une phase aiguë granulomateuse (atteinte "patchy" de diagnostic difficile, pouvant simuler une CMH) et une phase chronique (amincissement ± dysfonction VG) mais la première manifestation peut être la mort subite.

L'atteinte cardiaque représente un tournant évolutif avec une survie qui passe de 50 % à 90 % à 5 ans si le traitement est instauré avant la dysfonction VG. En cas de sarcoïdose extracardiaque prouvée, l'IRM cardiaque est indiquée chez tout patient symptomatique (palpitations datant de plus de 15 jours) ou avec anomalies au Holter ECG [17] mais également chez les patients asymptomatiques en cas d'atteinte systémique sévère ou de localisation particulière (osseuse, nasale...).

L'IRM ne montre pas d'aspects spécifiques mais permet d'affirmer l'atteinte myocardique inflammatoire (œdème myocardique en T2 STIR) et/ou la présence de granulomes sarcoïdiques intramyocardiques chroniques en rehaussement tardif ou de zones de fibrose souvent en latérobasal (fig. 3 A) avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 78 %. Près de 20 % des

individus atteints de sarcoïdose extracardiaque ont une atteinte cardiaque sur la base du RT alors que la FE reste normale.

La présence de RT reflétant la cicatrice granulomateuse est associée à un risque accru de décès ou d'arythmie ventriculaire ou supraventriculaire, même chez les patients dont la FEVG est préservée : *odds ratio* de 7,4 (IC 95 %) pour identifier les patients à risque dans une méta-analyse récente [18]. De plus, l'absence de LGE est associée à un faible risque d'événements cardiovasculaires majeurs, même lorsque la FEVG est sévèrement altérée.

● La CMP par surcharge en fer : hémochromatose (primitive) ou hémosidérose (secondaire)

L'atteinte cardiaque est fréquente et représente la 1^{re} cause de mortalité dans la surcharge en fer. Les lésions cellulaires directes du fer et les lésions d'hémolyse sont à l'origine d'une CMR puis d'une CMD. L'IRM est la méthode de choix *via* la séquence T2* (obtenue en quelques minutes) pour le diagnostic et le suivi.

L'accumulation de fer, qui est une substance paramagnétique, modifie localement le champ magnétique, ce qui se manifeste par une diminution du temps de relaxation. Le paramètre T2* ("T2 étoile"), exprimé en millisecondes (ms), traduit les inhomogénéités du champ magnétique : le T2* est ainsi d'autant plus court que la teneur en fer du tissu est élevée. Un temps de relaxation T2* < 20 ms à 1,5 Tesla, généralement mesuré dans le septum interventriculaire, a été proposé comme valeur seuil pour le diagnostic de la sidérose cardiaque (spécificité : 100 %) avec risque de dysfonction infraclinique [19], alors qu'une valeur < 10 ms est associée à un mauvais pronostic et impose un traitement chélateur : risque de cardiomyopathie élevé, risque de tachycardie ventriculaire malgré une FEVG et une fonction diastolique préservées (fig. 4).

L'IRM cardiaque est indiquée pour les thalassémies majeures à partir de l'âge de 10 ans et pour l'hémochromatose à partir de 35 ans avec un rythme de surveillance tous les 1-2 ans. L'IRM permet également

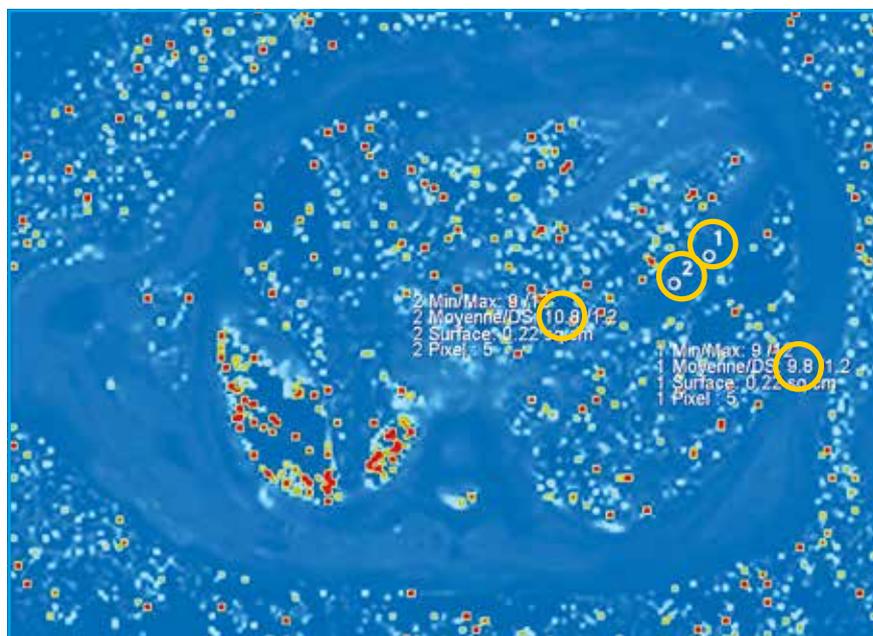


Fig. 4 : Hémosidérose chez un patient thalassémique transfusé chronique. Séquences T2* en 4 cavités avec une valeur de 10,8 ms et 9,8 ms sur les segments basal et médian de la paroi antérolatérale (cerclés 1 et 2) témoignant d'une surcharge sévère chez ce patient admis en insuffisance cardiaque avec une FEVG conservée à l'échocardiographie.

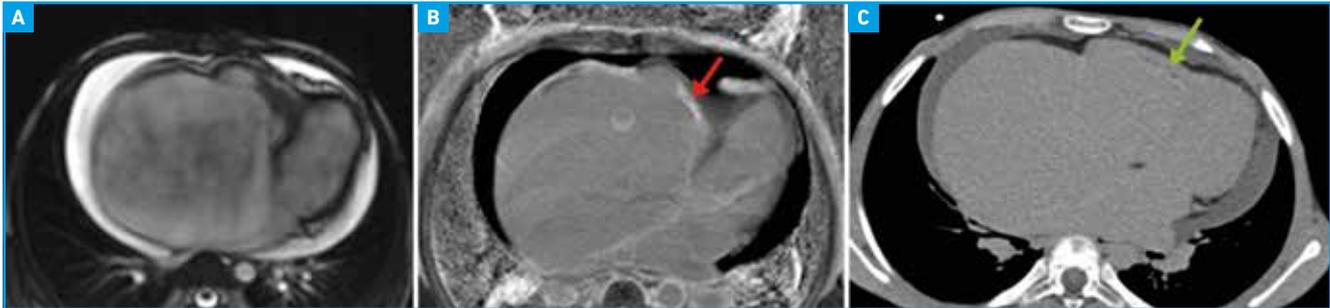


Fig. 5 : Diagnostic d'une fibrose endomyocardique du VD chez une jeune Guinéenne de 15 ans admise en grande insuffisance cardiaque droite. Séquences de ciné-IRM en 4 cavités (A) montrant une dilatation majeure de l'oreillette droite, un aspect comblé de la pointe du ventricule droit (VD) avec, sur les séquences de rehaussement tardif (B), un rehaussement endocardique (flèche rouge) avec fin thrombus à la surface du VD, confirmé au scanner (flèche verte) (C).

de surveiller la réponse au traitement chélateur. Une telle stratégie a entraîné une diminution significative de la morbi-mortalité cardiaque chez les patients nécessitant des transfusions fréquentes.

● La fibrose endomyocardique

La fibrose endomyocardique (FEM) est une cardiomyopathie restrictive qui peut être d'origine infectieuse, inflammatoire, allergique ou toxique. Elle est caractérisée par une fibrose de l'endomyocarde uni- ou biventriculaire avec une rétraction et un comblement des ventricules puis une dilatation majeure des oreillettes et un tableau d'adiastolie [15]. C'est une affection spécifique des régions tropicales et de l'Afrique associée à une morbi-mortalité élevée.

Après une évaluation ETT initiale, l'IRM cardiaque est le *gold standard* pour le diagnostic avec mise en évidence de thrombi ou de calcifications ou encore d'un aspect typique en 3 couches : myocarde sain externe, couche de fibrose endocardique intermédiaire et structures thrombotiques internes dans la cavité ventriculaire (fig. 5) [20].

La dysplasie ventriculaire droite arythmogène

La dysplasie ventriculaire droite arythmogène (DVDA) est une cardiomyopathie héréditaire rare et grave car cause

de mort subite du sujet jeune. Le diagnostic de DVDA selon la classification modifiée de McKenna de 2010 se fait sur un faisceau d'arguments génétiques, cliniques, électriques, d'imagerie et invasifs. Le critère majeur d'imagerie se fait indifféremment à l'ETT ou à l'IRM : sur la base obligatoire d'une akinésie segmentaire du VD, associée à une dilatation (VTD > 110 mL/m² chez l'homme et 100 mL/m² chez la femme) et/ou dysfonction du VD (FE < 40 %). Les séquences de ciné-IRM sont relativement précises dans l'évaluation de la dilatation et de la fonction VD ainsi que dans la mise en évidence des akinésies, anévrysmes ou "bulging". L'infiltration graisseuse du VD à l'IRM est aspécifique et difficile à mettre en évidence, de même que le RT des parois du VD, et ne font pas partie des critères diagnostiques.

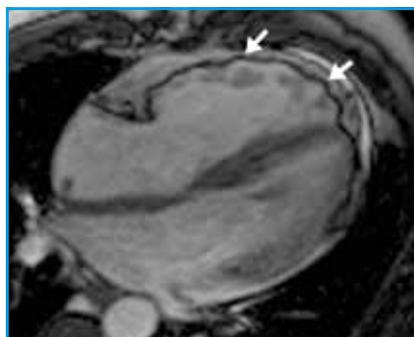


Fig. 6 : Dysplasie ventriculaire droite arythmogène chez un patient de 38 ans, admis pour TV. Séquences de ciné-IRM en 4 cavités montrant un ventricule droit dilaté (et en dysfonction) avec troubles de la cinétique segmentaire et déformations en systole (flèches) au niveau de la paroi latérale.

Les critères révisés sont plus spécifiques que ceux de 1994 mais semblent moins sensibles [21]. Il faudra retenir que l'on n'a pas tant besoin de l'IRM pour les formes évoluées, pour lesquelles l'imagerie en ETT est suffisante, que pour les formes débutantes où les troubles de la cinétique segmentaire sont mieux précisés en IRM (fig. 6) au mieux avec analyse des déformations régionales. Étant donné l'évolutivité de la maladie, il est conseillé de répéter l'examen en cas de doute ou d'aggravation clinique.

Les cardiomyopathies non classées

1. La non-compaction du VG : cardiomyopathie ou épiphénomène ?

La définition de la non-compaction du VG (NCVG) comme une cardiomyopathie distincte est actuellement débattue. La NCVG serait une affection congénitale causée par un arrêt du processus intra-utérin de compaction avec pour conséquence des trabéculations larges du myocarde en particulier apical et des régions médianes et apicales latérales, séparées par des récessus profonds inter-trabéculaires. Le diagnostic peut être difficile dans les formes localisées, mais surtout pour différencier les réelles NCVG des hypertrabéculations "physiologiques" accompagnant souvent les cardiomyopathies primitives, les VG remodelés (lors d'une fuite aortique

Revue générale

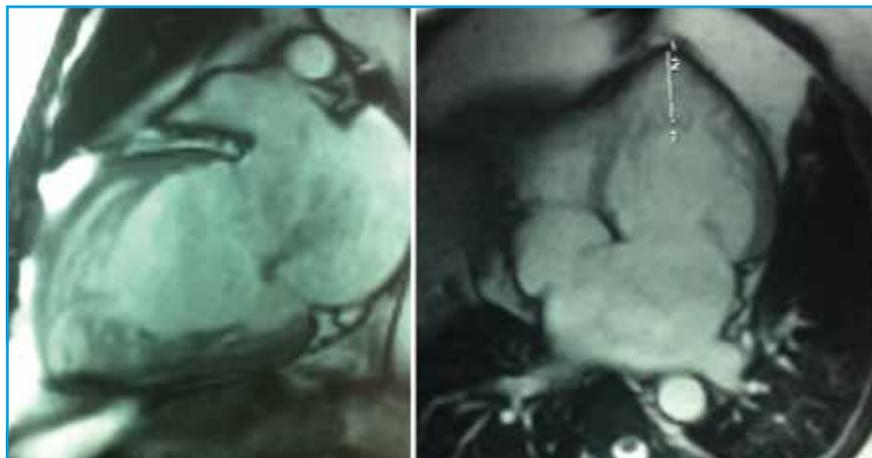


Fig. 7 : Non-compaction du ventricule gauche chez un patient de 50 ans, suivi pour CMD "idiopathique" admis en insuffisance cardiaque. Séquences de ciné-IRM en 2 (A) et 4 cavités (B) montrant un rapport zones non compactées/zones compactées > 3, en particulier à l'apex.

évoluée par exemple) ou bien constatées suite au sport intense.

Petersen a proposé un seuil pour le rapport myocarde non compacté (NC)/compacté (C) de 2,3 en diastole à l'IRM avec une sensibilité de 86 % et 99 % [22]. Cependant, en utilisant ce critère, jusqu'à 43 % des personnes ayant effectué une IRM dans le cadre d'études de dépistage, telles que l'étude multiethnique de l'athérosclérose, peuvent répondre à des critères d'imagerie de NCVG.

La spécificité diagnostique augmente lorsqu'on porte ce seuil (NC/C) à 3 sur un ou plusieurs segments (**fig. 7**). On peut également quantifier l'ensemble des trabéculations et les rapporter à la masse myocardique totale (NCVG si masse de myocarde trabéculé > 20 %). Les recommandations européennes d'IC indiquent ainsi de faire une IRM cardiaque devant toute IC avec suspicion de NCVG. L'existence de zones non compactées, le degré de trabéculations et leur extension ne semblent pas être des critères pronostiques chez des patients asymptomatiques ou des porteurs de CMD. Dans une étude portant sur 113 patients avec NCVG suivis pendant 4 ans en moyenne, la dilatation/dysfonction VG et le RT (observés chez 11 patients) étaient seuls prédictifs d'événements

cardiaques indépendamment du degré ou du nombre de trabéculations [23].

2. La cardiomyopathie de tako-tsubo

La CMP de tako-tsubo touche souvent les femmes de la soixantaine dans un contexte de stress émotionnel donnant un tableau de SCA à coronaires saines. L'ETT montre classiquement une ballonnisation apicale et permet de vérifier la récupération *ad integrum* de la fonction VG en quelques jours. L'IRM est indiquée en cas de mauvaise fenêtre ETT ou en cas de suspicion d'atteinte droite mais aussi pour éliminer les diagnostics différentiels. Elle permet le diagnostic des trois formes de ballonnisation : apicale (64 à 80 % des cas), médio-ventriculaire (17 à 36 %) et très rarement basale [24].

L'atteinte est biventriculaire dans 1/3 des cas. Un hypersignal sur les séquences T2 sans distribution coronaire a été décrit au niveau des zones ballonisées, traduisant la présence d'œdème. Il n'y a généralement pas de rehaussement tardif, même si certaines observations parlent de RT apical "patchy" (lié à une fibrose myocardique incomplète à la biopsie). On comprend que, dans un contexte d'infarctus "à coronaires saines", l'IRM puisse apparaître dans les nouvelles recommandations sur la revascularisation myocar-

dique comme une pièce maîtresse pour faire la part entre une myocardite, un tako-tsubo ou un IDM avorté.

Conclusion

L'IRM cardiaque est un outil précieux pour l'évaluation des cardiomyopathies (première indication actuelle). Au-delà de la précision et de la reproductibilité des mesures de volume et de FE, sa valeur ajoutée réside en sa capacité à caractériser le myocarde par l'étude du rehaussement tardif mais également des cartographies T1 et T2 avec mesure de la fraction de volume extracellulaire. Cette caractérisation permet d'approcher l'étiologie (qui peut être potentiellement curable!), ce qui représente le premier objectif du clinicien, mais aussi d'évaluer le pronostic et de guider la thérapeutique.

L'IRM cardiaque en complément d'une échocardiographie devrait ainsi être utilisée de façon routinière chez les patients atteints de cardiomyopathie, la standardisation de l'étude de la fibrose diffuse promettant un diagnostic et une prise en charge encore plus précoces.

BIBLIOGRAPHIE

- ELLIOTT P, CHARRON P, GIMENO BLANES JR *et al.* European Cardiomyopathy Pilot Registry: EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *EHJ*, 2016;37:164-173.
- KWONG R, PETERSEN S, SCHULZ-MENGER J *et al.* The Global Cardiovascular Magnetic Resonance Registry (GCMR). *J Cardiovasc Magn Reson*, 2017;19:23.
- CARDIM N, GALDERISI M, EDVARDSEN T *et al.* Role of multimodality cardiac imaging in the management of patients with hypertrophic cardiomyopathy: an expert consensus of the EACVI. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015;16:280.
- CHILD N, MUHR T, SAMMUT E *et al.* Prevalence of myocardial crypts in a large retrospective cohort study by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2014;16:66.

POINTS FORTS

5. CHAN RH, MARON BJ, OLIVOTTO I *et al.* Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 2014;130:484-495.
6. VOGELSBERG H, MAHRHOLDT H, DELUIGI CC *et al.* Cardiovascular magnetic resonance in clinically suspected cardiac amyloidosis: noninvasive imaging compared to endomyocardial biopsy. *J Am Coll Cardiol*, 2008;51:1022-1030.
7. KARAMITSOS TD, PIECHNIK SK, BANYPERSAD SM *et al.* Noncontrast T1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2013;6:488-497.
8. PICA S, SADO DM, MAESTRINI V *et al.* Reproducibility of native myocardial T1 mapping in the assessment of Fabry disease and its role in early detection of cardiac involvement by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2014;16:99.
9. McMURRAY JJ, PACKER M, DESAI AS *et al.* Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*, 2014;371:993-1004.
10. McCROHON JA, MOON JC, PRASAD SK *et al.* Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*, 2003;108:54-59.
11. ASSOMULL RG, SHAKESPEARE C, KALRA PR *et al.* Role of cardiovascular magnetic resonance as a gatekeeper to invasive coronary angiography in patients presenting with heart failure of unknown etiology. *Circulation*, 2011;124:1351-1360.
12. GULATI A, JABBOUR A, ISMAIL TF *et al.* Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA*, 2013;309:896-908.
13. PUNTMANN VO, CARR-WHITE G, JABBOUR A *et al.* T1-mapping and outcome in nonischemic cardiomyopathy: all-cause mortality and heart failure. *JACC Imaging*, 2016;9:40-50.
14. HALLIDAY BP, GULATI A, ALI A *et al.* Association between mid-wall late gadolinium enhancement and sudden cardiac death in patients with dilated cardiomyopathy and mild and moderate left ventricular systolic dysfunction. *Circulation*, 2017;135:2106-2115.
15. HABIB G, BUCCIARELLI-DUCCI C, CAFORIO AL *et al.* Multimodality Imaging in Restrictive Cardiomyopathies: An

- L'imagerie cardiaque par résonance magnétique est la méthode de référence pour la mesure des volumes et de la fonction ventriculaire gauche et droite dans les cardiomyopathies de diverses étiologies
- Elle a une capacité de caractérisation tissulaire et aide au diagnostic étiologique des cardiomyopathies, notamment en utilisant la méthode du rehaussement tardif au gadolinium mais aussi le T1-mapping (T1) ou le T2-mapping (et/ou T2*), tous validés contre des études histologiques.
- La présence mais aussi l'étendue de la fibrose tissulaire localisée ou diffuse ont un impact pronostique également reconnu dans les cardiomyopathies.
- L'IRM cardiaque est un complément important de l'échocardiographie dans les CMH sarcomériques. Elle a révolutionné la PEC des surcharges en fer.
- Elle est actuellement recommandée en classe IA en cas d'insuffisance cardiaque avec suspicion d'amylose, de sarcoïdose, de NCVG ou de maladie de Fabry.

EACVI expert consensus document. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2017;18:1090-1121.

16. FRANCONI M, DYMARKOWSKI S, KALANTZI M *et al.* Assessment of ventricular coupling with real-time cine MRI and its value to differentiate constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *Eur Radiol*, 2006;16:944-951.
17. BIRNIE DH, SAUER WH, BOGUN F *et al.* HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm*, 2014;11:1305-1323.
18. COLEMAN GC, SHAW PW, BALFOUR PC *et al.* Prognostic value of myocardial scarring on CMR in patients with cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2017;10:411-420.
19. ANDERSON LJ, HOLDEN S, DAVIS B *et al.* Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J*, 2001;22:2171-2179.
20. SALEMI VMC, ROCHITTE CE, SHIOZAKI A *et al.* Late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging in the diagnosis and prognosis of endomyocardial fibrosis patients. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2011;4:304-311.
21. VERMES E, STROHM O, OTMANI A *et al.* Impact of the revision of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia task force criteria on its prevalence by CMR criteria. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2011;4:282-287.
22. PETERSEN SE, SELVANAYAGAM JB, WIESMANN F *et al.* Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*, 2005;46:101-105.
23. ANDREINI D, PONTONE G, BOGAERT J *et al.* Long-term prognostic value of cardiac magnetic resonance in left ventricle noncompaction: a prospective multicenter study. *J Am Coll Cardiol*, 2016;68:2166-2181.
24. BOSSONE E, LYON A, CITRO R *et al.* Takotsubo cardiomyopathy: an integrated multi-imaging approach. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014;15:366-377.

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

MAINTENANT DISPONIBLE
EN PHARMACIE D'OFFICINE



Entresto™

sacubitril/valsartan

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



Agit sur
le cœur
Agit sur
la vie

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

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

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

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Entresto™. 2. Avis de la commission de transparence Entresto™ 2017.