

# réalités

n° 349

CARDIOLOGIQUES

L'ANNÉE  
CARDIOLOGIQUE



QUOI DE NEUF  
EN 2019 ?

# ASSOCIÉS POUR GAGNER



**Liporosa<sup>®</sup>** 1 gélule par jour  
2 dosages : 10 mg/10 mg et 20 mg/10 mg

**1<sup>re</sup> association fixe Rosuvastatine - Ezétimibe**

**Liporosa<sup>®</sup> est indiqué comme adjuvant à un régime alimentaire en traitement de substitution de l'hypercholestérolémie primaire chez des patients adultes contrôlés de manière adéquate par les deux substances actives individuelles administrées simultanément à la même posologie.**

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

## ■ Billet du mois

# ISCHEMIA : chacun y verra midi à sa porte

“Pour que tout reste comme avant, il faut que tout change” traduit le plus souvent par “Il faut que tout change pour que rien ne change...”

~ Paroles de Tancredi Falconeri, dans le roman de Giuseppe Tomasi di Lampedusa, *Le Guépard* (1958).



**F. DIEVART**  
ELSAN clinique Villette, DUNKERQUE.

La présentation des résultats de l'étude ISCHEMIA (*International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches*) a constitué le moment important des sessions scientifiques de 2019 de l'American Heart Association. Une session spéciale lui a été dédiée le 16 novembre 2019 car cette étude avait pour objectif de répondre à une question majeure de la pratique cardiologique : que faire en cas d'ischémie myocardique documentée chez un patient cliniquement stable ? Son résultat était d'importance à envisager car, s'il était positif – c'est-à-dire s'il démontrait que la revascularisation myocardique précoce améliore le pronostic clinique par rapport à une surveillance sous traitement médical –, il permettrait de valider la pratique proposée par les recommandations pour la prise en charge de la maladie coronaire stable et, s'il était négatif, il devrait conduire à un changement radical de pratique. Alors que son résultat est négatif, puisqu'il montre qu'une stratégie de revascularisation d'emblée n'est pas supérieure à une stratégie de surveillance sous traitement médical, tout indique cependant qu'il ne changera pas les pratiques.

L'objectif de ce billet est de rapporter tout à la fois quelques-uns des enjeux de l'étude ISCHEMIA, ses principaux résultats et les interprétations qui en sont déjà proposées afin d'intégrer ces résultats d'une façon qui conforte la pratique préalable de chacun, afin que “tout change pour que rien ne change” : pourquoi changer ma pratique puisque l'interprétation qui peut être faite des résultats de l'étude ISCHEMIA la conforte ? Parmi les limites de ce billet, deux doivent être soulignées : la première est qu'à l'heure de sa rédaction, les résultats de l'étude n'ont pas été publiés mais seulement présentés (en 38 diapositives pour son résultat principal), et la seconde est que ce billet ne tiendra pas compte d'une étude complémentaire, dénommée ISCHEMIA-CKD, consacrée aux patients cliniquement stables, ayant une ischémie myocardique documentée et, surtout, ayant une insuffisance rénale évoluée définie par soit un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, soit une dialyse rénale en cours.

## Billet du mois

### Le clinicien

C'est une des situations de pratique cardiologique quotidienne qui a été évaluée par l'étude ISCHEMIA. Elle ne doit pas être confondue ou assimilée à la situation clinique qui fait que, face à un patient qui pourrait avoir un événement coronaire parce qu'il est à haut risque, la pratique recommandée est de proposer des traitements permettant de diminuer ce risque : abaisser le LDL-cholestérol et la pression artérielle, favoriser les mesures hygiéno-diététiques adaptées et l'arrêt du tabac si besoin...

Elle correspond à la pratique qui met le médecin face à un patient qui pourrait avoir une maladie coronaire, symptomatique ou non, et pour laquelle il est usuel d'effectuer un test d'ischémie. L'étude se situe au moment où l'examen demandé est en faveur de l'existence d'une ischémie myocardique modérée à sévère. Que faire alors ? La pratique usuelle est de proposer un traitement médical adapté à diminuer le risque d'infarctus du myocarde (IDM) et, de plus, de proposer une coronarographie dans un double objectif : vérifier s'il existe bien une maladie coronaire sténosante et, le cas échéant, effectuer une revascularisation myocardique.

À partir de ce moment, le choix de la stratégie thérapeutique peut être raisonnablement guidé par les résultats de multiples essais thérapeutiques contrôlés qui ont comparé le traitement médical, la revascularisation par angioplastie coronaire et la revascularisation par pontage chez des patients ayant une maladie coronaire sténosante avérée. Les recommandations pour la revascularisation coronaire des patients stables reposent sur l'interprétation des résultats de ces essais thérapeutiques contrôlés.

### Les recommandations

Les dernières recommandations internationales pour la prise en charge des

patients ayant une maladie coronaire stable, maintenant dénommée chronique, sont parues en septembre 2019 et ont été émises par la Société européenne de cardiologie (ESC). Ces recommandations ont rappelé que la valeur prédictive des tests d'ischémie a été profondément modifiée lors des dernières années du fait d'une diminution de l'incidence de la maladie coronaire et proposé qu'en cas de doute diagnostique, le coroscaner puisse devenir un examen à effectuer préalablement à la coronarographie.

L'esprit dans lequel est envisagée la revascularisation coronaire dans ces recommandations est exprimé dans la phrase introductive du chapitre qui lui est consacré : *“Chez les patients ayant une maladie coronaire chronique, le traitement médical optimal (TMO) est l'élément clef pour réduire les symptômes, arrêter la progression de l'athérosclérose et prévenir les événements athérotrombotiques. La revascularisation myocardique joue un rôle central dans la prise en charge de la maladie coronaire chronique en supplément du TMO, mais toujours comme un supplément de celui-ci, sans le remplacer. Les deux objectifs de la revascularisation sont la réduction des symptômes chez les patients ayant un angor et/ou l'amélioration du pronostic.”*

Lorsqu'elles abordent le chapitre de la revascularisation coronaire, ces recommandations proposent une prise en charge reposant sur un arbre décisionnel dont les variables discriminantes sont la présence ou non de symptômes, la présence ou non d'une ischémie myocardique documentée (et son importance), l'importance des lésions coronaires, les résultats de la FFR ou de l'iwFR (*instantaneous wave-free ratio*) et la valeur de la fonction cardiaque déterminée par la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG). La fonction rénale ne fait pas partie de l'arbre décisionnel.

Ainsi, en présence de symptômes avec une ischémie documentée, une revas-

cularisation est à envisager en cas de lésions multitrunculaires et d'un résultat de FFR  $\leq 0,80$  ou d'iwFR  $\leq 0,89$ . S'il n'y a pas d'ischémie documentée, une revascularisation est à envisager en cas de lésions dont le degré de sténose est supérieur à 90 %, ou en cas de résultat de FFR  $\leq 0,80$  ou d'iwFR  $\leq 0,89$  ou de FEVG  $< 35$  % imputable à la maladie coronaire. Chez les patients symptomatiques avec ischémie myocardique documentée, la revascularisation peut aussi être envisagée en cas de maladie pluritrunculaire sans passer par la FFR ou l'iwFR.

En l'absence de symptômes et avec ischémie documentée, la revascularisation est à envisager en cas d'ischémie touchant plus de 10 % du territoire myocardique du ventricule gauche. En l'absence d'ischémie, les propositions sont les mêmes qu'en cas de symptômes : une revascularisation est à envisager en cas de lésions dont le degré de sténose est  $> 90$  %, ou de résultat de FFR  $\leq 0,80$  ou d'iwFR  $\leq 0,89$  ou de FEVG  $< 35$  % imputable à la maladie coronaire.

Les auteurs du texte de recommandations indiquent qu'après plusieurs années pendant lesquelles la revascularisation coronaire a été mise en retrait du fait d'un doute apparu quant à sa capacité à améliorer le pronostic, les données plus récemment disponibles, concernant notamment les nouvelles générations de stents actifs et la chirurgie de pontage, sont en faveur d'une amélioration du pronostic (Windecker S *et al.* *BMJ*, 2014 ; 348 : g3859). Ces données contribuent donc à rendre moins restrictives qu'auparavant les indications de la revascularisation, notamment en cas de lésion du tronc commun coronaire gauche ou d'ischémie myocardique supérieure à 10 % du territoire myocardique du ventricule gauche.

Pour résumer, le domaine de la maladie coronaire chronique est donc très évolutif sur deux aspects de la prise en charge avec, à un bout, une diminution des valeurs prédictives des examens

diagnostiques, notamment des examens de recherche d'ischémie du fait de la diminution de l'incidence de la maladie coronaire et, à l'autre bout, une meilleure considération de la place de la revascularisation après les années de doute consécutives à l'étude COURAGE notamment.

### Questions non résolues et place de l'étude ISCHEMIA

La démarche de revascularisation myocardique proposée dans les recommandations résulte d'un consensus, d'une interprétation des données acquises de la science sur ce que devrait être la meilleure pratique. Cependant, certaines des pratiques proposées reposent sur un faible niveau de preuve. Nous évoquons ici 3 problèmes non parfaitement résolus.

>>> Le premier est celui consistant à proposer une revascularisation en cas de symptômes pour en permettre une amélioration. Ce dogme a été remis en question en 2017 par l'étude ORBITA, seule étude ayant comparé l'angioplastie coronaire effective à une angioplastie coronaire simulée. Or, cette étude suggère que l'amélioration symptomatique pourrait résulter d'un effet placebo puisqu'elle est équivalente dans les 2 groupes comparés. Même si cette étude a été de faible puissance rendant son résultat incertain, elle rappelle l'importance de l'effet placebo dans l'évaluation d'une amélioration symptomatique ou de la qualité de vie lorsqu'on évalue des traitements dans des essais conduits en ouvert.

>>> Le deuxième problème est celui postulant que la revascularisation myocardique améliore le pronostic uniquement s'il existe une ischémie myocardique documentée et notamment si celle-ci est > 10 % du territoire ventriculaire gauche. Or, cette donnée n'a jamais été validée prospectivement, mais uniquement dans des analyses en sous-groupes

d'essais thérapeutiques comme l'étude COURAGE ou dans des études de registre avec appariement. Son niveau de validité est donc faible.

>>> Le troisième problème est que toutes les comparaisons de stratégies thérapeutiques dans la maladie coronaire avérée ont été conduites chez des patients ayant eu une coronarographie aux résultats connus et dont les lésions se prêtaient à une revascularisation. Le support des pratiques repose donc sur une double sélection (ou double biais) : il repose sur l'évaluation d'une pratique qui est celle des praticiens ayant proposé une coronarographie et sur celle de patients ayant des lésions revascularisables.

Qu'en est-il du pronostic de patients ayant une ischémie myocardique documentée, sans qu'ils n'aient d'emblée une coronarographie ? Leur pronostic est-il différent de celui des patients auxquels, dans cette situation clinique, une coronarographie est proposée pour conduire à une revascularisation ?

C'est dans cette optique que doit être envisagé l'apport de l'étude ISCHEMIA. Cet essai randomisé et contrôlé, conduit en ouvert, avait comme objectif d'évaluer si une stratégie de revascularisation coronaire précoce (en sus d'un TMO) par rapport à une stratégie médicale initiale exclusive chez des patients ayant une maladie coronaire stable avec une ischémie myocardique documentée réduit le risque d'événements cardiovasculaires (CV) majeurs à 4 ans.

### Les originalités de l'étude ISCHEMIA

L'importance de l'étude ISCHEMIA est qu'elle évalue une stratégie de prise en charge située en amont de la coronarographie. Celle de l'attitude que devrait choisir le cardiologue, dans son cabinet, face à un patient, symptomatique ou non, ayant une ischémie myocardique documentée : doit-il proposer une coro-

narographie dans l'objectif d'effectuer une revascularisation ou non ?

À ce point de la démarche clinique, les partisans de la coronarographie mettent en avant l'argument suivant pour justifier leur choix : faire une coronarographie, c'est connaître l'anatomie coronaire dans cette situation clinique, et donc ne pas s'exposer à traiter inutilement des patients qui n'ont pas de lésion coronaire et ne pas s'exposer à ne pas revasculariser des patients qui ont une lésion du tronc commun coronaire gauche. Afin de pallier cette critique, les auteurs de l'étude ISCHEMIA ont donc proposé que soit effectué un coroscanner à tous les patients susceptibles d'être inclus dans l'étude et, s'il y a une lésion du tronc commun ou qu'il n'y a pas de lésion coronaire, de ne pas inclure le patient dans l'essai.

Parmi les 8 518 patients sélectionnés par les investigateurs comme pouvant être inclus dans l'étude, 1 350 n'ont pas été inclus car leur niveau d'ischémie documentée était trop faible. Parmi ceux ayant une ischémie suffisante c'est-à-dire au moins modérée, une lésion du tronc commun a été découverte au coroscanner chez 6,05 % et 17,00 % des patients n'avaient pas de lésion coronaire. Les résultats du coroscanner sont donc proches de ce qui aurait été découvert en cas de réalisation d'une coronarographie, qui a donc pu être ici évitée chez 17 % des patients.

Particularité de l'étude, les résultats du coroscanner ne devaient pas être communiqués aux médecins investigateurs. Cette particularité pouvait ainsi permettre d'évaluer avec une plus grande pertinence l'hypothèse de l'utilité de la revascularisation en cas d'ischémie myocardique documentée au moins modérée associée à des lésions coronaires, le médecin n'étant pas incité à proposer une coronarographie parce qu'il avait connaissance de lésions pluritrunculaires ou d'une atteinte de l'IVA proximale. L'étude évaluait bien la stra-

## ■ Billet du mois

tégie à adopter face à une ischémie myocardique chez un patient stable ayant des lésions coronaires avérées, indépendamment de l'importance tant de l'ischémie que des lésions coronaires.

Lors de la présentation des résultats de l'étude, son investigatrice principale, Judith S. Hochman, a rappelé qu'il s'agit d'une étude financée par l'Institut national de la santé (NIH) aux États-Unis qui a alloué un budget de 100 millions de dollars. Elle a indiqué que l'importance d'une telle somme était justifiée par l'enjeu posé au système de santé, à savoir pouvoir déterminer si les sommes allouées à la prise en charge de la revascularisation myocardique plus ou moins systématique étaient justifiées par une amélioration clinique effective.

### ■ Le déroulement de l'étude

Le nombre de patients devant être inclus dans l'étude a été revu à la baisse passant de 8 000 à 5 000, et ce, pour deux raisons :  
– la première est que l'étude a connu des difficultés d'enrôlement avec un taux plus faible que prévu ;  
– la seconde est que le taux de coronarographies inappropriées dans le groupe contrôle a aussi été plus faible que prévu, ce qui permettait d'envisager d'évaluer l'hypothèse avec un nombre plus faible de patients, puisqu'il y avait moins de croisement entre les groupes que prévu. Ce dernier élément peut être attribuable au fait que les médecins investigateurs ne connaissaient pas l'importance des lésions coronaires des patients enrôlés dans le groupe contrôle.

Le critère primaire a été modifié à 3 reprises. Il a toujours été composé de plusieurs événements cliniques, initialement nombreux, puis devenant plus restrictifs (ne comprenant alors que les décès CV et les IDM), puis, 1 an avant la fin de l'étude, reprenant un nombre important d'événements cliniques (décès CV, IDM non fatals, arrêts cardiaques ressuscités ou hospitalisations pour angor instable

ou insuffisance cardiaque). Un article de 2018 a expliqué les raisons et modalités de ces changements de critères (*Circulation Cardiovasc Qual Outcomes*, 2018 ; 11 : e004791. DOI : 10.1161/CIRCOUTCOMES.118.004791), reposant sur la volonté de maintenir une puissance conservée par un plus grand nombre d'événements pris en compte alors que la population incluse avait diminué. Mais en augmentant le nombre d'événements pris en compte, il peut aussi être considéré que, si la puissance augmente, la pertinence diminue par le choix d'événements moins majeurs. De même, la possibilité d'un résultat neutre pouvait aussi augmenter en incluant des événements peut-être sans lien direct ou rapide avec la maladie coronaire comme, par exemple, l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Le critère composé des décès CV et des IDM est resté un critère secondaire principal et les auteurs ont estimé que la puissance de l'étude permettrait de donner une puissance de 80 % à une réduction relative de 20 % des événements de ce critère.

Par randomisation, les 5 179 patients finalement inclus ont été distribués dans 2 groupes :

- un groupe intervention devant avoir une coronarographie et, si possible, une revascularisation myocardique. Dans ce groupe, une coronarographie a été effectuée chez 96 % des patients et une revascularisation chez 80 % et, dans ce cas, une ou des angioplasties coronaires ont été effectuées chez 74 % des patients et une chirurgie de pontage chez 26 % ;
- un groupe contrôle devant avoir un suivi sous TMO et n'ayant une coronarographie qu'en cas d'aggravation de la situation clinique (angor réfractaire ou syndrome coronaire aigu). Lors des 4 ans de suivi moyen, une coronarographie a donc été effectuée pour ces motifs chez 28 % des patients de ce groupe et une revascularisation myocardique effectuée chez 23 %.

L'analyse des résultats devait être faite en intention de traiter. L'hypothèse

était celle d'une réduction du risque de 18,5 % des événements du critère primaire à 4 ans dans le groupe intervention en postulant un taux d'événements cumulés dans le groupe contrôle de 14 % à 4 ans.

### ■ Les résultats principaux

Au terme du suivi moyen de 4 ans, les taux d'événements du critère primaire ont été de 15,5 % dans le groupe contrôle et de 13,3 % dans le groupe intervention, sans différence significative entre les groupes (HR : 0,93 ; IC 95 % : 0,80-1,10 ; p = 0,34). C'est donc le résultat principal et global de l'étude ISCHEMIA : il n'y a pas de différence de pronostic à 4 ans entre les 2 stratégies comparées.

Ce résultat doit être complété des divers éléments suivants dont la valeur est à relativiser concernant une étude pour laquelle l'incidence du critère primaire n'a pas été significativement différente entre les groupes comparés.

Ce résultat principal apparaît avoir eu une évolution particulière en regardant les courbes d'événements en Kaplan-Meier, et donc la durée de suivi : le taux d'événements du critère primaire a été plus élevé initialement dans le groupe intervention (différence absolue entre les groupes : 1,9 %) et plus faible après la 2<sup>e</sup> année (différence absolue : 2,2 %) avec un croisement des courbes d'événements à 2 ans de suivi moyen (**fig. 1**).

Il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes concernant le principal critère secondaire (mortalité CV et IDM : HR : 0,90 ; IC 95 % : 0,77-1,06), ni concernant la mortalité CV (HR : 0,87 ; IC 95 % : 0,66-1,15), la mortalité totale (HR : 1,05 ; IC 95 % : 0,83-1,32), les IDM (HR : 0,92 ; IC 95 % : 0,76-1,11) et les AVC (HR : 1,22 ; IC 95 % : 0,79-1,88). Là aussi, concernant le principal critère secondaire, un croisement des courbes d'incidence cumulée est observé à 2 ans de suivi moyen avec, dans le groupe intervention par rapport

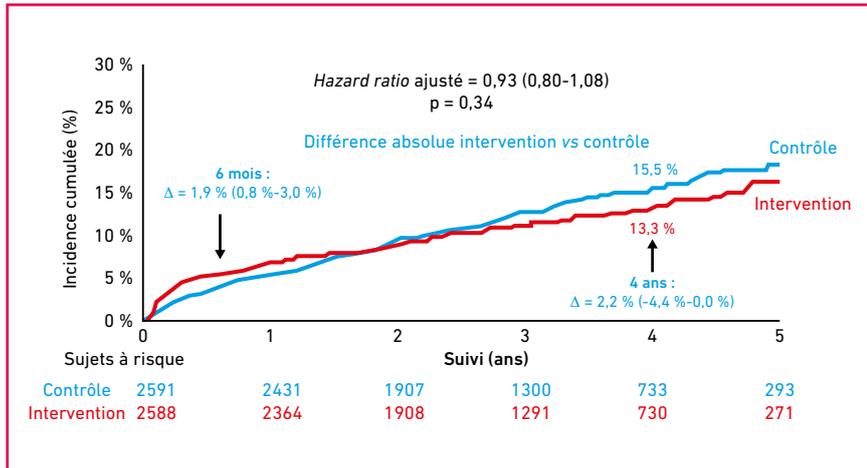


Fig. 1 : Étude ISCHEMIA : résultat sur le critère primaire (décès CV, IDM, hospitalisation pour angor instable ou insuffisance cardiaque, arrêt cardiaque ressuscité).

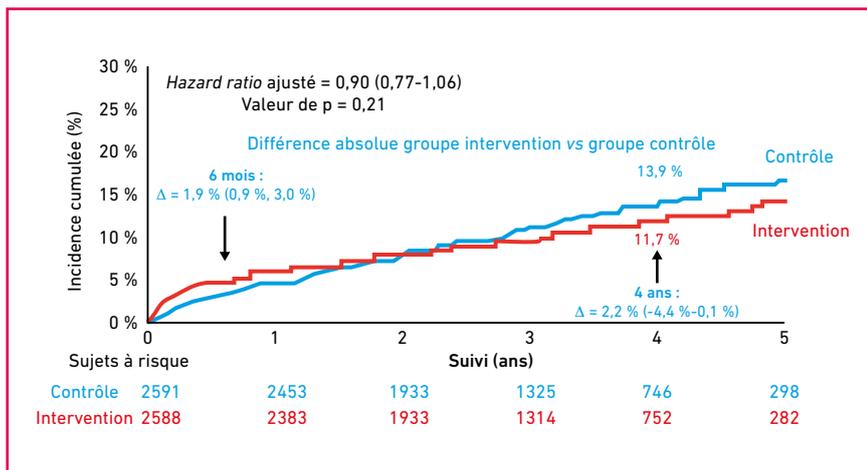


Fig. 2 : Étude ISCHEMIA : résultat sur le principal critère secondaire (décès CV, IDM).

au groupe contrôle, un surrisque d'événements les 2 premières années et une diminution du risque lors des années suivantes (fig. 2).

Le résultat sur le critère primaire a été homogène dans les divers sous-groupes pré-spécifiés : diabète ou pas, apparition ou aggravation récente d'un angor ou pas, atteinte mono- ou bi- ou tritronculaire, atteinte ou pas de l'IVA proximale et ischémie sévère ou modérée (fig. 3). Ainsi, les résultats de cette analyse en sous-groupe, pour autant qu'elle ait de fiabilité dans une étude au résultat neutre, sont assez inattendus puisqu'il

pouvait raisonnablement être supposé qu'il puisse y avoir un bénéfice clinique de la stratégie invasive d'emblée par rapport à la stratégie attentiste chez les patients ayant des lésions tritronculaires ou ayant une atteinte de l'IVA proximale ou ayant une ischémie sévère.

Dans les analyses complémentaires relatives à l'amélioration clinique et qui ont concerné 89 % des patients inclus, il a été constaté une amélioration de la qualité de vie, modeste mais significative, s'atténuant au fil du temps et d'autant plus importante initialement que les patients avaient un angor plus fréquent

dans le groupe intervention par rapport au groupe contrôle.

## Implications et interprétations possibles

Le résultat de cette étude a rapidement fait l'objet de 3 interprétations possibles qui devraient tendre à ne pas modifier les pratiques en confortant même les opinions préalables des médecins sur le bien-fondé de leur pratique quotidienne, quelle qu'elle soit.

### 1. Suivre le résultat de l'étude

La première implication ou interprétation qui devrait prévaloir de cette étude résulte de son résultat brut : chez des patients ayant une ischémie myocardique documentée, au moins modérée, et une maladie coronaire avérée, il n'y a pas de modification du pronostic clinique à 4 ans lorsque l'on propose une coronarographie précocement avec comme objectif une revascularisation myocardique par rapport à suivre le patient sous traitement médical et à ne proposer la coronarographie qu'en cas d'aggravation clinique.

Pour qu'une telle attitude soit adoptée en pratique, il y a des corollaires contingents au protocole de l'étude ISCHEMIA : la FEVG doit être > 35 %, le DFG doit être > 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et, surtout, le patient doit avoir comme premier examen complémentaire un coroscanner en cas d'ischémie myocardique documentée. Cet examen a pour unique objectif de ne pas proposer de stratégie de simple surveillance sous TMO aux patients ayant une lésion du tronc commun (qui doivent alors être orientés vers une revascularisation myocardique) et aux patients n'ayant pas de lésion coronaire et qui doivent être pris en charge différemment des patients ayant une maladie athéroscléreuse des artères coronaires.

Une fois l'anatomie coronaire connue grâce au coroscanner, l'étude ISCHEMIA

## Billet du mois

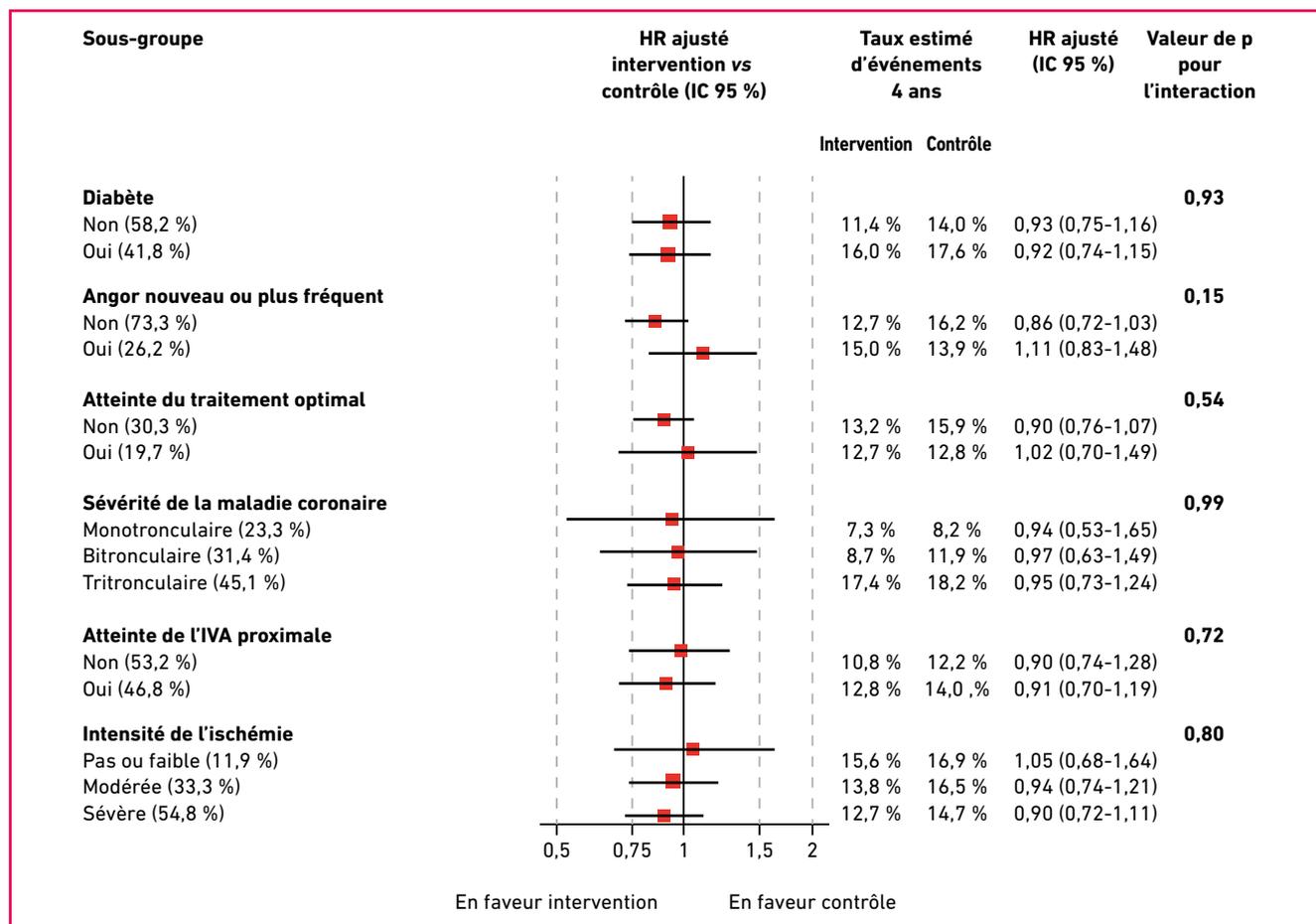


Fig. 3 : Étude ISCHEMIA : principales analyses en sous-groupes (décès CV, IDM).

montre que le patient peut être surveillé régulièrement sous TMO, qu'il ait ou non une lésion de l'IVA proximale, qu'il ait ou non des lésions tritronculaires et qu'il ait ou non une ischémie myocardique sévère d'après l'analyse en sous-groupe de l'étude : le résultat sera le même dans les divers cas de figure. Au terme de l'étude ISCHEMIA, c'est cette attitude qui devrait prévaloir et qui renforcera la conviction des médecins l'ayant déjà adoptée mais qui devrait potentiellement n'être que faiblement adoptée par les médecins interventionnistes. Ces derniers jugeront probablement qu'il n'y a pas d'urgence à pratiquer la coronarographie, mais que celle-ci doit être faite. Ces conclusions sont le reflet des paroles entendues dans les suites de la présentation des résultats

par des médecins qui ont une des deux, voire les deux interprétations suivantes de ceux-ci.

### 2. Se fier à un critère intermédiaire dans une étude neutre

Une seconde interprétation de l'étude est de prendre en compte les données concernant la qualité de vie et de juger qu'elles sont importantes. En effet, il est toujours possible d'argumenter de la façon suivante : si la coronarographie précoce avec revascularisation ne concourt pas à améliorer le pronostic à 4 ans, elle ne concourt pas non plus à le détériorer, la stratégie est neutre (en matière clinique sûrement, mais peut-être pas en matière économique : les analyses restent à conduire sur ce point

et sont prévues). De ce fait, si la revascularisation peut contribuer à améliorer la qualité de vie et potentiellement à faire décroître le nombre de traitements anti-angineux, pourquoi ne pas y recourir chez les patients symptomatiques ?

À ce sujet, quelques remarques doivent être faites :

>>> La première est que cette pratique considère la revascularisation comme une des options d'une alternative à 2 branches concurrentes : traitement anti-angineux et revascularisation myocardique. La revascularisation n'est pas à considérer comme devant se substituer au traitement préventif qui consiste à abaisser le LDL-cholestérol et la pression artérielle, favoriser les

mesures hygiéno-diététiques adaptées et l'arrêt du tabac si besoin est..., ce qui constitue le traitement de fond de la maladie coronaire et demeure nécessaire. Elle peut être envisagée comme pouvant se substituer au traitement anti-angineux.

>>> La deuxième est que l'amélioration symptomatique est proportionnelle à l'intensité des symptômes et qu'il pourrait paraître discutable de proposer une revascularisation chez un patient ayant un angor d'effort peu fréquent et bien contrôlé par des moyens simples et usuels, au prétexte qu'il pourrait ensuite ne plus avoir d'angor...

>>> La troisième est que l'évaluation de la qualité de vie dans l'étude ISCHEMIA a été une analyse complémentaire conduite dans une étude effectuée en ouvert et dont le résultat principal est neutre. Plus encore, il ne peut être exclu que tout ou partie du résultat constaté sur un critère subjectif, recueilli par questionnaire, soit imputable à un effet placebo.

De ce fait, certes l'argument d'une amélioration symptomatique peut être une donnée à prendre en compte, mais il est indispensable de la relativiser en reconnaissant le peu de fiabilité dans cette étude. Il est d'ailleurs surprenant que le journal officiel de l'American Heart Association paru le lendemain de la présentation du résultat de l'étude et devant en rendre compte ait eu comme titre principal : *“Une intervention précoce par rapport à un traitement conservateur peut améliorer les symptômes d'angor et la qualité de vie chez des patients ayant une maladie coronaire stable et un angor.”* Comment qualifier cette attitude consistant, à propos d'une étude aussi importante et au résultat certes dérangeant, à la résumer par l'effet constaté dans un sous-groupe, sur un critère intermédiaire et dont l'évaluation n'a pas un support solide ? Chacun en jugera. Chacun appréciera le parti pris de l'AHA dans ce domaine.

### 3. Envisager un suivi plus long en postulant l'apparition d'un bénéfice plus tardif

Cette interprétation est celle qui a été exprimée par un des membres du panel de commentateurs de l'étude lors de sa présentation : elle sous-entend implicitement qu'un tel résultat est encore trop précoce ou imparfait pour remettre en cause les pratiques interventionnistes. De fait, il est en effet troublant que tant en matière de critère primaire que de principal critère secondaire comportant des événements cliniques majeurs (les décès CV et les IDM), il apparaisse un croisement des courbes à 2 ans avec l'impression visuelle d'un bénéfice tardif qui semble croître avec le temps, faisant envisager l'atteinte de la significativité au terme de quelques mois ou années supplémentaires de suivi. L'investigatrice principale de l'étude a d'ailleurs indiqué que ce suivi est maintenant prévu : concernera-t-il tous les patients ou un sous-groupe faisant perdre de la puissance et donc de la valeur au résultat de ce suivi ? Si une différence significative apparaît, le résultat d'un tel type d'analyse devra-t-il être considéré comme suffisamment fiable pour valider l'attitude interventionniste en cas d'ischémie myocardique documentée ?

Pourquoi y a-t-il eu une dissociation des courbes ? Plusieurs hypothèses sont à envisager :

>>> La première est qu'il peut s'agir d'un effet dû au hasard, comme peut l'être l'analyse instant par instant d'une étude où il arrive parfois que “la significativité” ou plutôt un certain degré de significativité soit atteint... Cela souligne l'importance dans les essais thérapeutiques contrôlés de fixer des règles strictes pour un arrêt de l'étude et de fixer les critères de puissance à adopter préalablement à l'arrêt prématuré ou programmé de l'étude.

>>> La seconde est qu'il est possible que la stratégie invasive apporte un bénéfice

mais que celui-ci est initialement grevé des complications induites par les procédures (coronarographie, angioplastie ou pontage) et par leurs suites (comme un traitement antiagrégant plaquettaire double par exemple). L'attente du suivi plus prolongé et l'analyse des causes des événements survenus les 2 premières années seront ici des éléments importants à considérer.

### ■ Conclusion

L'étude ISCHEMIA montre que chez des patients ayant une ischémie myocardique documentée, au moins modérée, et une maladie coronaire avérée, il n'y a pas de modification du pronostic clinique à 4 ans lorsqu'on propose une coronarographie précocement avec comme objectif une revascularisation myocardique par rapport à suivre le patient sous traitement médical et à ne proposer la coronarographie qu'en cas d'aggravation clinique. Les modalités de son protocole justifient, pour appliquer la stratégie de surveillance, d'effectuer un coroscaner lorsqu'une ischémie myocardique est documentée.

Son résultat devrait donc remettre en cause les pratiques de nombreux cardiologues. Mais à travers au moins 2 interprétations possibles qui ont déjà été mises en avant, il est probable qu'elle ne modifie pas les pratiques de ceux qui ne veulent pas en changer en estimant que l'étude valide leur pratique. Et ce, d'autant qu'une des deux interprétations est qu'il est possible que la stratégie invasive apporte un bénéfice tardif, initialement grevé des complications induites par les procédures et par leurs suites. Il suffit donc d'attendre sans rien changer.

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.



ABONNEZ-VOUS  
et recevez la revue  
chez vous

FEUILLETER LA REVUE >



### Peut-on faire de la télésurveillance en pratique libérale?

Par F. Zores

REVUES GÉNÉRALES

**DOSSIER : COMPTES RENDUS ESC 2019**

Que retenir de cet évènement chez le cardiologue ?  
L'antidote : restez calme et continuez (épisode 4)  
L'antidote : restez calme et continuez (épisode 3)  
L'antidote : restez calme et continuez (épisode 2)  
L'antidote : restez calme et continuez (épisode 1)

**LES COURS de Réalités Cardiologiques**

**ARCHIVES NUMEROS >**

**LES ÉDITIONS SPÉCIALES >**

#### BILLET DU MOIS



22 OCTOBRE 2019

#### Sur l'homéopathie...

Le 10 juillet 2019, un communiqué de presse du ministère des Solidarités et de la Santé annonçait que, conformément à ses engagements, le ministre de la Santé, Madame Agnès Buzyn, suivrait les conclusions de la Commission de la transparence (CT) rendues le 28 juin 2019, qui donnaient un avis défavorable au maintien de la prise en charge par l'Assurance Maladie des médicaments homéopathiques.



28 AOÛT 2019

L'antidote : restez calme et continuez (épisode 4)



25 AVRIL 2019

L'antidote : restez calme et continuez (épisode 3)



18 MARS 2019

L'antidote : restez calme et continuez (épisode 2)



11 FÉVRIER 2019

L'antidote : restez calme et continuez (épisode 1)

#### COURS : IMAGERIE ET CARDIOMYOPATHIE DE TAKO-TSUBO



18 MAI 2018

#### Cas clinique 3 – Imagerie et cardiomyopathie de Tako-Tsubo

Imagerie et cardiomyopathie de Tako-Tsubo



18 MARS 2018

Cas Clinique 2 – Imagerie et cardiomyopathie de Tako-Tsubo



30 AVRIL 2018

Cas clinique 1 – Imagerie et cardiomyopathie de Tako-Tsubo



29 AVRIL 2018

Cours 1 : Imagerie et cardiomyopathie de Tako-Tsubo



LES COURS  
de Réalités  
Cardiologiques

#### ARCHIVES NUMEROS >



#### LES ÉDITIONS SPÉCIALES >



+ riche + interactif + proche de vous

### 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. Jung, Pr Y. Juillière, Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche, Pr A. Leenhardt, Pr J.Y. Le Heuzey, Pr D. Loisançe, Pr J. Machecourt, Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer, Dr J.P. Monassier, Pr J.J. Mourad, Pr G. Montalescot, Pr A. Pavie, Pr R. Roudaut, Pr D. Sidi, Pr M. Slama, Pr G. Slama, Pr J.L. Schlienger, Pr G. Steg, Pr D. Thomas, Pr C. Tribouilloy, Pr P. Valensi, Pr E. Van Belle

### COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr B. Brembilla-Perrot, Dr J. Chapman, Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dacher, Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Dr F. Diévert, Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana, Dr L. Fermont, Dr J.M. Foulit, Dr D. Himbert, Pr Ph. Hoang The Dan, Pr P. Jourdain, Dr J.M. Juliard, Dr D. Karila-Cohen, Pr J.P. Laissy, Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart, Dr D. Marcadet, Dr P.L. 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<sup>e</sup> trimestre 2019

## Sommaire

Novembre-Décembre 2019

# n° 349



## L'Année cardiologique Quoi de neuf en 2019 ?

### BILLET DU MOIS

- 3** **ISCHEMIA : chacun y verra midi à sa porte**  
F. Diévert

- 57** **Quoi de neuf dans le diabète ?**  
F. Diévert

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

- 68** **Quoi de neuf en imagerie par IRM et scanner ?**  
J. Garot, C. Tawa, T. Pezel,  
F. Sanguineti

### L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

- 12** **Quoi de neuf en insuffisance cardiaque ?**

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

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

- 33** **Quoi de neuf en hypertension ?**  
X. Girerd

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

- 44** **Quoi de neuf dans les valvulopathies ?**  
D. Himbert

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

### ASTUCES POUR L'ANALYSE CRITIQUE D'ARTICLE SCIENTIFIQUE

- 73** **Comprendre les différents types de randomisation des études cliniques**  
T. Pezel

Un bulletin d'abonnement  
est en page 32.  
Image de couverture :  
©LTDean@shutterstock.com

## L'année cardiologique

# Quoi de neuf en insuffisance cardiaque ?



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

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

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

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

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

L'incidence de l'insuffisance cardiaque (IC) ne cesse de croître, au moins 15 millions d'Européens et environ 1 500 000 de Français étant atteints par cette pathologie qui reste la principale cause d'hospitalisations pour les personnes âgées de plus de 65 ans et la première cause d'hospitalisations non prévues, une augmentation de 50 % des hospitalisations pour IC étant prévisible au cours des 25 prochaines années, mettant en danger la viabilité des systèmes de soins. La répartition des patients n'est pas uniforme au sein des territoires, la prévalence de l'IC augmentant avec la diminution du degré d'urbanisation. Ainsi, en Allemagne, le risque de présenter une IC est majoré de 40 % dans les zones rurales à basse densité de population en comparaison aux zones urbaines, posant le problème de l'accès aux soins de ces patients.

### Parcours de soins

La prise en charge de l'IC reste fragmentée, favorisant un traitement non optimal source de fréquentes réhospitalisations. Ainsi, une amélioration du parcours de soins est nécessaire à trois niveaux :

>>> La première étape consiste à accélérer le diagnostic des phases congestives. En effet, l'étude IC-PS2 pour "Premiers Symptômes et Parcours de Soins", réalisée chez 1 000 patients insuffisants cardiaques ayant été hospitalisés dans l'année pour décompensation, si elle confirme que l'essoufflement et les œdèmes constituent les symptômes les plus fréquents (décrits respectivement par 64 et 26 % des sujets) démontre qu'ils

sont négligés, souvent confondus avec des signes de vieillissement ou d'une pathologie respiratoire, plus de 80 % des patients reconnaissant avoir eu des symptômes plusieurs jours avant l'hospitalisation – voire pour 31 % d'entre eux plusieurs mois avant – mais uniquement 37 % des patients ayant consulté leur médecin généraliste le mois précédant l'hospitalisation. Or, une reconnaissance plus précoce de cette phase congestive méconnue, annonciatrice de décompensation, permettrait un traitement plus précoce et donc plus efficace, et éviterait ainsi des hospitalisations.

>>> La deuxième étape consiste à améliorer les relations ville-hôpital de manière bidirectionnelle. En effet, l'étude IC-PS2 révèle que seulement 20 et 18 % des patients hospitalisés pour décompensation cardiaque viennent consulter aux urgences hospitalières adressés respectivement par leur médecin généraliste ou leur cardiologue, 36 % des patients étant amenés par le SMUR ou les pompiers. Ainsi, 43 % des patients sont pris en charge dans les services d'urgences de porte, participant à leur encombrement alors qu'un grand nombre d'entre eux pourraient être accueillis directement au sein de structures cardiologiques appropriées, optimisant ainsi leur prise en charge diagnostique et thérapeutique. À l'autre extrémité de la chaîne de soins, une amélioration des conditions de sortie de l'hôpital et du suivi précoce s'impose. En effet, alors que l'implication d'un spécialiste est primordiale dans le suivi, en France seuls 30 % des patients se rendent chez un cardiologue dans le mois qui suit leur sortie de l'hôpital et la majorité ne bénéficie

pas d'un suivi régulier dans le cadre de programmes dédiés, multidisciplinaires et coordonnés, incluant une éducation thérapeutique, et ce malgré une recommandation de classe I et de niveau A. Or, les 3 mois suivant une première hospitalisation pour IC constituent une phase de vulnérabilité et aux États-Unis, malgré une augmentation des pénalités, respectivement 20 et 50 % des patients sont réhospitalisés au cours du premier et des 6 premiers mois suivant une hospitalisation pour décompensation. Il faut donc développer les consultations spécialisées post-hospitalisation.

>>> La troisième étape consiste à améliorer le suivi au long cours en favorisant l'autonomisation du patient et en planifiant ses soins. Le rôle dédié aux paramédicaux, au premier rang desquels les infirmiers, pourrait devenir prépondérant, comme cela est déjà le cas au Canada où des infirmières "praticiennes", ayant suivi une formation supplémentaire de 2 ans (équivalent de nos futures infirmières de pratique avancée) suivent les patients en consul-

tation, les interrogent, les examinent et peuvent prescrire les traitements dans leur domaine de compétence, en suivant des protocoles préétablis, travaillant en collaboration avec des infirmières “cliniciennes” ayant en charge l'éducation thérapeutique des patients, leur suivi téléphonique et leur interaction avec les laboratoires ainsi que la télésurveillance (ce qui correspond en France aux infirmiers ayant suivi une formation spécialisée en insuffisance cardiaque et à l'éducation thérapeutique). Une de leur mission sera d'adapter la posologie des diurétiques de l'anse à l'évolution des symptômes et du poids transmis par télésurveillance. Une autre, fondamentale, sera d'optimiser la posologie des traitements de fond de l'IC à fraction d'éjection réduite (ICFER) qui obéit à de solides recommandations, fixant les doses cibles à atteindre et les modalités d'incrémentations des posologies. En effet, les registres les plus récents confirment que seulement une minorité de ces patients reçoit à l'état de base la dose cible des médicaments anti-neuro-hormonaux, soit 11 % pour les IEC/ARA2, 2 % pour les ARNI, 20 % pour les bêta-bloquants et 25 % pour les ARM, sans majoration significative au cours d'un suivi de 12 mois [1].

Ainsi, ces deux dernières décades, aucun progrès n'a été fait dans la proportion de patients traités aux posologies recommandées [2]. Si pour certains patients l'utilisation de faibles doses est liée à l'âge ou à la sévérité de la maladie, traduite par un stade NYHA plus avancé, une fraction d'éjection plus basse, une insuffisance rénale, pour d'autres il s'agit d'une simple inertie thérapeutique qu'il faut savoir combattre. Au cours de cette phase de suivi qui s'inscrit dans la durée, une participation active du patient ou des aidants est impérative, rendue possible grâce à l'éducation thérapeutique, s'inscrivant dans une approche holistique s'intéressant aux comorbidités et aux problèmes psychologiques, incluant si nécessaire une réadaptation spécialisée. La télésurveillance du poids et des

symptômes associée à un suivi téléphonique structuré comportant un accompagnement thérapeutique met le patient au centre de sa prise en charge, majorant son observance tant au régime qu'au traitement. Dans l'avenir, elle pourrait s'enrichir de nombreuses technologies améliorant soit le suivi du syndrome congestif, soit l'adhérence au télésuivi, comme le suivi des paramètres cardiovasculaires par des capteurs inclus dans le siège des toilettes. Cette amélioration du parcours de soins devrait permettre une réduction de 30 % du nombre de réhospitalisations.

### ■ Physiopathologie

La définition des trois types d'IC, établie en 2016 lors des dernières recommandations de la Société Européenne de Cardiologie, en fonction de la fraction d'éjection (FE) du ventricule gauche (VG), réduite ( $\leq 40\%$ ), intermédiaire (41-49 %) et préservée ( $\geq 50\%$ ), bien que factuelle, est remise en question [3], non seulement en raison du caractère arbitraire de ces seuils, de la variabilité de la mesure de ce paramètre, mais également de l'évaluation bidirectionnelle possible de la valeur de la FE avec l'évolution de la maladie [4], certains patients avec FE initialement préservée pouvant voir cette valeur diminuer avec l'âge, notamment en présence d'une maladie coronarienne, alors que des patients avec FE initialement réduite peuvent voir s'améliorer, voire se normaliser ce paramètre sous l'effet du traitement, sans pour autant que leur pathologie myocardique soit guérie. Ce remodelage inverse, défini par l'ensemble des changements moléculaires, cellulaires et tissulaires qui aboutissent à une réduction des volumes ventriculaires et à une amélioration de la FEVG, serait retrouvé dans 40 % des cas de cardiomyopathies non ischémiques, traitées médicalement. Bien que l'analyse histologique des tissus des patients explantés d'assistance circulatoire de longue durée après récupération ait confirmé que ce remodelage

inverse ne signifie pas réversion complète et disparition des processus physiopathologiques mis en place lors du remodelage initial, celui-ci est associé à une amélioration du pronostic à long terme, qu'il soit obtenu par une intervention médicamenteuse, électrique ou mécanique, comme l'a confirmé une étude de cohorte de patients traités par MitraClip [5].

Néanmoins, l'obtention de ce remodelage inverse ne signifie pas guérison de la maladie comme le rappellent les résultats de l'étude TRED-HF [6]. Cette dernière montre que lorsqu'on interrompt le traitement pharmacologique chez des patients asymptomatiques ayant eu un remodelage inverse important grâce au traitement médicamenteux, la FE initialement basse s'étant normalisée ( $\geq 50\%$ ), et présentant un taux de NT-proBNP bas ( $< 250$  pg/mL), on observe en quelques mois une majoration des volumes ventriculaires gauches et une dégradation de la FE de plus de 10 % chez 44 % des sujets, associées à une augmentation des taux de NT-proBNP par rapport aux patients poursuivant leur traitement.

Ainsi, certaines sociétés savantes, comme celles d'Australie et de Nouvelle-Zélande, ne reconnaissent pas la forme à FE intermédiaire comme une entité distincte. L'étude de la déformation myocardique ayant démontré que les dysfonctions ventriculaires gauches systoliques ou diastoliques sont rarement isolées, mais le plus souvent associées, avec un même retentissement d'aval sur la fonction auriculaire gauche [3], et le *strain* longitudinal global ayant une valeur pronostique supérieure à la FE quel que soit le mécanisme en cause, on s'oriente plus vers une classification étiologique et physiopathologique. Celle-ci inclurait outre les paramètres précédents, le statut myocardique, apprécié par l'IRM (la présence d'une fibrose étant associée à une augmentation du risque de décès ou d'hospitalisation que la FE soit réduite ou préservée) et certains biomarqueurs de souffrance

## L'année cardiologique

(l'élévation de la troponine ultrasensible qui est retrouvée également dans les formes à FE préservée, ayant la même valeur pronostique du risque de développer une ICFer ou préservée au sein d'une population à risque [7]) ou de remodelage myocardique (sST2), la dysfonction endothéliale, les comorbidités, l'activation des systèmes neuro-hormonaux (la micro-neurographie retrouvant une hyperactivité du système nerveux sympathique que la FE soit réduite, intermédiaire ou préservée), les anomalies électriques (le risque de mort subite étant à l'origine de 20 à 30 % des décès au cours des formes à FE préservée), aboutissant à de nombreuses présentations phénotypiques et à une approche plus personnalisée qui devrait conduire à des études d'intervention sur des populations de patients plus petites mais homogènes comme c'est par exemple le cas en oncologie.

Les conséquences cardiaques de l'obésité illustrent bien ces difficultés de classification de l'IC en se basant sur la seule FE, pouvant être à l'origine de 4 phénotypes, à FE réduite, intermédiaire, préservée et d'IC à haut débit, du fait de l'activation de l'axe leptine-aldostérone-néprilysine [8]. Ainsi, la mise en commun de 4 grandes cohortes nord-américaines, incluant 22 681 participants d'âge moyen 60 ans (dont 53 % de femmes), suivis en moyenne 12 ans, démontre que, pour chaque majoration d'une déviation standard de l'index de masse corporelle, le risque relatif de développer une IC est majoré de 34 % pour sa forme à FE préservée et de 18 % pour sa forme à FE réduite. Ce différentiel d'association entre l'IMC et la survenue d'une forme préservée *versus* une forme réduite est plus marqué chez les femmes que chez les hommes [9]. De plus, cette étude souligne les interactions entre les processus physiopathologiques, l'obésité s'accompagnant d'hypertension artérielle, de diabète et de dyslipidémie, sources possibles de maladie coronarienne. L'étude ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities Study*) confirme

cependant le rôle direct de l'obésité dans la genèse de l'IC, en particulier à FE préservée [10]. En effet, après ajustement sur l'âge, le sexe, la pression artérielle, le diabète, la présence d'une maladie coronarienne, le pourcentage de masse adipeuse est corrélé à la rigidité ventriculaire gauche et à la rigidité artérielle, ce qui est à l'origine d'une plus grande sensibilité de la pression artérielle aux variations volumétriques, facteur prédisposant à la survenue d'une IC à FE préservée (ICFEp).

### Explorations

L'IRM cardiaque est devenue la technique de référence non seulement pour l'étude des fonctions ventriculaires gauche et droite et l'exploration des cardiopathies ischémiques mais également pour la caractérisation des cardiomyopathies. En effet, de nouvelles séquences sont disponibles pour la caractérisation tissulaire, les paramètres de cartographie permettant la visualisation des changements quantitatifs du myocarde basée sur des modifications des paramètres du myocarde T1, T2, T2\* et ECV (fraction de volume extracellulaire). Ces changements incluent des anomalies spécifiques de pathologies cardiaques liées à des perturbations intracellulaires du cardiomyocyte (comme la surcharge en fer dans l'hémochromatose ou en glycosphingolipide dans la maladie de Fabry), des troubles extracellulaires dans l'interstitium myocardique (comme l'accumulation de collagène dans la fibrose ou de protéines amyloïdes dans l'amylose), ou liées à l'œdème du myocarde qu'il soit intra- ou extracellulaire, permettant une visualisation et une quantification du processus pathologique indépendamment du caractère focal ou diffus de l'atteinte myocardique.

Le dosage du sST2 (qui est le récepteur soluble de ST2) agissant comme un leurre en diminuant l'action bénéfique de l'IL33 quand elle se fixe sur ce récepteur, étant ainsi un marqueur de remodelage et de la fibrose myocar-

dique, pourrait venir compléter celui des peptides natriurétiques qui renseignent sur l'hémodynamique intracardiaque. Par rapport à ces derniers, sa variabilité est faible et sa dépendance à la fonction rénale peu marquée. Ainsi, en sus de sa valeur pronostique, il pourrait permettre de stratifier les patients les plus à risque de réhospitalisation précoce à l'issue d'une décompensation (définis par une diminution relative entre les taux d'entrée et de sortie inférieure à 20 %) et aider à guider la prise en charge thérapeutique, notamment la titration médicamenteuse, en étant un témoin dynamique du remodelage inverse, avec un seuil de 37 pg/mL. L'étude de la cinétique du sST2 – qui ne suit pas celle du NT-proBNP, ces deux biomarqueurs reflétant des processus physiopathologiques différents – pourrait donc permettre la mise en évidence de patients à risque pour lesquels ces taux ne diminuent pas.

### Comorbidités et insuffisance cardiaque

>>> **L'insuffisance rénale** est une complication très fréquente de l'IC, aiguë ou chronique, correspondant aux syndromes cardio-rénaux de type 1 et 2, sa prévalence étant respectivement de 63 et 88 %. Elle peut se compliquer d'une hyperkaliémie qui génère un double danger : l'un, direct, lié à ses propriétés arythmogènes faisant courir un risque de mort subite, et l'autre, indirect, conduisant par une non-utilisation des bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) à une perte de chance thérapeutique. Son caractère souvent dissocié du degré d'altération de la fonction rénale a conduit au développement de nouvelles résines utilisables en traitement chronique, permettant, grâce à la correction au long cours de la kaliémie, le maintien des traitements bloquant le SRAA.

Le patiomer, une résine échangeuse d'ions à base de calcium, a été testé chez

l'insuffisant cardiaque au cours de l'essai PEARL-HF [11] où il s'est révélé efficace et bien toléré, n'induisant pas d'hypokaliémie puisque la cause de l'élévation du potassium, le traitement par inhibiteur du SRAA était maintenu grâce à sa prescription. Commercialisé depuis 2 ans aux États-Unis, il n'a pas entraîné d'effets indésirables graves. Aucune donnée de morbi-mortalité n'est disponible, mais au cours de l'IC, la normalisation de la kaliémie a été associée à une amélioration du pronostic [12]. Le ZS-9 est une résine échangeuse d'ions à base de zirconium qui contient du sodium et semble donc moins adaptée au traitement des patients insuffisants cardiaques.

Les relations entre kaliémie et pronostic au cours de l'IC sont cependant complexes du fait de l'existence d'une courbe en U reliant le taux de potassium plasmatique et la mortalité. Ainsi, dans une série de 2 164 patients hospitalisés pour IC aiguë suivis 2,8 ans, la mortalité est plus élevée pour une kaliémie < 3,5 ou > 5,5 mmol/L [12]. Par rapport aux patients ayant une kaliémie normale, le risque de décès est multiplié par 1,55 pour une kaliémie > 5,5 mmol/L et par 2,35 pour une kaliémie < 3,5 mmol/L, alors qu'une normalisation de la kaliémie est associée de manière indépendante à une diminution du risque de décès.

**>>> Le diabète** est une des principales comorbidités de l'IC, quelle que soit la valeur de la FE, sa prévalence, qui varie de 21 à 45 % des patients au cours des essais thérapeutiques, devrait continuer à augmenter du fait de l'épidémie d'obésité et d'insulinorésistance. Une atteinte myocardique directe liée au diabète, dont la physiopathologie complexe associe des phénomènes de glucotoxicité, de lipotoxicité et de dysfonction mitochondriale, va aggraver la cardiopathie sous-jacente en participant à l'altération des fonctions systoliques et diastoliques, assombrissant le pronostic. Le registre GWTC-HF – qui a inclus aux États-Unis 86 659 insuffi-

sants cardiaques de plus de 65 ans classés en fonction de la valeur de leur FE et les a suivis 36 mois après la sortie de l'hospitalisation initiale – a comparé la mortalité à 3 ans des sujets diabétiques et non diabétiques : 62,7 vs 59 % pour les patients à FE altérée, 62 vs 61 % pour ceux à FE intermédiaire et 56,6 vs 61 % pour ceux à FE préservée [13].

Ainsi, dans ce registre récent où la prévalence du diabète est très élevée, celui-ci ne majore la mortalité que chez les insuffisants cardiaques dont la FE est altérée. Chez les patients diabétiques, l'existence d'une IC va modifier la cible d'hémoglobine glyquée à atteindre, située entre 7 et 8 %, du fait du risque de mort subite par trouble du rythme généré par les hypoglycémies sévères, qui stimulent le système sympathique, diminuant la variabilité sinusale et allongeant l'intervalle QT. L'existence d'une IC va également influencer le choix des médicaments hypoglycémiant, les effets des différentes classes d'hypoglycémiant sur le risque d'apparition ou d'aggravation d'une IC étant très hétérogènes. Certains ont des effets négatifs comme les glitazones, qui majorent le risque de décompensation en favorisant une rétention hydrosodée, ou certains inhibiteurs de la DPP4, comme la saxagliptine. D'autres ont des effets positifs, comme les inhibiteurs sélectifs du cotransporteur 2 du sodium-glucose (SGLT2), qui diminuent significativement de 30 % environ le nombre d'hospitalisations pour IC au cours des essais EMPA-REG OUTCOME, CANVAS [14] et DECLARE-TIMI58 [15], bénéfice retrouvé aussi bien chez les patients avec ou sans antécédent d'insuffisance cardiaque.

Il existe par conséquent un effet de classe des inhibiteurs SGLT2 sur la prévention du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, confirmé par une méta-analyse des 3 études dans laquelle est retrouvée une diminution de 23 % du risque de décès cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour IC [16], associée à une réduction des événements

rénaux. Ce bénéfice apparaît dépendant du niveau de fonction rénale initiale, la réduction du risque d'hospitalisation pour IC étant d'autant plus marquée que le débit de filtration glomérulaire est bas. Les effets cardiovasculaires des inhibiteurs SGLT2 étant largement indépendants de l'abaissement de la glycémie, d'autres mécanismes, en sus de l'effet prédominant natriurétique lié à une action au niveau du tubule proximal bloquant la balance glomérulo-tubulaire, pourraient expliquer leur bénéfice sur la prévention des hospitalisations pour IC :  
– effet sélectif de déplétion des fluides interstitiels par rapport aux pertes de volume plasmatique, les distinguant des diurétiques de l'anse ;  
– action directe au niveau des cardiomyocytes sur l'échangeur  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  et sur l'expression des marqueurs profibrotiques ;  
– augmentation de la production d'ATP par le biais de l'oxydation du glucose et non de la voie des acides gras, qui aboutirait à une amélioration de la fonction cardiaque.

Quant à la metformine, son utilisation est recommandée car associée à une amélioration du pronostic dans les études observationnelles, alors que les sulfamides doivent être évités du fait du risque d'hypoglycémie. Ainsi, dans un avenir proche, dès la commercialisation en France des inhibiteurs SGLT2, le traitement des patients diabétiques de type 2 insuffisants cardiaques devrait être modifié avec, en association à la metformine, une utilisation préférentielle des inhibiteurs SGLT2 et une moindre prescription de sulfamides.

Une amélioration des pratiques est souhaitable au vu des résultats d'une cohorte de 28 877 patients diabétiques présentant une ICFer, réalisée aux États-Unis, où si la metformine est utilisée chez plus de 50 % des sujets, les sulfonyles demeurent prescrits chez 42 % des diabétiques, alors que les antagonistes GLP1 et les inhibiteurs SGLT2 ne sont utilisés que chez 3,8 et

## L'année cardiologique

2 % des patients, l'insuline étant utilisée chez 44 % des sujets [17]. De plus, des essais sont en cours pour apprécier l'efficacité des inhibiteurs SGLT2 chez les patients présentant une IC, qu'ils soient diabétiques ou non.

Deux études testent l'apport des inhibiteurs SGLT2 dans l'ICFEr (FE  $\leq$  40 %), EMPEROR-Reduced [18] s'intéressant à l'empagliflozine à 10 mg/j et DAPA-HF [19] à la dapagliflozine à 10 mg/j. Cette dernière a inclus 4 474 patients d'un âge moyen de 66 ans, en stade 2 ou plus de la NYHA, parfaitement traités, 94 % recevant un IEC, un ARA2 ou un IRAN, 96 % un bêtabloquant, 71 % un ARM et 26 % étant porteurs d'un défibrillateur, 45 % étant diabétiques, 49 % traités par hypoglycémiant oraux seuls, 11 % par insuline seule et 14 % par leur association alors que 26 % n'étaient pas traités pour leur diabète [20]. Par rapport aux patients non diabétiques à l'inclusion, les sujets diabétiques avaient une insuffisance cardiaque plus sévère, davantage de comorbidités, notamment une obésité (28 vs 44 %), une insuffisance rénale (36,2 vs 46 %) et une anémie, confirmant l'existence d'un comorbidome caractérisant ces patients. En revanche, le traitement de l'IC était identique. Parmi les 2 607 patients non diabétiques, 67 % présentaient un pré-diabète, seuls 857 sujets (37 %) ayant une HbA1c normale  $<$  5,7 %, soit 18 % de la population randomisée, confirmant les données de l'étude PARADIGM-HF.

L'importance de ces comorbidités au cours de l'ICFEr est soulignée par les caractéristiques des patients du dernier essai qui lui a été consacré, PARAGON-HF, dans lequel 47 % des patients présentent une insuffisance rénale, 43 % un diabète, 49 % une obésité et 32 % sont en fibrillation ou en *flutter* auriculaire à l'électrocardiogramme réalisé à l'inclusion [21], soulignant qu'il s'agit d'un syndrome pléiotrope et non d'une pathologie uniforme expliquant la difficulté à améliorer son pronostic par un traitement unique.

### Traitement de l'insuffisance cardiaque

L'association de sacubitril, un inhibiteur de la néprilysine (enzyme dégradant les peptides natriurétiques, l'adrénomédulline, la bradykinine, la substance P, le peptide relié au gène calcitonine [PRGC] et l'angiotensine) et du valsartan (un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2), a dominé l'actualité thérapeutique.

Au décours d'une hospitalisation pour IC aiguë chez les patients présentant une FE altérée ( $\leq$  40 %), l'introduction de cette association pourrait réduire le risque de réhospitalisation précoce tout en étant bien tolérée. En effet, alors que l'expérience initiale de ce produit lors de son utilisation en ATU avait suggéré des difficultés d'initiation au cours des hospitalisations pour décompensation dans l'IC avancée, l'étude TRANSITION [22], réalisée chez 1 002 patients hospitalisés pour une IC aiguë dont 29 % *de novo*, a démontré que l'initiation précoce de cette association, après stabilisation de l'état hémodynamique – définie par l'absence de besoin en diurétique intraveineux depuis au moins 24 h et une pression artérielle systolique  $\geq$  110 mmHg depuis au moins 6 h, chez des sujets n'ayant pas présenté initialement une pression artérielle systolique  $<$  100 mmHg – était bien tolérée, qu'elle soit réalisée dans les jours précédant ou suivant la sortie de l'hospitalisation. Alors que la posologie initiale était de 24/26 ou 49/51 mg, la proportion de patients atteignant la dose cible de 97/103 mg après 10 semaines de traitement était identique, que le produit ait été initié avant (en moyenne -1 J) ou après (en moyenne + 1 J) la sortie (45,4 vs 50,7 % ; HR : 0,90 ; IC 95 % : 0,79-1,02), le pourcentage d'arrêt permanent pour effets secondaires étant faible, respectivement de 7,3 et 4,9 % (HR : 1,49 ; IC 95 % : 0,90-2,46).

Aors que dans l'étude principale PARADIGM-HF l'association sacubitril-valsartan était initiée en phase de sta-

bilisation, 1 mois après une éventuelle décompensation, elle est possible plus précocement au décours d'une hospitalisation pour IC aiguë à condition que le niveau tensionnel soit respecté, en attendant au moins 24 h après l'arrêt des diurétiques intraveineux. Cette initiation précoce pourrait permettre une amélioration plus rapide de l'état hémodynamique des patients comme le démontre l'étude PIONEER-HF [23] qui a comparé chez 881 patients hospitalisés pour décompensation cardiaque présentant une FE  $\leq$  40 %, dont 34 % *de novo*, les effets sur l'évolution des taux de NT-proBNP de l'association sacubitril-valsartan et de l'énalapril. L'initiation du produit à la posologie de 24/26 ou 49/51 mg était réalisée en phase hospitalière chez des patients hémodynamiquement stables, définis par une pression artérielle systolique  $\geq$  100 mmHg depuis au moins 6 h, sans augmentation de la posologie d'un éventuel diurétique intraveineux ou utilisation de vasodilatateurs intraveineux durant les 6 h précédant et sans utilisation d'inotropes intraveineux durant les 24 h précédant, la dose cible étant de 97/103 mg  $\times$  2/j pour l'association et de 10 mg  $\times$  2/j pour l'énalapril. La diminution des taux de NT-proBNP obtenue sous l'effet de l'association sacubitril-valsartan a été à la fois plus importante – de l'ordre de -46,7 % vs -25,3 % en 1 à 2 mois (HR : 0,71 % ; IC 95 % : 0,63-0,81 ;  $p <$  0,001) – et plus rapide avec une différence significative dès la 1<sup>re</sup> semaine de traitement (HR : 0,76 ; IC 95 % : 0,69-0,85), avec une tolérance identique, les pourcentages de patients ayant présenté une altération de la fonction rénale (13,6 vs 14,7 %), une hyperkaliémie (11,6 vs 9,3 %), une hypotension artérielle symptomatique (15 vs 12,7 %) et un œdème (0,2 vs 1,4 %) n'étant pas différents entre les deux traitements, conduisant à leur arrêt chez respectivement 11,5 et 10,1 % des patients.

L'analyse des critères secondaires suggère de plus une diminution des réhospitalisations précoces pour IC dont les taux à 8 semaines sont respectivement de 8 et

13,8 % (HR : 0,56 ; IC 95 % : 0,37-0,84 %). Dans une analyse exploratoire comportant une adjudication *post hoc* mais par un comité en aveugle des causes de décès et d'hospitalisations, les décès cardiovasculaires et les réhospitalisations pour IC sont réduits de 42 % sous l'effet de l'association sacubitril-valsartan (HR : 0,58 ; IC 95 % : 0,39-0,87) avec une séparation précoce des courbes (fig. 1), un bénéfice apparaissant dès la phase hospitalière pour se poursuivre durant les 8 semaines de suivi [24]. Ainsi, le meilleur traitement de l'IC aiguë semble l'amélioration au long cours du traitement de l'insuffisance cardiaque chronique et ces résultats suggèrent que la mise en route de l'association sacubitril-valsartan en fin de phase hospitalière, chez un patient hémodynamiquement stable, est possible et efficace, à condition de le faire à une phase pas trop tardive de la maladie durant laquelle un effet anti-remodelage peut encore se produire, comme le suggère une diminution plus marquée du sST2 dans PIONEER-HF sous l'effet de l'association sacubitril-valsartan par rapport à l'énalapril [25]. Un des mécanismes d'action de l'association

sacubitril-valsartan pourrait être une diminution de l'insuffisance mitrale fonctionnelle. En effet, chez 118 insuffisants cardiaques présentant une FE altérée, cette association a réduit la surface de l'orifice régurgitant (SOR) de manière plus marquée que le valsartan seul (-0,058 cm<sup>2</sup> vs -0,018 cm<sup>2</sup> ; p = 0,032), le volume de régurgitation diminuant aussi de façon plus importante [26].

Il reste maintenant à adapter à nos pratiques ces nouvelles données en se souvenant qu'aux États-Unis seulement 2,3 % des patients hospitalisés pour IC aiguë se sont vus prescrire l'association sacubitril-valsartan alors que 70 % auraient pu être éligibles à ce traitement et que les patients inclus dans les études TRANSITION et PIONEER étaient à bas risque comme en atteste un taux de décès entre 8 et 10 semaines après leur sortie d'hospitalisation de 2,3 % contre près des 10 % attendus. Il est donc possible qu'en vie réelle ce traitement soit moins bien toléré, notamment chez les sujets âgés et/ou présentant des comorbidités comme une insuffisance rénale. Il faudra donc réserver ce traitement aux patients

hospitalisés pour IC aiguë, hémodynamiquement stabilisés, dont la pression artérielle systolique est  $\geq 100$  mmHg, le débuter 24 h après l'arrêt des diurétiques intraveineux (comme au cours de l'étude TRANSITION où le nombre d'effets secondaires était inférieur à ceux rencontrés dans PIONEER où l'initiation pouvait être réalisée sous diurétique intraveineux), en règle 24 h avant la sortie, en l'initiant à la posologie de 24/26 mg (dose choisie chez 88 % des patients dans l'étude TRANSITION traités en phase hospitalière) et programmer une augmentation progressive des posologies tous les 15 jours ou tous les mois chez les patients les plus fragiles jusqu'à la dose cible de 97/103 mg en luttant contre l'inertie thérapeutique, les registres montrant que seulement 43 % des patients actuellement traités par cette association recevaient une dose > 24/26 mg [27]. Une proportion élevée des patients inclus dans les études TRANSITION et PIONEER-HF étant naïfs de traitement antérieur par IEC/ARA2, respectivement 24 et 53 %, un groupe d'experts de la Société Européenne de Cardiologie recommande l'utilisation d'emblée de l'association sacubitril-valsartan chez les patients hospitalisés pour IC *de novo* afin de diminuer le risque de réhospitalisation précoce et de simplifier le schéma thérapeutique ultérieur, en évitant ainsi le besoin de titrer les IEC puis de les remplacer par le sacubitril-valsartan [28].

Dans l'ICFep, l'association sacubitril-valsartan a été testée au cours de l'essai PARAGON-HF [29] *versus* non pas le placebo mais le valsartan à la posologie de 160 mg  $\times$  2/j. Malgré la randomisation de 4 822 insuffisants cardiaques symptomatiques présentant une FE  $\geq 45$  % d'un âge moyen de 73 ans, présentant pour l'immense majorité une cardiopathie hypertensive (96 % d'antécédent d'HTA), la variation du critère primaire, associant décès cardiovasculaire et l'ensemble des hospitalisations pour IC, n'a pas atteint le seuil de significativité, avec une diminution de 13 % (RR : 0,87 ;

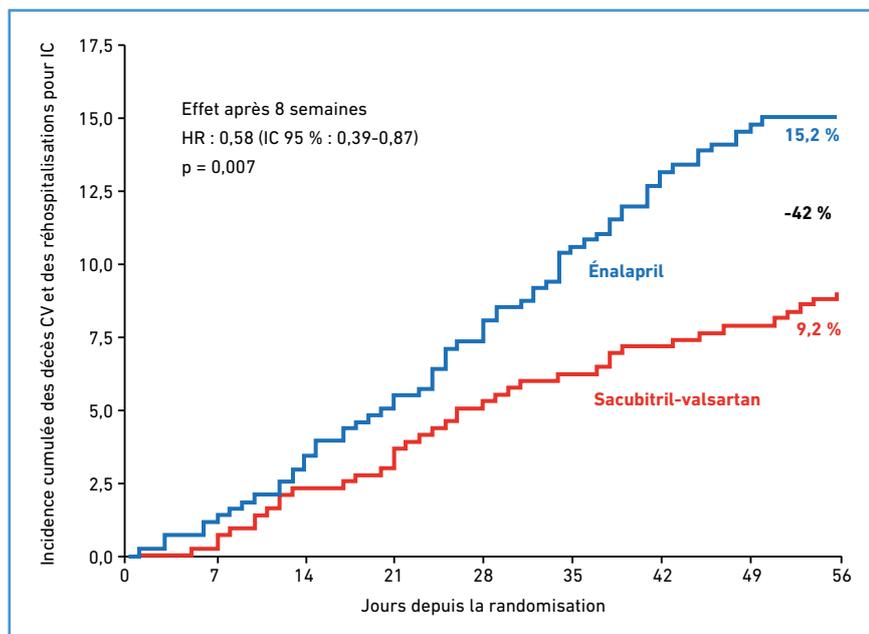
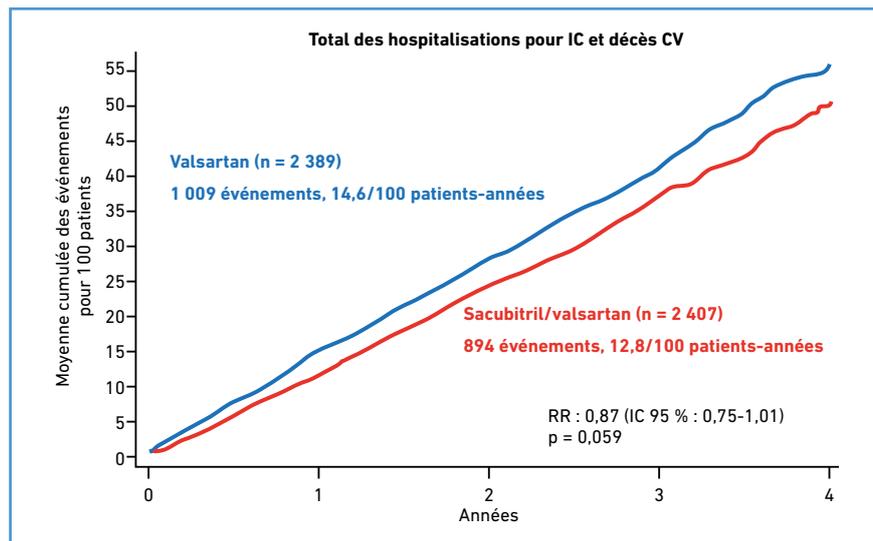


Fig. 1 : Étude PIONEER-HF : analyse *post hoc* des effets de l'association sacubitril-valsartan vs énalapril sur les décès cardiovasculaires et les réhospitalisations pour insuffisance cardiaque [24].

## L'année cardiologique



**Fig. 2 :** Essai PARAGON-HF: effets de l'association sacubitril-valsartan vs valsartan sur le total des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et les décès cardiovasculaires au cours de l'ICFep (critère primaire) [29]

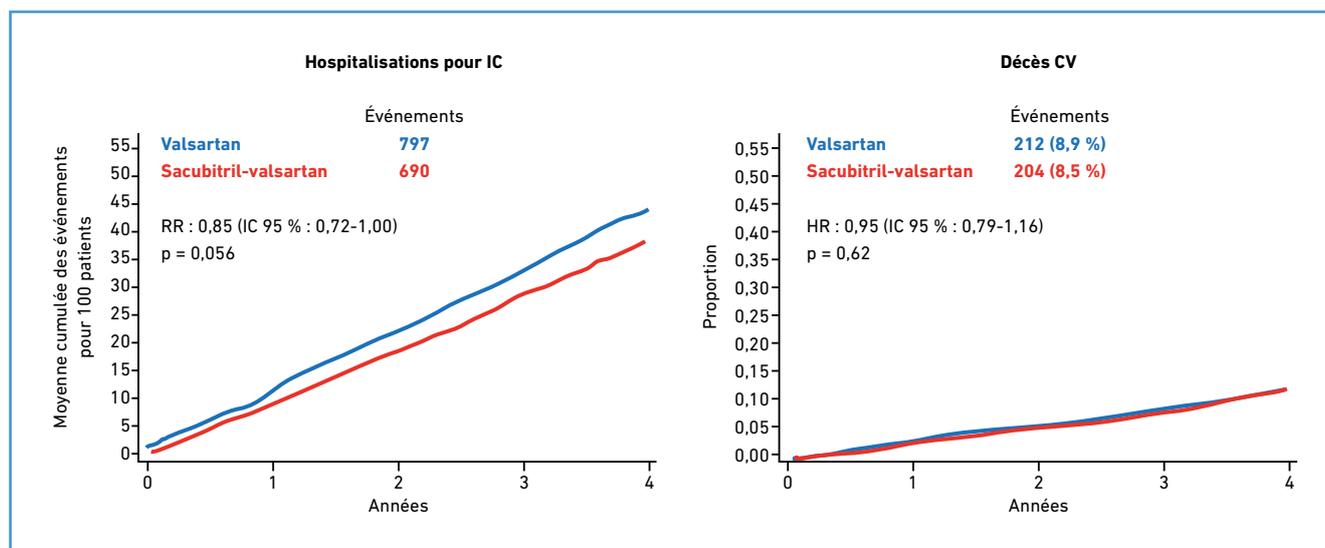
IC 95 % : 0,75-1,01 ; p = 0,059) (**fig. 2**). Cette tendance à la baisse est due à la diminution uniquement des hospitalisations pour IC qui est de 15 % (RR : 0,85 ; IC 95 % : 0,72-1,00 ; p = 0,045) et non du nombre de décès cardiovasculaires (RR : 0,95 ; IC 95 % : 0,79-1,16) (**fig. 3**). Quant à l'analyse stratifiée par pays, elle atteint le seuil de significativité pour le critère primaire avec une diminution de 14 % (RR : 0,86 ; IC 95 % : 0,75-0,99 ;

p = 0,045) confirmant la tendance à l'amélioration.

Néanmoins l'association sacubitril-valsartan améliore significativement par rapport aux seuls ARA2 les symptômes – avec une diminution de 45 % de la classification de la NYHA (RR : 1,45 ; IC 95 % : 1,13-1,86 ; p = 0,004) – les scores de qualité de vie et prévient la dégradation de la fonction rénale. De

plus, elle se révèle bien tolérée, seules les hypotensions artérielles étant plus fréquentes (15,8 vs 10,8 %). Dans les analyses en sous-groupe, l'association sacubitril-valsartan semble plus efficace chez les sujets plus âgés, les femmes, les patients à la peau noire et chez ceux dont la FE est inférieure à 57 % (médiane de distribution) avec une interaction entre la réponse au traitement et la valeur de la FE (**fig. 4**). L'absence d'effet chez l'homme, alors que le critère primaire est réduit de 27 % chez la femme (RR : 0,73 ; IC 95 % : 0,59-0,90), suggère l'inclusion de patients atteints d'amylose à la transthyrétine, laquelle est beaucoup plus fréquente chez l'homme et dont la recherche n'était pas systématique.

Ces résultats hétérogènes confirment la complexité de cette pathologie tant sur le plan phénotypique que physiopathologique et il sera très difficile de démontrer une diminution de la mortalité par un traitement unique au cours d'un syndrome où les décès sont essentiellement liés aux comorbidités. De plus, l'essai PARAGON-HF a péché par honnêteté : en effet, le choix comme comparateur du valsartan à la forte posologie de 160 mg × 2/j, s'il était intéressant pour montrer la seule efficacité



**Fig. 3 :** Essai PARAGON-HF: effets de l'association sacubitril-valsartan vs valsartan sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et les décès cardiovasculaires au cours de l'ICFep (2 co-critères primaires) [29].

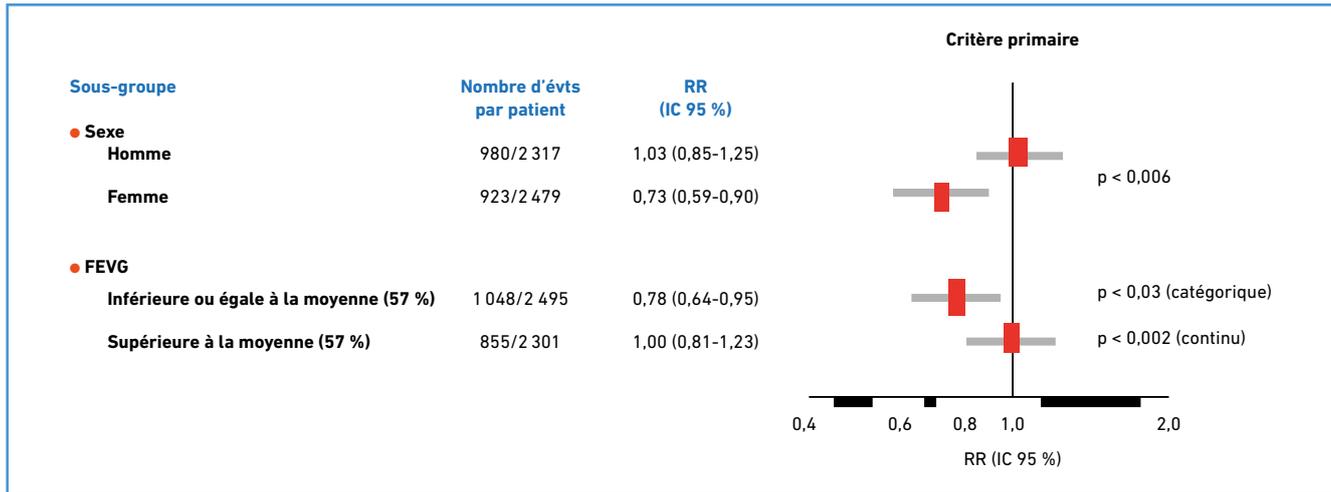


Fig. 4 : Essai PARAGON-HF : analyse en sous-groupe du critère primaire en analyse multivariée selon le sexe et la fraction d'éjection [29].

du sacubitril, ne s'imposait pas, aucun traitement n'ayant jusqu'à présent réussi à démontrer son efficacité, or le choix du placebo aurait certainement permis d'atteindre le seuil de significativité. En effet, dans l'essai CHARM-Preserved, si le candésartan à la forte posologie de 32 mg/j n'avait pas réduit significativement le critère primaire, ne diminuant que de 11 % les décès cardiovasculaires et les hospitalisations pour IC, avait été rapporté à une réduction significative du nombre d'hospitalisations pour IC. Enfin, les résultats de cet essai suggèrent fortement une efficacité de l'association sacubitril-valsartan au cours de l'ICFE intermédiaire.

Au cours de l'essai DAPA-HF portant sur l'ICFEr, présenté à l'ESC 2019 [30], après un suivi de 18,2 mois, la dapagliflozine a réduit de 26 % le critère primaire composite associant les épisodes d'aggravation de l'IC, définis par les hospitalisations non programmées ou équivalents comme des visites aux urgences pour IC nécessitant le recours aux diurétiques intraveineux, et les décès cardiovasculaires (RR : 0,74 ; IC 95 % : 0,65-0,85 ;  $p = 0,00001$ ) (fig. 5), effet portant autant sur les épisodes d'aggravation de l'IC (RR : 0,70 ; IC 95 % : 0,59-0,83) que les décès cardiovasculaires (RR : 0,82 ; IC 95 % : 0,69-0,98) (fig. 6). La dapagli-

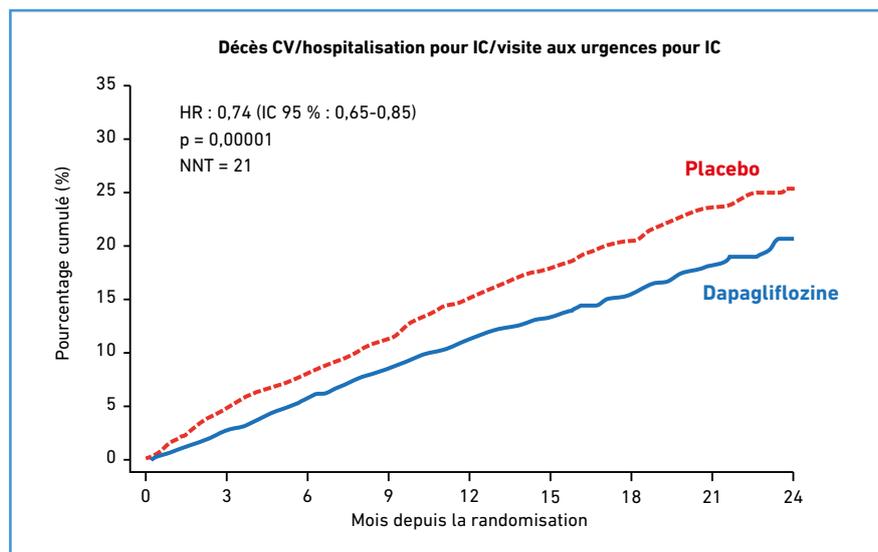


Fig. 5 : Essai DAPA-HF : effet de la dapagliflozine vs placebo sur le total des décès cardiovasculaires et des hospitalisations ou visites aux urgences pour insuffisance cardiaque (critère primaire) [30]. NNT : nombre de patients à traiter.

flozine était également associée à une réduction de 17 % de la mortalité toutes causes (RR : 0,83 ; IC 95 % : 0,71-0,97), ce bénéfice intéressant aussi bien les patients diabétiques que non diabétiques (fig. 7). De plus, la dapagliflozine améliore les symptômes et la qualité de vie et sa tolérance s'est révélée excellente, notamment sur le plan rénal, sans majoration du risque d'amputation, de fractures ou d'acidocétose, le nombre d'arrêts pour effets secondaires étant par-

ticulièrement bas (4,7 %). Ces données ouvrent une nouvelle voie dans le traitement de l'ICFEr et les futures recommandations devront trouver la juste place des inhibiteurs SGLT2 en sachant que dans cet essai l'efficacité de la dapagliflozine était identique chez les patients avec ou sans l'association sacubitril-valsartan.

Parmi les traitements électriques, la mise en place d'un défibrillateur automatique implantable en prévention primaire a été

## L'année cardiologique

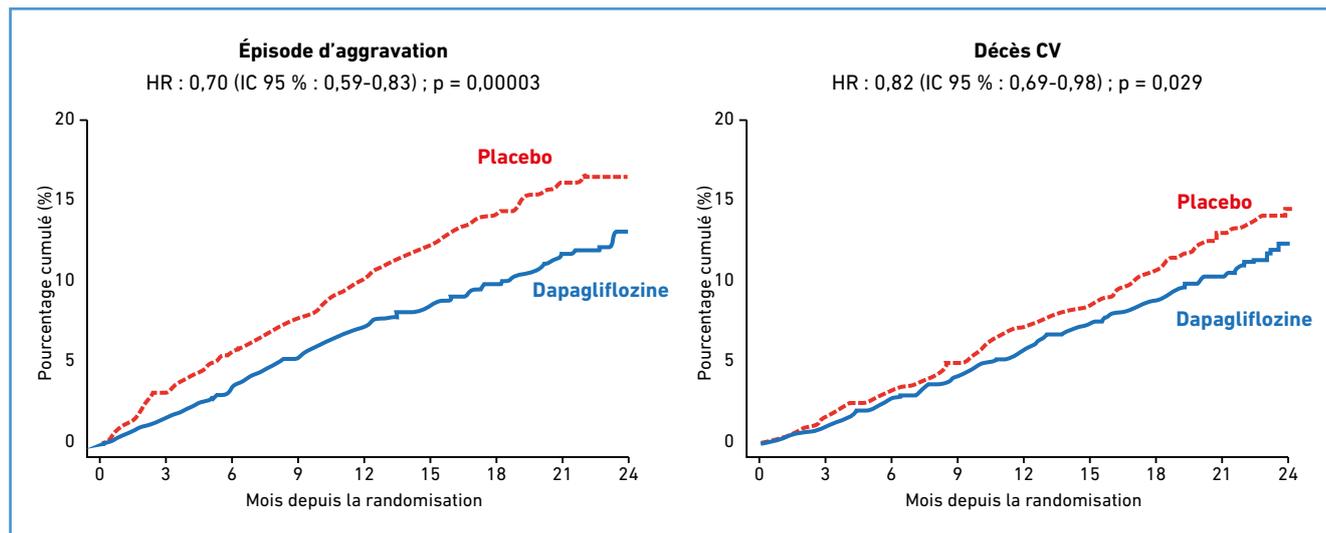


Fig. 6 : Essai DAPA-HF : effets de la dapagliflozine vs placebo sur les hospitalisations ou visites aux urgences pour insuffisance cardiaque et les décès cardiovasculaires (2 co-critères primaires) [30].

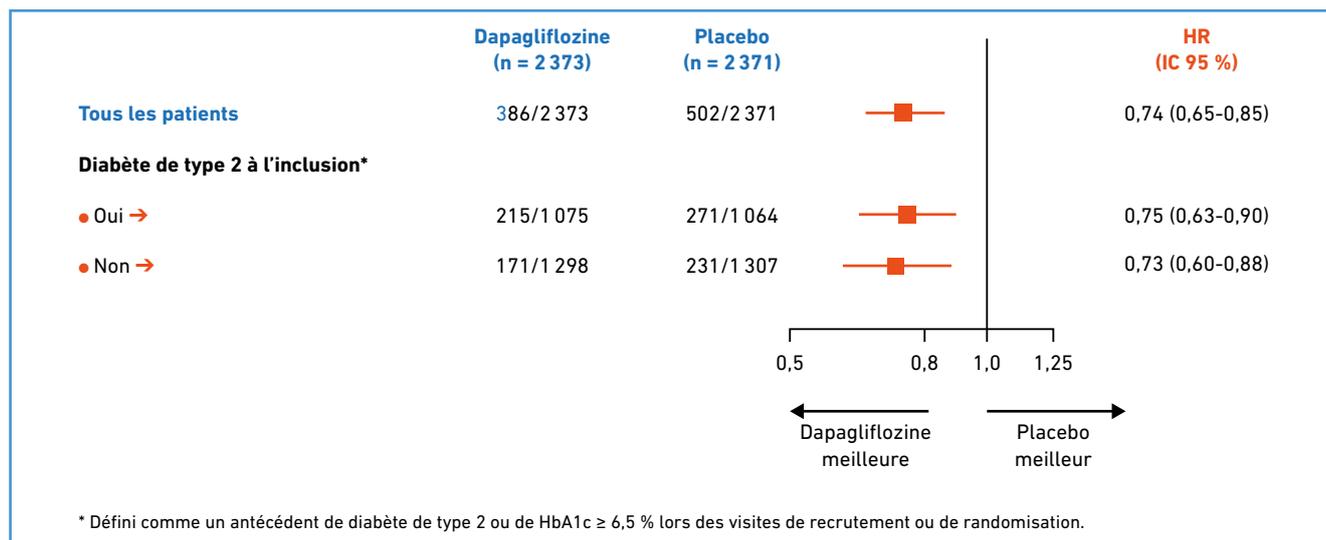


Fig. 7 : Essai DAPA-HF : analyse en sous-groupe du critère primaire selon l'existence ou non d'un diabète [30].

remis en cause au cours des cardiomyopathies dilatées depuis les résultats de l'essai DANISH amenant à la recherche de marqueurs du risque de mort subite. Dans une cohorte australienne de 452 patients présentant une cardiomyopathie dilatée et une indication théorique à une implantation en prévention primaire, ayant eu une IRM myocardique, la présence d'un rehaussement tardif, suggérant l'existence d'une fibrose ventriculaire gauche, permet d'individualiser

un groupe de patients tirant bénéfice du défibrillateur [31]. En effet, alors que le risque de décès n'est pas influencé par l'implantation chez les patients sans fibrose, la mortalité est diminuée de 55 % chez les patients implantés présentant une cicatrice fibreuse (HR: 0,45; IC 95 % : 0,26-0,77; p = 0,003).

Le traitement de l'insuffisance mitrale (IM) secondaire par voie percutanée a fait l'objet de deux études aux résultats appa-

remment contradictoires ayant toutes les deux comparé les effets du MitraClip au traitement médical maximal. Elles confirment le mauvais pronostic des insuffisants cardiaques présentant une fuite mitrale fonctionnelle, 1/4 des patients étant décédés à 1 an. L'étude française MITRA-FR [32], ayant inclus 304 insuffisants cardiaques présentant une FE moyenne de 33 % et une IM secondaire de grade III (1/3) ou IV (2/3), malgré une diminution importante de la

fuite persistant à 1 an chez les survivants, s'est révélée neutre sur son critère primaire, les décès et hospitalisations pour IC à 12 mois. L'essai américain COAPT [33], ayant inclus 614 patients relativement similaires avec une FE moyenne de 31 % mais ayant exclu les patients présentant une dilatation du VG majeure, définie par un diamètre télésystolique ventriculaire gauche > 70 mm, a retrouvé une diminution significative des hospitalisations pour IC à 24 mois (HR: 0,53; IC 95 % : 0,40-0,70), associée à une diminution de la mortalité.

Les différences essentielles entre ces deux études concernent la sévérité de la fuite mitrale et l'importance de la dilatation du VG, avec respectivement dans MITRA-FR et COAPT un SOR de  $31 \pm 10$  et  $40 \pm 15$  mm<sup>2</sup> et un diamètre télédias-tolique de  $68 \pm 8$  et  $62 \pm 7$  mm. Ainsi, un SOR donné n'aurait pas le même impact selon le degré de dilatation du VG avec 3 types d'IM secondaire, non sévères (petite SOR), proportionnelles (petite SOR, VG très dilaté) comme dans MITRA-FR et disproportionnées (grande SOR, VG peu dilaté) comme dans COAPT [34]. La sélection des patients auxquelles peut être proposée cette technique, confiée à une équipe multidisciplinaire médico-chirurgicale, est donc essentielle, l'idéal étant qu'ils présentent une fuite mitrale secondaire sévère (SOR > 30 mm<sup>2</sup>), persistante sous traitement optimal, et un VG encore peu dilaté (< 100/110 mL/m<sup>2</sup>).

Enfin, si une assistance monoventriculaire gauche est nécessaire, elle devra faire appel au HeartMate 3 plutôt qu'au HeartMate 2, au vu des résultats de l'étude MOMENTUM 3 qui retrouve une meilleure survie après un suivi de 2 ans et moins d'effets secondaires [35].

Quant au traitement de l'ICFEp qui est un syndrome protéiforme à la physiopathologie complexe dépendant de l'étiologie dominante, associé à diverses comorbidités dont dépend souvent le pronostic vital, il reste, en sus des diurétiques,

nécessaire au contrôle des symptômes et des signes congestifs, avant tout étiologique, imposant une enquête poussée à la recherche notamment d'une cardiopathie amyloïde dont la prise en charge thérapeutique doit être spécifique, évitant bêtabloquants, vasodilatateurs et digitaliques. L'étude ATTR-ACT [36] a démontré le bénéfice du tafamidis dans le traitement de l'amylose cardiaque à la transthyrétine héréditaire ou sauvage. À la dose de 20 à 80 mg/j, il réduit de 30 % la mortalité toutes causes et de 32 % les hospitalisations de causes cardiovasculaires à 30 mois, son efficacité étant d'autant plus marquée que le traitement est mis en route précocement. Ainsi, les progrès continuent en matière de prise en charge de l'IC laissant espérer une nette diminution des réhospitalisations quelle que soit la valeur de la FE, les inhibiteurs SGLT2 constituant une avancée thérapeutique majeure.

## BIBLIOGRAPHIE

1. GREENE SJ, FONAROW GC, DEVORE AD *et al.* Titration of medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2019;73:2365-2383.
2. BOZKURT B. Reasons for lack of improvement in treatment with evidence-based therapies in heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2019;73:2384-2387.
3. TRIPOSKIADIS F, BUTLER J, ABBODD FM *et al.* The continuous heart failure spectrum: moving beyond an ejection fraction classification. *Eur Heart J*, 2019;40:2155-2163.
4. MARWICK TH. Ejection fraction pros and cons: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*, 2018;72:2360-2379.
5. ADAMO M, GODINO C, GIOVANNI C *et al.* Left ventricular reverse remodeling predicts long-term outcomes in patients with functional mitral regurgitation undergoing MitraClip therapy: results from a multicentre registry. *Eur J Heart Fail*, 2019;21:196-204.
6. HALLIDAY BP, WASSALL R, LOTA AS *et al.* Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet*, 2019;393:61-73.
7. DE BOER RA, NAYOR M, DE FILIPPI CR *et al.* Association of cardiovascular biomarkers with incident heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol*, 2018;3:215-224.
8. PACKER M. Leptin-aldosterone-nephrilysin axis: identification of its distinctive role in the pathogenesis of the three phenotypes of heart failure in people with obesity. *Circulation*, 2018;137:1614-1631.
9. SAVJI N, MEIJERS WC, BARTZ TM *et al.* The association of obesity and cardiometabolic traits with incident HFpEF and HFrEF. *JACC Heart Fail*, 2018;6:701-709.
10. FERNANDES-SILVA MM, SHAH AM, CLAGGETT B. Adiposity, body composition and ventricular-arterial stiffness in the elderly: the atherosclerosis risk in communities study. *Eur J Heart Fail*, 2018;20:1191-1201.
11. PALAKA E, LEONARD S, BUCHANAN-HUGHES A *et al.* Evidence in support of hyperkalaemia management strategies: asystematic literature review. *Int J Clin Pract*, 2018;72:e13052.
12. NUÑEZ J, BAYÉS-GENIS A, ZANNAD F *et al.* Long-term potassium monitoring and dynamics in heart failure and risk of mortality. *Circulation*, 2018;137:1320-1330.
13. ZIAEIAN B, HERNANDEZ AF, DEVORE AD *et al.* Long-term outcomes for heart failure patients with and without diabetes: from the get with the Guidelines-Heart Failure Registry. *Am Heart J*, 2019;211:1-10.
14. RÄDHOLM K, FITGREE G, PERKOVIC V *et al.* Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, 2018;138:458-468.
15. WIVIOTT SD, RAZ I, BONACA MP *et al.* DECLARE-TIMI58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2019;380:347-357.
16. ZELNIKER TA, WQVIOTT SD, RAZ I *et al.* SGLT2 inhibitors for mprimary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: s systemativ review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*, 2019;393:31-39.
17. ARNOLD SV, YAP J, LAM CSP *et al.* Management of patients with diabetes and heart failure with reduced ejection fraction: an international comparison. *Diabetes Obes Metab*, 2019;21:261-266.
18. PACKER M, BUTLER J, FILIPPATOS GS *et al.* Evaluation of the effect of sodium-glu-

## L'année cardiologique

- cose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure and a reduces ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Reduced Trial. *Eur J Heart Fail*, 2019. Doi:10.1002/ehjhf.1536
19. McMURRAY JJV, DEMETS DL, INZUCCHI SE *et al.* A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail*, 2019. Doi:10.1002/ehjhf.1432
  20. McMURRAY JJV, DEMETS DL, INZUCCHI SE *et al.* The Dapagliflozin and prevention of adverse-outcomes in heart failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. *Eur J Heart Fail*, 2019. Doi:10.1002/ehjhf.1548
  21. SOLOMON SD, RIZKALA AR, LEFKOWITZ MP *et al.* Baseline characteristics of patients with heart failure with preserved ejection fraction in the PARAGON-HF trial. *Circ Heart Fail*, 2018;11:e004962.
  22. WACHTER R, SENNI M, BELOHLAVEK J *et al.* Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail*, 2019. Doi:10.1002/ehjhf.1498
  23. VELAZQUEZ EJ, MORROW DA, DEVORE AD *et al.* Angiotensin-Nepriylisin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*, 2019;380:539-548.
  24. MORROW DA, VELAZQUEZ EJ, DEVORE AD *et al.* Clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure randomly assigned to Sacubitril/Valsartan or Enalapril in the PIONEER-HF Trial. *Circulation*, 2019;139:2285-2288.
  25. MORROW DA, VELAZQUEZ EJ, DEVORE AD *et al.* Cardiovascular biomarkers in patients with acute decompensated heart failure randomized to sacubitril-valsartan or enalapril in the PIONEER-HF trial. *Eur Heart J*, 2019. Doi:10.1093/eurheartj/ehz240
  26. KANG DH, PARL SJ, SHIN SH *et al.* Angiotensin receptor neprilysin inhibitor for functional mitral regurgitation. *Circulation*, 2019;139:1354-1365.
  27. WACHTER R, FONSECA AF, BALAS B *et al.* Real-world treatment patterns of sacubitril/valsartan: a longitudinal cohort study in Germany. *Eur Heart J Fail*, 2019;21:588-597.
  28. SEFEROVIC PM, PONIKOWSKI P, ANKER SD *et al.* Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, 2019. Doi 10.1002/ehjhf.1531
  29. SOLOMON SD, McMURRAY JJV, ANAND JG *et al.* for the PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Nepriylisin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2019. Doi:10.1056/NEJMoa1908655
  30. McMURRAY JJV, SOLOMON SD, INZUCCHI SE *et al.* for the DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*, 2019. DOI:10.156/NEJMoa1911303
  31. GUTMAN SJ, COSTELLO BT, PAPAPOSTOLOS *et al.* Reduction in mortality from implantable cardioverter-defibrillators in non-ischaemic cardiomyopathy patients is dependent on the presence of left ventricular scar. *Eur Heart J*, 2019;40:541-550.
  32. OBADIA JF, MESSIKA-ZEITOUN D, LEURENT G *et al.* MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med*, 2018;379:2297-2306.
  33. STONE GW, LINDENFELD JA, ABRAHAM WT *et al.* for the COAPT Investigators. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med*, 2018;379:2307-2318.
  34. GRAYBURN PA, SANNINO A, PACKER M. Proportionate and disproportionate functional mitral regurgitation: a new conceptual framework that reconciles the results of the MITRA-FR and COAPT Trials. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019;12:353-362.
  35. MEHRA MR, GOLDSTEIN DJ, URIEL N *et al.* MOMENTUM 3 Investigators. Two-year outcomes with magnetically levitated cardiac pump in heart failure. *N Engl J Med*, 2018;378:1386-1395.
  36. MAURER MS, SCHWARTZ JH, GUNDAPANENI B *et al.* ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 2018;379:1007-1016.

---

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

## L'année cardiologique

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



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

L'année écoulée a été riche en communications dans le domaine du syndrome coronarien aigu (SCA), principalement lors du (très réussi) congrès de l'ESC à Paris. La confirmation du bénéfice de la revascularisation complète dans l'infarctus du myocarde (qui peut être réalisée en 2 temps), le recours systématique à la coronarographie pour les patients en arrêt cardiaque remis en question en l'absence de sus-décalage, beaucoup de nouvelles données sur les antiplaquettaires et leur association avec les anticoagulants, des stratégies diagnostiques du SCA de plus en plus courtes, des stratégies de baisse de LDL de plus en plus efficaces...

Bonne lecture !

### ■ Infarctus du myocarde

#### 1. La revascularisation complète (immédiate ou programmée) doit être la règle

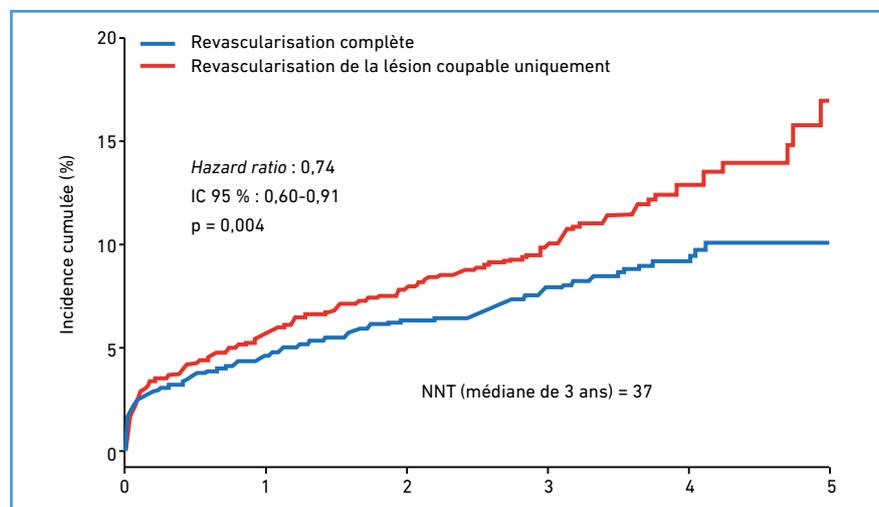
Environ 3/4 des patients pris en charge par angioplastie primaire en phase aiguë d'infarctus ont des lésions multitrunculaires. L'intérêt de l'angioplastie des lésions coronaires non coupables a déjà été largement étudié (PRAMI, CVLPRIT, DANAMI-3-PRIMULTI, COMPARE-ACUTE). La stratégie de revascularisation complète a démontré un bénéfice essentiellement lié à une réduction du nombre de nouvelles revascularisations, ces études manquant de puissance pour évaluer les critères cliniques durs. Une méta-analyse poolant les données des 4 études suggère un bénéfice sur la mortalité et l'infarctus.

L'étude COMPLETE permet de conclure avec la puissance nécessaire : elle a randomisé plus de 4 000 patients multitrunculaires ayant bénéficié d'une angioplastie primaire avec succès entre une stratégie de revascularisation complète vs limitée à la lésion coupable [1]. Dans le groupe revascularisation complète, l'angioplastie des lésions coronaires non coupables était effectuée dans un second temps durant la même hospitalisation (en moyenne 24 h après l'angioplastie primaire) ou lors d'une seconde hospitalisation (en moyenne 23 jours après l'angioplastie primaire).

L'âge moyen de la population était de 62 ans, la majorité des infarctus étaient pris en charge dans les 12 premières heures (75 %). On note 3 % de patients ayant bénéficié d'une thrombolyse pré-hospitalière et 4 % de patients pris en charge par angioplastie de sauvetage

pour échec de thrombolyse. Le taux de revascularisation complète était très élevé (90,1 %) dans le bras à l'étude.

Après un suivi médian de 3 ans, on observe une réduction significative de 26 % et 49 % des deux critères primaires de jugement décès CV/infarctus, décès/infarctus/nouvelle revascularisation, soit un nombre de patients à traiter de 37 et 13, respectivement, pour éviter un événement (fig. 1). Le bénéfice est essentiellement lié à une réduction de 32 % des infarctus et de 82 % de nouvelles



**Fig. 1 :** Résultats à 5 ans de l'étude COMPLETE: critère de jugement primaire (décès CV et infarctus). NNT: nombre de patients à traiter.

# L'année cardiologique

revascularisations. Il est intéressant de noter que cette différence d'événement est observée quel que soit le délai de réalisation de l'angioplastie des lésions non coupables (lors de l'hospitalisation initiale ou après la sortie de l'hôpital). Par ailleurs, le bénéfice était particulièrement marqué lorsque les lésions non coupables étaient sévères (> 80 %).

## 2. Le bénéfice de l'angioplastie primaire comparé à la thrombolyse confirmé à long terme

L'étude DANAMI-2 est la plus large étude randomisée ayant démontré le bénéfice d'un transfert vers un centre d'angioplastie primaire comparé à la thrombolyse pour l'infarctus du myocarde. Le suivi à 16 ans a été présenté à l'ESC [2]. Plus de 1 500 patients, âgés en moyenne de 63 ans avec 3/4 d'hommes ont été inclus. À 16 ans, 60 % des patients ont présenté un MACE (décès, réinfarctus, AVC), 51 % sont décédés. Le bénéfice de l'angioplastie primaire persiste à 16 ans avec une réduction absolue de 3,6 % des MACE (HR : 0,86 [0,76-0,98]), de 5,5 % des infarctus, de 4,4 % de la mortalité cardiaque en faveur de l'angioplastie (fig. 2).

narographie immédiate vs différée [3]. L'âge moyen de la population était de 65 ans. Dans 80 % des cas, l'arrêt s'est produit devant témoin, expliquant des délais de prise en charge courts (*no-flow* 2 minutes, *slow-flow* 15 minutes). Dans le groupe différé, la coronarographie était réalisée dans 65 % des cas, en moyenne 5 jours après la randomisation. Il est important de noter qu'elle a dû être réalisée en urgence pour 22 % des patients suite à une détérioration de l'état clinique. Quel que soit le bras de

randomisation, une atteinte coronaire significative était retrouvée dans 2/3 des cas, avec une occlusion chronique dans 35 % des cas. Une lésion instable ou une occlusion coronaire aiguë était retrouvée dans seulement 15 % et 5 % des cas, respectivement. Les patients ont bénéficié d'une revascularisation dans 35-40 % des cas (dont environ 7 % de pontage).

À 90 jours, les taux de survie sont comparables (64,5 % vs 67,2 % ; p = 0,51) (fig. 3). La stratégie immédiate est asso-

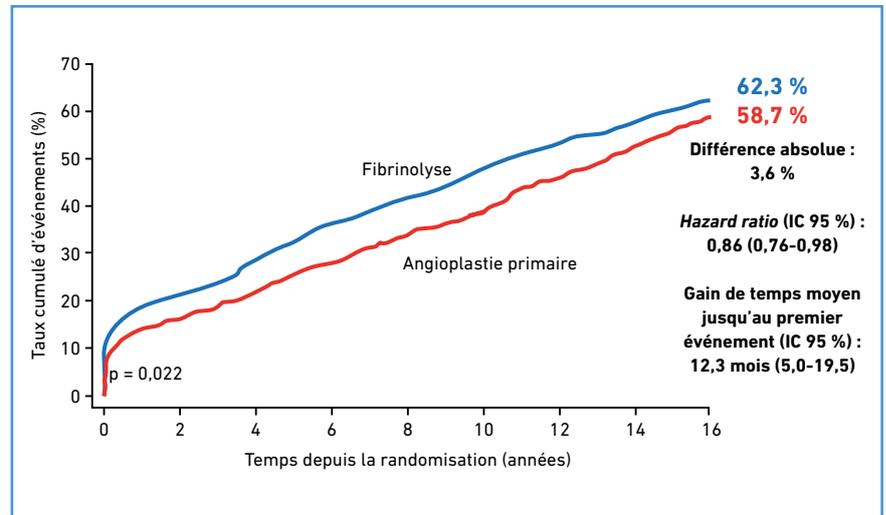


Fig. 2 : Résultats à 16 ans de l'étude DANAMI-2 : MACE.

## Arrêt cardiaque préhospitalier

### La coronarographie systématique en urgence remise en question en l'absence de sus-décalage du segment ST sur l'ECG

La maladie coronaire est la première cause d'arrêt cardiaque, elle est confirmée chez environ 70 % des patients pris en charge pour un arrêt cardiaque extrahospitalier. Si le recours à la coronarographie en urgence ne se discute pas en cas de sus-décalage du segment ST à l'ECG, en l'absence de sus-décalage le bien-fondé de cette recommandation reste très débattu et peu étudié.

L'étude COACT a randomisé 552 patients présentant un arrêt cardiaque récupéré (TV ou FV) entre une stratégie de coro-

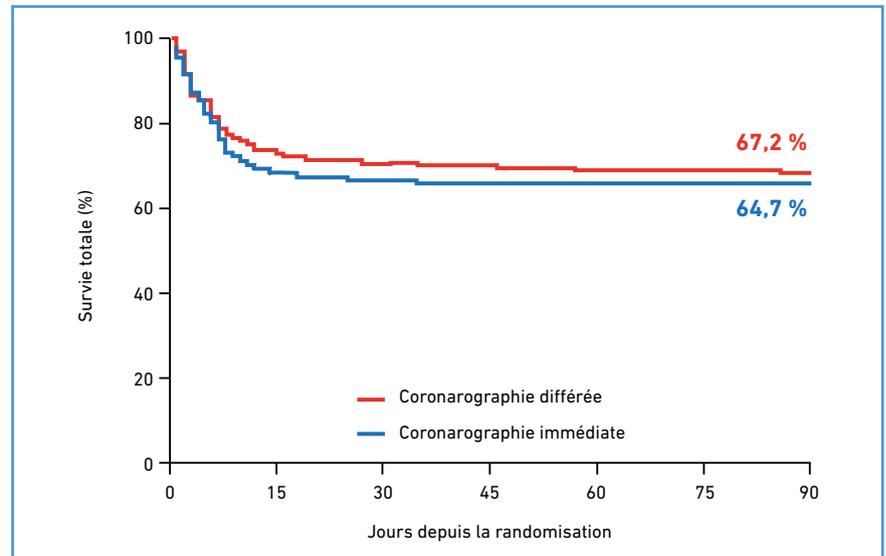


Fig. 3 : Résultats à 90 jours de l'étude COACT : mortalité.

Brilique 90 mg, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athérotrombotiques chez les patients adultes ayant un **syndrome coronaire aigu (SCA)**

**BRILIQUE™**  
ticagrelor 90 mg



APRÈS UN SCA,  
LA SUPÉRIORITÉ DE  
BRILIQUE  
VS CLOPIDOGREL  
SUR LA RÉDUCTION  
DES ÉVÉNEMENTS  
CARDIOVASCULAIRES\*(1)

PEUT FAIRE  
LA DIFFÉRENCE

\* Dans l'étude PLATO (PLATElet Inhibition and Patient Outcomes), une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, ayant inclus 18 624 patients ayant un syndrome coronaire aigu, en co-administration quotidienne d'AAS, BRILIQUE™ 90mg s'est montré supérieur au clopidogrel quant à la prévention du critère composite principal de décès cardiovasculaire (CV), d'infarctus du myocarde (IdM) ou d'accident vasculaire cérébral (AVC). Les résultats à un an sont de 9,8% pour BRILIQUE™ versus 11,7% pour le clopidogrel (réduction du risque relatif de 16%).<sup>(1)</sup> Dans l'étude PLATO, la fréquence de survenue des saignements « Total Majeurs » n'était pas différente entre BRILIQUE™ (11,6%) et le clopidogrel (11,2%). Il est survenu plus de saignements majeurs et mineurs sous BRILIQUE™ (16,1%) que sous clopidogrel (14,6%). Il y a eu peu de saignements fatals : 20 (0,2%) pour BRILIQUE™ et 23 (0,3%) sous clopidogrel. L'utilisation de BRILIQUE™ chez les patients ayant un risque hémorragique accru connu doit être évaluée au vu du rapport entre ce risque et les bénéfices en termes de prévention d'événements athérotrombotiques.<sup>(1)</sup>

- Effets indésirables très fréquents<sup>(1)</sup> (≥ 1/10) : Saignements dus à des troubles hématologiques, hyperuricémie, dyspnée.
- Effets indésirables fréquents<sup>(1)</sup> (≥ 1/100 à < 1/10) : Goutte/arthritis goutteuse, sensation vertigineuse, syncope, céphalée, vertige, hypotension, saignement de l'appareil respiratoire, hémorragie gastro-intestinale, diarrhée, nausée, dyspepsie, constipation, saignement sous-cutané ou dermique, rash, prurit, saignement des voies urinaires, créatinine sanguine augmentée, hémorragies post-intervention, saignement traumatique.

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr)

- **Brilique 90mg, comprimés pelliculés** : Liste I. Prix 70,61 euros. Remboursement Sécurité Sociale à 65 %.

<sup>(1)</sup> Résumé des Caractéristiques du Produit BRILIQUE™.

Pour plus d'informations, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit BRILIQUE™.

Les mentions légales sont disponibles à l'adresse suivante : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

## L'année cardiologique

ciée à un début de protocole de refroidissement retardé d'environ 1 heure. Les dommages myocardiques estimés par les aires sous la courbe de CK, CK-MB, troponine sont comparables entre les deux groupes. Cette étude va certainement impacter les nouvelles recommandations ESC sur le SCA sans sus-décalage du segment ST prévue en 2020.

### ■ Antiplaquettaires dans le SCA

#### 1. Quel inhibiteur des récepteurs P2Y<sub>12</sub> dans le SCA ?

L'étude ISAR-REACT 5 redistribue les cartes dans le SCA [4]. Les *guidelines* ESC sur l'infarctus avec sus-décalage (STEMI) et le SCA sans sus-décalage du segment ST (NSTEMI) donnent une recommandation de classe I pour l'utilisation des inhibiteurs puissants des récepteurs P2Y<sub>12</sub> (prasugrel ou ticagrelor). Pour le traitement de l'infarctus, les deux molécules peuvent être utilisées sans distinction avant l'angioplastie. Pour le SCA sans sus-décalage, le prasugrel est recommandé uniquement une fois l'anatomie coronaire connue, alors qu'un prétraitement par ticagrelor est recommandé (classe IIa).

L'étude ISAR-REACT 5 a randomisé plus de 4 000 patients (prasugrel vs ticagrelor). La randomisation était stratifiée en fonction du mode de présentation : en cas de SCA, le prasugrel était donné sur table après réalisation de la coronarographie diagnostique, alors que le ticagrelor était administré en préhospitalier. L'âge moyen de la population était de 64 ans, 40 % étaient pris en charge pour un STEMI, 46 % pour un NSTEMI et 10 % pour un angor instable. 84 % des patients ont été traités par angioplastie coronaire préférentiellement par voie fémorale (62 %) pour une atteinte majoritairement pluritrunculaire (60 %), avec 90 % de stents actifs.

À 1 an, le critère de jugement primaire associant mortalité/infarctus/

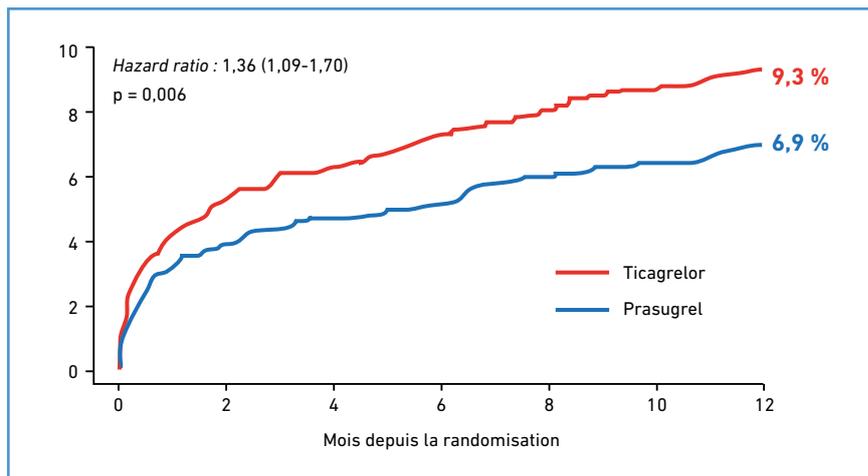


Fig. 4 : Résultats à 1 an de l'étude ISAR-REACT 5 : décès, infarctus, AVC.

AVC est significativement réduit dans le groupe prasugrel (HR : 1,36 ; 1,09-1,70 ; p = 0,006), et ce sans surrisque hémorragique (HR : 1,12 ; 0,83-1,51 ; p = 0,46) (fig. 4). La différence sur le critère primaire est liée à une différence d'incidence d'infarctus du myocarde (HR : 1,63 ; 1,18-2,25). Elle est constante quelle que soit la présentation clinique initiale (infarctus, SCA ou angor instable). Les résultats de cette étude académique sont en faveur du prasugrel et ne valident pas le prétraitement par ticagrelor dans le SCA. Ils devraient être pris en compte dans les nouvelles recommandations à venir.

Il existe des limites à cette étude (système de randomisation non optimal, étude en ouvert, suivi téléphonique) et on peut s'étonner du calcul de puissance (il a fallu 15 000 patients pour démontrer un bénéfice des inhibiteurs puissants des P2Y<sub>12</sub> sur le clopidogrel dans les études TRITON et PLATO).

#### 2. Quel inhibiteur des récepteurs P2Y<sub>12</sub> dans le SCA pour les patients âgés ?

L'étude POPular AGE présentée à l'ESC a comparé le clopidogrel aux inhibiteurs puissants des récepteurs P2Y<sub>12</sub> chez les patients âgés ≥ 70 ans, présentant un SCA sans élévation du segment ST [5]. Le risque hémorragique est augmenté avec

le prasugrel ou le ticagrelor et est également corrélé à l'âge. Or, les patients âgés sont peu représentés dans les études randomisées (13 % et 15 % de patients âgés ≥ 75 % dans les études TRITON-TIMI 38 et PLATO, respectivement).

L'hypothèse de l'étude était qu'en comparaison des inhibiteurs puissants du P2Y<sub>12</sub>, le clopidogrel est supérieur pour la réduction du risque hémorragique et non inférieur sur le bénéfice clinique net chez les patients âgés ≥ 70 ans pris en charge pour un SCA. La randomisation était effectuée dans les 72 heures après l'admission. Les critères de jugement principaux étaient les suivants :

- les hémorragies majeures et mineures selon la définition de PLATO ;
- le bénéfice clinique net associant décès, infarctus, AVC et hémorragies.

Parmi les 1 000 patients inclus, l'âge moyen de la population était de 77 ans et les antécédents cardiovasculaires étaient nombreux : 1/4 des patients avaient un antécédent d'infarctus, environ 20 % d'angioplastie et 17 % de pontage. Lors de l'hospitalisation, près de la moitié des patients a bénéficié d'une angioplastie coronaire et 16 % d'un pontage. Près d'un patient sur 5 était traité par un anticoagulant oral direct (AOD). L'observance du traitement était meilleure avec le clopidogrel (76 % vs 54 %).

La raison principale de l'arrêt des antiplaquetaires était la survenue d'une hémorragie.

À 1 an, le clopidogrel réduit de 26 % le taux d'hémorragie (HR : 0,74 ; 0,56-0,97 ;  $p = 0,03$ ), avec une réduction de moitié des hémorragies majeures PLATO (4,4 % vs 8,0 % ;  $p = 0,02$ ) et aucune hémorragie fatale. Le clopidogrel est également non inférieur sur le bénéfice clinique net (27,3 % vs 30,7 % ;  $p = 0,06$ ). Cette étude reste cependant sous-taillée pour évaluer le risque ischémique. Les auteurs concluent que le clopidogrel est l'inhibiteur des P2Y<sub>12</sub> de référence dans le SCA chez les patients âgés.

### 3. Traitement antiplaquettaire personnalisé guidé par la génétique dans le SCA

Il s'agit d'une étude positive sur le traitement antithrombotique personnalisé guidé par le génotype en phase aiguë d'infarctus avec la communication des résultats de l'étude POPular Genetics [6].

Les *guidelines* européennes recommandent l'utilisation des inhibiteurs puissants du P2Y<sub>12</sub> lors de l'angioplastie primaire. Ceux-ci sont associés à un risque hémorragique plus élevé. Le clopidogrel est une prodrogue transformée en métabolite actif *via* le cytochrome P450 au niveau hépatique. Environ 30 % de la population caucasienne a une réponse inadaptée au clopidogrel (*CYP2C19* \*2 et \*3). Pour les patients ne présentant pas cette perte de fonction enzymatique (*CYP2C19* \*1/\*1), le clopidogrel a démontré une efficacité similaire à celle des inhibiteurs puissants du P2Y<sub>12</sub>.

Plus de 2 700 patients ont été inclus en ouvert dans 10 centres européens. Dans le groupe "génotypé", les patients bénéficiaient d'un génotypage par simple recueil de salive et étaient traités en fonction du génotype : ticagrelor ou prasugrel en cas de réponse inadaptée (*CYP2C19* \*2 et \*3 ; 39,1 %), ou clopidogrel (*CYP2C19* \*1/\*1 ; 60,1 %) (fig. 5). Dans le groupe standard,

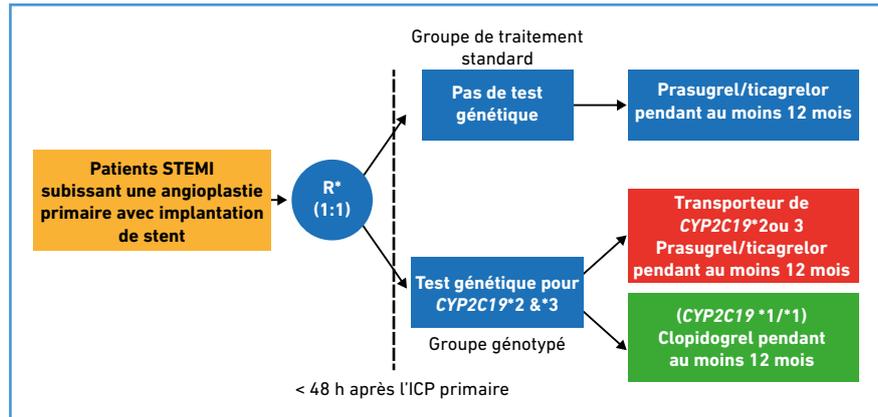


Fig. 5 : Design de l'étude POPular Genetics. ICP : intervention coronarienne primaire.

le ticagrelor ou le prasugrel étaient utilisés. L'âge moyen de la population était de 61 ans avec 12 % de diabétiques.

Le bénéfice clinique net (critère de jugement primaire) associant mortalité, infarctus, AVC, thrombose de stent et hémorragie majeure (PLATO) était de 5,1 % vs 5,9 %, dans les groupes "génotypé" vs standard, atteignant le critère de non-infériorité ( $p$  non inf. = 0,0002). Le taux d'hémorragie était significativement diminué dans le groupe "génotypé" (9,8 % vs 12,5 % ;  $p = 0,04$ ), essentiellement du fait d'une réduction des hémorragies mineures (HR : 0,72 ; 0,55-0,94) sans différence sur les hémorragies majeures (HR : 0,97 ; 0,58-1,63). Les événements ischémiques étaient également comparables dans les deux groupes (HR : 0,83 ; 0,53-1,31). En conclusion, le génotype est simple d'utilisation, il conduit à traiter 2/3 des patients avec du clopidogrel et permet de réduire les complications hémorragiques sans excès d'événements ischémiques.

### Patients sous anticoagulant nécessitant une angioplastie

#### 1. Une stratégie antithrombotique de plus en plus claire

Environ 5 à 7 % des patients coronariens nécessitant une angioplastie coronaire sont en fibrillation atriale (FA) et environ 15 % des patients en FA vont

nécessiter une angioplastie coronaire. Après PIONEER-AF (rivaroxaban) et RE-DUAL PCI (dabigatran), deux nouvelles études ont comparé cette année un traitement antithrombotique double (DAT) à la trithérapie antithrombotique (TAT) chez les patients en FA et nécessitant une angioplastie coronaire : l'étude AUGUSTUS (apixaban) présentée au congrès de l'ACC et l'étude ENTRUST-AF (edoxaban) à celui de l'ESC.

>>> L'étude AUGUSTUS est l'étude avec le plus grand nombre de patients inclus et la méthodologie la plus intéressante [7]. En effet, les 4 600 patients en FA pris en charge pour un SCA et/ou une angioplastie coronaire ont bénéficié d'une double randomisation pour leur traitement antithrombotique :

- apixaban vs AVK (en ouvert) ;
- aspirine vs placebo (en aveugle) associée à un inhibiteur des récepteurs P2Y<sub>12</sub>.

L'âge moyen de la population était de 70 ans, 61 % avaient un SCA, 49 % une angioplastie élective, le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc moyen était de 4 et le score HAS-BLED de 3. Dans le groupe apixaban, la majorité (90 %) des patients ont été traités avec la dose de 5 mg x 2/j. Dans le groupe AVK, le pourcentage de temps à l'objectif thérapeutique moyen était de 59 %. À 6 mois, le critère de jugement primaire – associant hémorragie majeure ou cliniquement pertinente (classification ISTH) – était significativement :

## L'année cardiologique

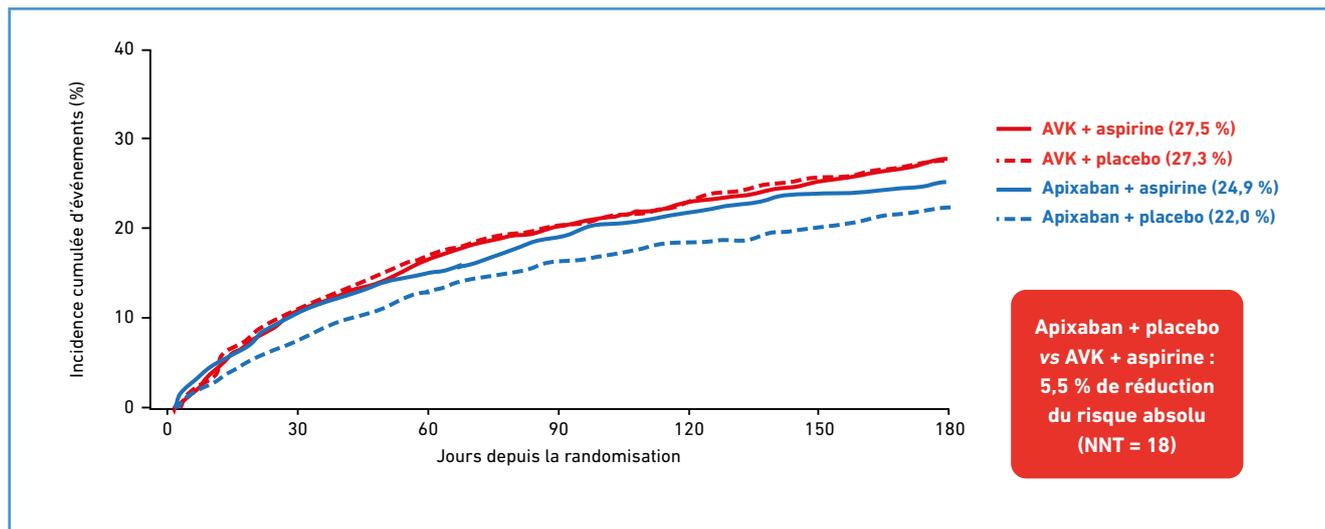


Fig. 6 : Résultats à 6 mois de l'étude AUGUSTUS : décès et hospitalisation.

–réduit dans le groupe apixaban vs AVK (HR: 0,69; 0,58-0,81;  $p < 0,001$ );  
 – augmenté dans le groupe aspirine vs placebo (HR: 1,89; 1,59-2,24;  $p < 0,001$ ) (fig. 6).

Ce qui fait un nombre de patients à traiter (NNT) pour éviter un événement hémorragique égal à 24 pour l'apixaban (vs AVK) et à 14 pour le placebo (vs aspirine). Le pourcentage d'événement hémorragique à 6 mois des patients sous AVK + DAPT était de 18,7 %, alors qu'il n'était que de 7,3 % pour ceux sous apixaban + clopidogrel. On observe également un bénéfice avec l'apixaban sur le critère de jugement secondaire – associant décès et hospitalisation – vs AVK (HR 0,83 [0,74-0,93];  $p = 0,002$ ) avec un NNT égal à 26. Les taux d'événements restent comparables dans les groupes aspirine et placebo (HR: 1,08; 0,96-1,21). Le second critère secondaire associant mortalité et événements ischémiques ne montre pas de différence significative pour les deux comparaisons.

L'association apixaban + clopidogrel réduit donc le risque de complication hémorragique après un SCA et/ou une angioplastie chez les patients en FA. Cependant, l'étude ne permet pas de conclure sur les événements ischémiques

par manque de puissance. Et l'absence d'aspirine est associée à un surplus (numérique) d'événements ischémiques.

Un détail important du *design* de cette étude est le délai moyen entre l'événement et la randomisation qui est de 6,6 jours. Il est vraisemblable que, lors de cette période, la plupart des patients étaient traités par une trithérapie, avec donc une prévention optimale de la thrombose de stent précoce.

>>> Plus classique dans son *design*, l'étude ENTRUST-AF PCI a randomisé dans les 5 jours suivant l'angioplastie coronaire 1 500 patients entre une stratégie de DAT (edoxaban et inhibiteur P2Y<sub>12</sub>) vs TAT (AVK et DAPT) [8]. L'âge moyen de la population était de 70 ans, il s'agissait de SCA dans 52 % des cas, le CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc moyen était de 4, le HAS-BLED de 3. Dans le groupe edoxaban, 20 % ont bénéficié de l'ajustement de dose (30 mg/j). Dans le groupe AVK, le pourcentage de temps à l'objectif thérapeutique moyen était de 63 %.

À 1 an, le critère de jugement primaire – associant hémorragie majeure ou cliniquement pertinente (classification

ISTH) – était réduit dans le groupe edoxaban vs AVK (HR: 0,83; 0,65-1,05;  $p = 0,001$  pour la non-infériorité) sans toutefois atteindre le critère de supériorité ( $p = 0,115$ ). Aucune différence n'était observée sur les événements ischémiques.

La DAT apparaît plus sûre que la TAT et les AOD plus sûrs que les AVK pour la prévention des complications hémorragiques. Si on se réfère au *design* des 4 études, l'antiplaquettaire de choix pour la DAT est de fait le clopidogrel.

Une méta-analyse des 4 études sur données non individuelles confirme le bénéfice net sur les hémorragies (HR: 0,62). Cependant, une tendance vers plus de complications ischémiques telles que les thromboses de stent (HR: 1,5) semble se dessiner (fig. 7). Ces études n'ayant pas la puissance nécessaire pour évaluer les événements ischémiques rares tels que la thrombose de stent, la question de la sécurité de la DAT reste posée. Un délai initial de quelques jours de trithérapie semble raisonnable avant d'interrompre l'aspirine. La réalisation d'une méta-analyse des 4 études sur données individuelles permettra certainement de répondre plus précisément à cette question.

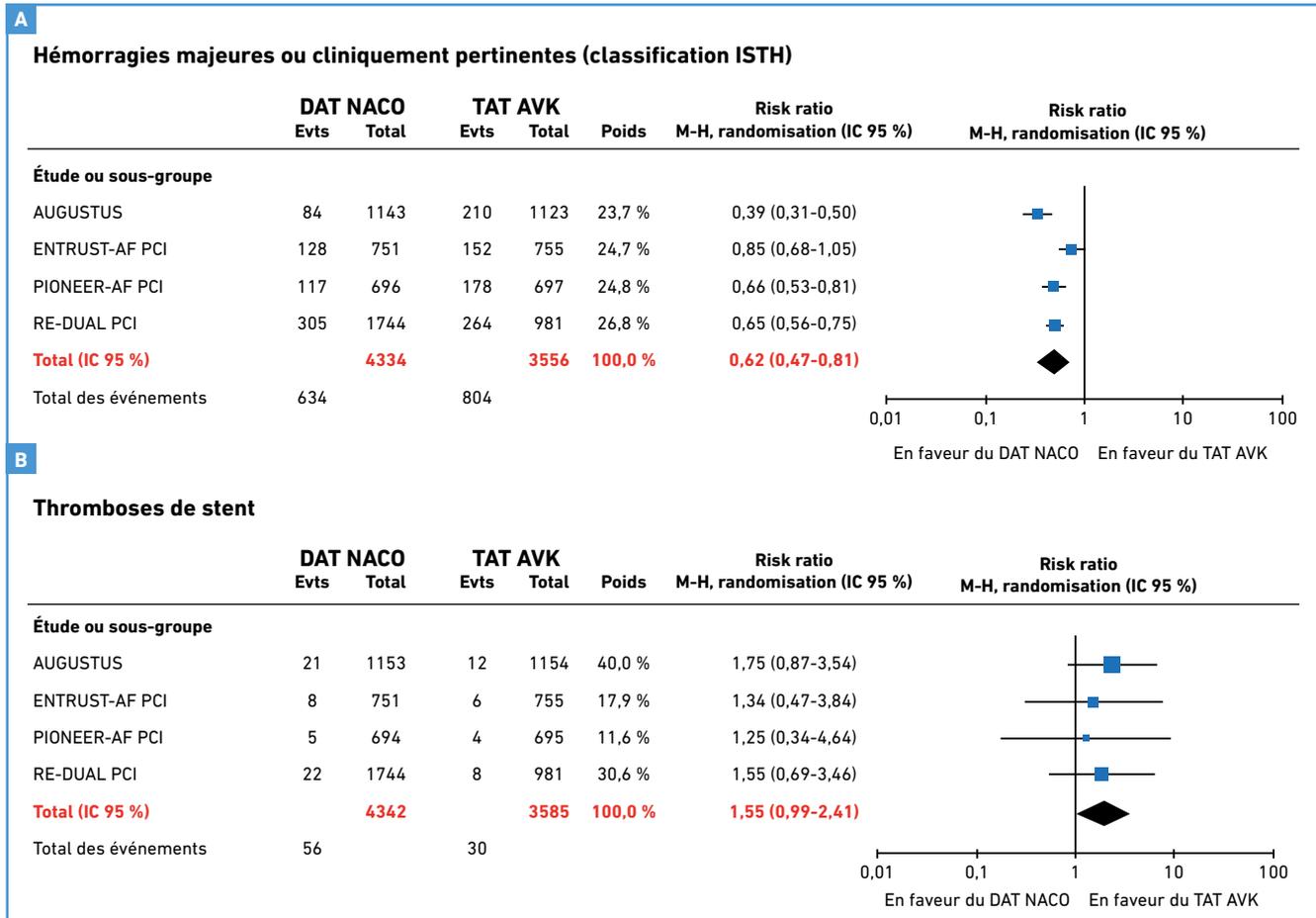


Fig. 7 : Méta-analyse des études AUGUSTUS, ENTRUST-AF PCI, PIONEER-AF, RE-DUAL PCI, PCI. A : hémorragies majeures et cliniquement significatives ; B : thrombose de stent.

## 2. Quel traitement antithrombotique à distance de l'angioplastie coronaire ?

Chez le patient coronarien stable à distance de la revascularisation (après 1 an), les sociétés savantes recommandent une monothérapie par anticoagulant oral et donc l'arrêt des antiplaquettaires. Peu de données sont disponibles dans la littérature pour étayer cette recommandation. La première étude randomisée OAC ALONE présentée au congrès du TCT n'est pas conclusive. Elle a utilisé majoritairement des AVK (75 %) et privilégié l'aspirine (85 %) dans le groupe DAT. La monothérapie anticoagulante n'atteint pas la non-infériorité comparée à la DAT. Mais cette étude manque de puissance du fait d'un retard à l'inclusion qui a conduit à l'arrêt de l'étude

après recrutement de seulement 1/3 des patients initialement prévus.

L'étude multicentrique AFIRE, présentée au congrès de l'ESC, a évalué en ouvert chez 2 200 patients coronariens stables en FA l'intérêt d'une monothérapie par rivaroxaban vs DAT (associant rivaroxaban et un antiplaquettaire) [9]. Le critère primaire d'efficacité associait AVC, embolie systémique, infarctus du myocarde, angor instable nécessitant une revascularisation et mortalité. Le critère primaire de sécurité était les hémorragies majeures selon la classification ISTH.

L'âge moyen de la population était de 74 ans, 70 % des patients avaient un antécédent d'angioplastie, 11 % un antécédent de pontage. Le CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

moyen était de 4, le HAS-BLED à 2. Dans le groupe DAT, l'antiplaquettaire était de l'aspirine dans 70 % des cas. Il faut préciser que les posologies de rivaroxaban étaient différentes de celles utilisées en Occident (10 et 15 mg), mais paraissent applicables à nos pratiques sur des données de pharmacocinétique. L'étude a été arrêtée prématurément pour excès de mortalité dans le groupe DAT.

La monothérapie par rivaroxaban était non inférieure (et supérieure sur une analyse non pré-spécifiée) sur le critère d'efficacité (HR : 0,72 ; 0,55-0,95 ; p < 0,001 pour la non-infériorité) et supérieure sur le critère de sécurité (HR : 0,59 ; 0,39-0,89 ; p = 0,01) (fig. 8). Le taux de mortalité était inférieur dans le groupe monothérapie (1,85 % vs 3,37 %).

## L'année cardiologique

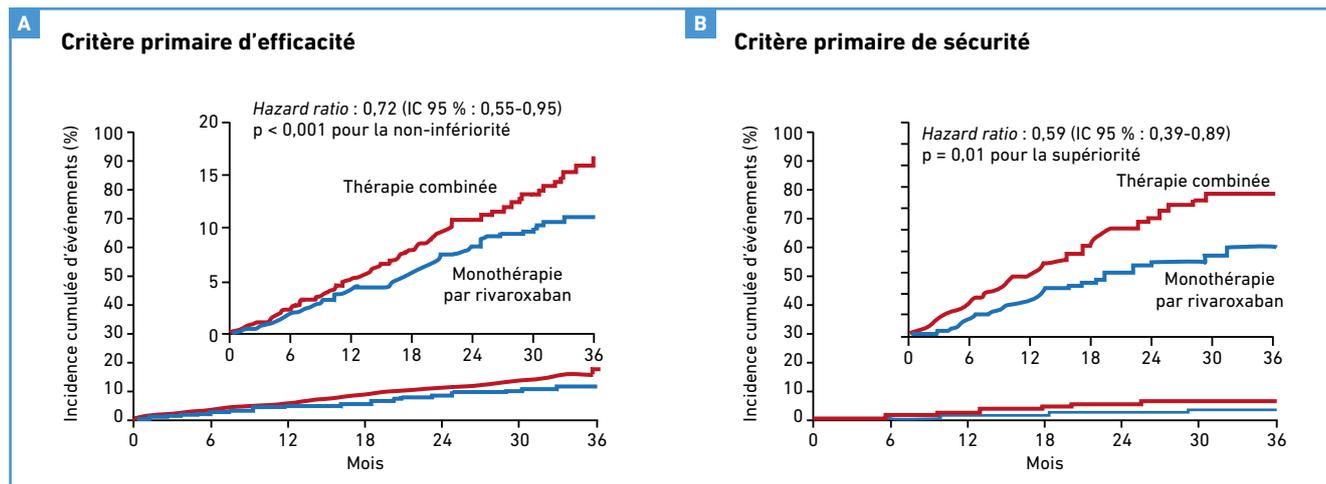


Fig. 8 : Résultats à 36 mois de l'étude AFIRE. A : critère d'efficacité ; B : critère de sécurité.

### Diagnostic du SCA

#### Algorithme de stratégie diagnostique du SCA (troponine ultrasensible)

À l'heure de la saturation des services d'urgence, deux travaux présentés au congrès de l'ESC ont porté sur les stratégies diagnostiques efficaces et rapides d'élimination du diagnostic de SCA.

Dans l'étude High-STEACS, une troponine ultrasensible (us)  $< 5$  ng/L permettait d'identifier 2/3 de la population comme étant à bas risque en éliminant un infarctus ou le décès à 30 jours avec une valeur prédictive négative de 99,6 % sur un seul prélèvement. L'étude HISTORIC a comparé 2 stratégies :

- une stratégie rapide utilisant le seuil de troponine us  $< 5$  ng/L sur un prélèvement unique (un second prélèvement était réalisé à 3 heures pour les patients se présentant rapidement, c'est-à-dire moins de 2 heures après le début des symptômes) [10] ;
- la stratégie classique utilisait le seuil du 99<sup>e</sup> percentile avec des mesures répétées à 6 h-12 h, en cas de présentation moins de 6 heures après le début des symptômes.

Plus de 31 000 patients consécutifs se présentant pour suspicion de SCA

dans 10 centres écossais ont participé à l'étude. L'étude se déroulait en 3 phases chronologiques :

- validation (stratégie classique pour tous) ;
- randomisation (stratégie classique vs rapide) ;
- mise en œuvre (stratégie rapide pour tous).

Le critère de jugement principal d'efficacité était le temps passé à l'hôpital. Le critère de jugement de sécurité était le taux d'infarctus et décès cardiaque à 30 jours. L'âge moyen de la population était de 59 ans, avec 45 % de femmes. Près de 1/4 des patients étaient coronariens connus, 13 % avaient des anomalies de la repolarisation sur l'ECG. Un patient sur 5 se présentait précocement ( $< 2$  h).

La stratégie rapide a permis une réduction de la durée d'hospitalisation de 3,3 heures (6,8 h vs 10,1 h ;  $p < 0,0001$ ) et une augmentation du nombre de patients libérés des urgences de 57 % (74 % vs 53 % ;  $p < 0,001$ ) (fig. 9). L'étude n'a pas pu démontrer une non-infériorité de la stratégie rapide sur le critère de sécurité (infarctus et mortalité CV) à 30 jours (0,3 % vs 0,4 %). Cependant, à 1 an il n'y a aucune évidence pour un excès d'événements avec la stratégie rapide, au contraire (1,8 % vs 2,7 %).

Des résultats intéressants, à pondérer cependant car il s'agit d'une expérience nationale avec un type d'essai (ARCHITECT STAT, Abbott Diagnostics), la stratégie de comparaison n'est pas celle recommandée par l'ESC où les délais de répétition des mesures sont beaucoup plus courts. Enfin, quelle que soit la stratégie utilisée, les taux d'événements après la sortie de l'hôpital restent préoccupants (mortalité toutes causes 5 %, nouveau passage aux urgences 39 %) et nous rappellent que d'autres diagnostics cardiovasculaires doivent être écartés !

L'étude australienne RAPID-TNT a comparé une stratégie de dépistage rapide (algorithme 0 h/1 h) à une stratégie classique (algorithme 0 h/3 h) [11]. La valeur de troponine us était masquée dans la stratégie classique lorsqu'elle était  $\leq 29$  ng/L. L'objectif était de prouver la non-infériorité de la stratégie rapide sur la survie de l'infarctus et du décès à 30 jours.

Plus de 3 300 patients, âgés en moyenne de 59 ans, dont 49 % de femmes et 28 % de coronariens, ont été randomisés pour une des deux stratégies. Dans 43 % des cas, les symptômes avaient débuté moins de 3 heures avant l'arrivée aux urgences. Parmi les patients

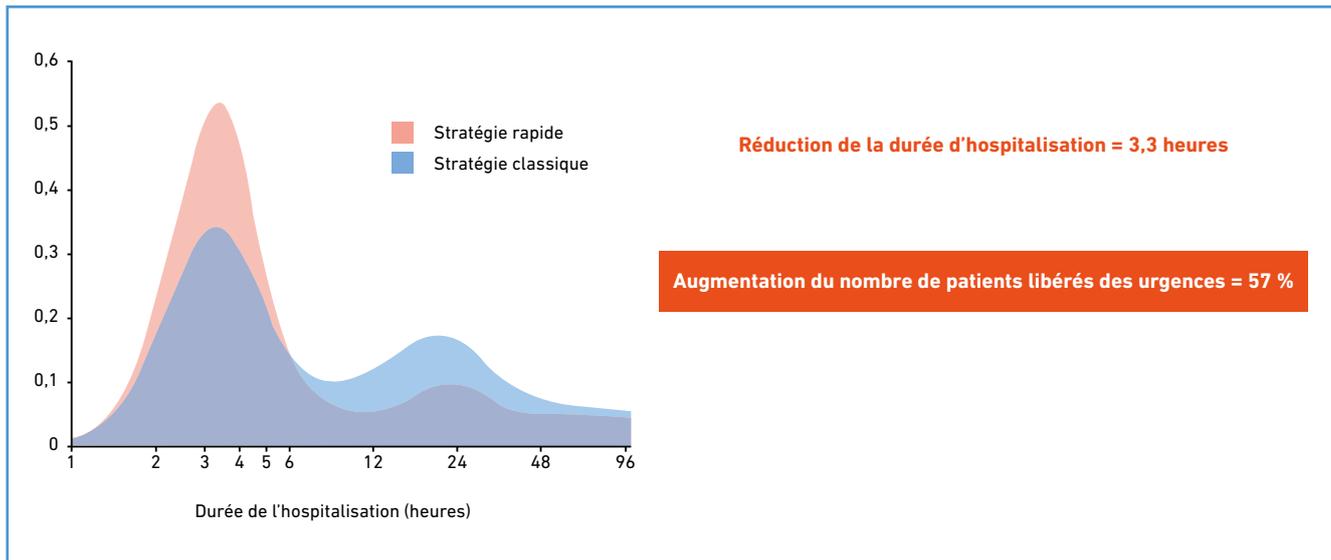


Fig. 9 : Résultats de l'étude HISTORIC.

inclus dans le groupe stratégie rapide, 8 % avaient un SCA, 19 % ont été mis en observation et 72 % ont pu quitter les urgences. Le pourcentage de sortie directe des urgences était supérieur (45 % vs 33 % ;  $p < 0,001$ ) et la durée d'hospitalisation plus courte de 1 heure (4,6 h vs 5,6 h ;  $p = 0,001$ ) comparée au groupe stratégie classique. Les patients étaient également moins fréquemment adressés pour un test fonctionnel de recherche d'ischémie (7,5 % vs 11,0 % ;  $p < 0,001$ ). On note un excès de dommages myocardiques avec la stratégie rapide (1,6 % vs 1,0 % ;  $p = 0,004$ ) que les auteurs attribuent au recours plus fréquent à une prise en charge invasive (7,1 % vs 5,3 % ;  $p = 0,044$ ) avec éventuelle angioplastie (2,0 % vs 0,9 % ;  $p = 0,010$ ) pour le sous-groupe des patients ayant une teneur en troponine us  $\leq 29$  ng/L.

La stratégie rapide était non inférieure à la stratégie classique pour la survenue d'infarctus ou décès dans les 30 jours (1,0 % vs 1,0 %). La valeur prédictive négative de l'algorithme 0/1 h était de 99,6 %. Une stratégie qui apparaît donc sûre mais entraîne un recours plus important à une exploration invasive pas forcément toujours justifiée.

## ■ Lipides et SCA

### 1. Intérêt d'une "dose de charge" de statine ?

Faut-il donner une dose de charge de statine chez les patients présentant un SCA pris en charge de manière invasive ? Les statines ont des effets anti-inflammatoires et de passivation de la plaque d'athérome qui pourraient entraîner une réduction des infarctus périproceduraux lors des SCA. L'étude SECURE-PCI a randomisé 4 200 patients entre une dose de charge d'atorvastatine 80 mg vs placebo avant puis 24 heures après l'angioplastie. Les patients des deux groupes recevaient ensuite 40 mg d'atorvastatine [12]. Le critère de jugement était les MACE (décès, infarctus, AVC, revascularisation) à 30 jours. L'âge moyen était de 62 ans avec 1/4 de femmes, 65 % des patients ont bénéficié d'une angioplastie, 8 % d'un pontage.

À 30 jours, les taux de MACE ne sont pas significativement différents : 6,2 % dans le groupe atorvastatine 80 mg vs 7,1 % dans le groupe placebo (HR : 0,88 [0,69-1,11] ;  $p = 0,27$ ). Cependant, parmi les 2 700 patients pris en charge par angioplastie, on observe une différence signi-

ficative en faveur de la statine (6,0 % vs 8,2 % ;  $p = 0,02$ ).

### 2. Évolocumab (anti-PCSK9) en phase aiguë de SCA

L'étude EVOPACS est une étude biologique qui analyse l'effet d'un anti-PCSK9 (évolocumab) sur le LDL cholestérol administré à la phase aiguë du SCA chez des patients traités par statine [13]. 300 patients ont été randomisés dans les 24-72 heures suivant un SCA entre évolocumab vs placebo, tous les patients étaient sous 40 mg de atorvastatine. L'âge moyen de la population était de 60 ans avec 80 % d'hommes. Dans 37 % des cas, il s'agissait d'un infarctus avec sus-décalage. Une angioplastie était réalisée dans 84 % des cas, un pontage dans 7 % des cas. 80 % des patients étaient naïfs de statine avant l'inclusion.

À 8 semaines, on observe une réduction de 77,1 % du LDL cholestérol dans le groupe évolocumab vs 35,4 % dans le groupe placebo, soit une réduction absolue de 40,7 % (0,31 g/L vs 0,8 g/L ;  $p < 0,001$ ). La cible de LDL cholestérol (0,55 mg/L) – définie par les nouvelles recommandations ESC sur les lipides – était atteinte dans 90 % des cas avec



## L'année cardiologique

# Quoi de neuf en hypertension ?

### L'étude FLAHS 2019 confirme que la prise en charge de l'HTA en France se modifie

Les études FLAHS (*French League Against Hypertension Survey*) sont réalisées en France depuis 2002 par le Comité français de lutte contre l'hypertension artérielle (CFLHTA). En 2019, c'est la Fondation de recherche sur l'hypertension artérielle qui a été le promoteur de l'enquête FLAHS 2019 laquelle a pu réaliser une enquête d'ampleur inédite sur la prise en charge de l'hypertension artérielle (HTA) en France. En partenariat avec Kantar Health France, qui a réalisé avec le CFLHTA les 10 études FLAHS depuis 2002, a été conçu le FLAHS 2019 [1] avec l'objectif d'obtenir des valeurs de prévalence avec un intervalle de confiance de  $\pm 1\%$ . Pour cela, un courrier comportant 18 questions et 50 items a été envoyé par voie postale à 10 000 individus âgés de plus de 35 ans vivant en France métropolitaine.

Des données complètes ont été obtenues chez 7 627 individus dont 2 108 déclaraient prendre de façon régulière au moins un médicament antihypertenseur. Comme l'un des objectifs de FLAHS 2019 était de pouvoir réaliser un autodépistage de l'HTA, il était demandé aux participants de déclarer la possession d'un tensiomètre automatique à leur domicile et de réaliser un autodépistage selon le protocole suivant : rester assis et au repos, ne pas fumer, ne pas parler ; effectuer 3 mesures à la suite en laissant un intervalle de 2 minutes entre chaque mesure en gardant la position assise sans se lever entre chaque mesure.

Avec FLAHS 2019 ont été réalisés 1 136 autodépistages de tension chez des sujets déclarant la prise régulière d'au moins un médicament antihypertenseur et 870 chez des sujets ne prenant pas d'antihypertenseur. Pour rendre les données représentatives de la population générale qui vit en France métropolitaine, des coefficients de redressement ont été appliqués sur les effectifs, ce qui a conduit à disposer d'un effectif total pondéré de 1 932 sujets.

#### 1. Le pourcentage des hypertendus traités a diminué depuis 10 ans

Le premier résultat de FLAHS 2019 est la confirmation de la baisse du pourcentage des sujets traités par antihypertenseur en 2019 qui est de 27,6 % (26,6-28,6) par comparaison à 2009 où il était de 30,6 % (IC 95 % : 32,1-29,1). La baisse était déjà détectable en 2012 avec 30,4 % (IC 95 % : 28,5-31,5) mais semble stabilisée depuis 2017 (27,9 %). À partir des données du recensement actualisé de l'Insee, il est possible de faire l'estimation du nombre de sujets traités par au moins un antihypertenseur en France métropolitaine qui serait de 10,2 millions, ce qui est en diminution par comparaison au nombre des hypertendus traités en 2009 qui était de 10,8 millions, alors que les données Insee indiquent que la population des sujets âgés de 35 ans et plus en France métropolitaine a augmenté sur la période 2009 à 2019 de 1,82 million. Les modifications de prévalence des hypertendus traités sont différentes selon les âges avec une baisse importante pour la tranche d'âge 55-64 ans avec 41 % de patients traités en 2009 et seulement 29 % traités en 2019.



**X. GIRERD**  
Président de  
la Fondation de recherche sur l'HTA,  
PARIS.

#### 2. La prise en charge de l'hypertension s'est dégradée en France depuis 10 ans

Dans FLAHS 2019, 1 932 sujets qui possédaient un tensiomètre automatique à leur domicile ont effectué un autodépistage avec le protocole de 3 mesures réalisées en position assise le matin, la moyenne des 3 mesures définissant la pression artérielle du sujet. Le protocole était identique dans FLAHS 2009 et 537 autodépistages ont été réalisés.

Les données sur la pression artérielle obtenues par autodépistage indiquent que la pression artérielle (PA) est plus élevée pour la pression artérielle systolique (PAS) chez les traités par antihypertenseurs que chez les non-traités mais que la pression artérielle diastolique (PAD) est comparable. Il n'est pas noté de différence significative entre 2009 et 2019. En prenant le seuil de 140/90, il est noté que 36 % des traités par antihypertenseur lui sont supérieurs en 2019 alors que 33 % l'étaient en 2009. Ce résultat indique une dégradation du contrôle tensionnel chez les hypertendus traités entre 2009 et 2019 en France. Chez les sujets non traités, il est noté que 19 % ont une PA supérieure à 140/90 à l'autodépistage, ce qui permet d'estimer le nombre d'hypertendus qui s'ignorent à 5 millions en 2019. Il était estimé à 4,2 millions en 2009.

## L'année cardiologique

L'observation des stratégies d'usage des traitements antihypertenseurs indique que 55 % des sujets traités par antihypertenseurs sont sous monothérapie pharmacologique en 2019. Ils étaient 44 % en 2009, ce qui montre un changement très significatif dans la stratégie d'usage des traitements antihypertenseurs au cours de la dernière décennie. Ce changement peut être une explication à la dégradation du contrôle tensionnel chez les hypertendus traités ayant réalisé l'autodépistage dans les échantillons de 2009 et 2019.

L'analyse des classes pharmacologiques d'antihypertenseurs utilisés par les hypertendus des échantillons des études FLAHS montre des changements entre 2009 et 2019. En 2019, les classes pharmacologiques avaient comme pourcentages rapportés au nombre total des antihypertenseurs : 24 % (ARA2), 20 % (bêtabloquants), 20 % (antagonistes calciques [AC]), 18 % (inhibiteurs de l'enzyme de conversion [IEC]) et 16 % (diurétiques). La répartition était différente en 2009 : 26 % (bêtabloquants), 20 % (ARA2), 20 % (AC), 16 % (diurétiques) et 12 % (IEC). Une dynamique positive est notée pour les ARA2 et les IEC et négative pour les bêtabloquants, les autres classes restant stabilisées (**tableau I**).

### Le consensus d'experts français sur la mesure de la pression artérielle met en avant la mesure répétée de consultation

En 2019 a été publié le consensus d'experts sur la mesure de la pression artérielle [2]. Dans ce document destiné à une lecture rapide, il est confirmé qu'en 2019 "il convient de mesurer la pression artérielle en mmHg à l'aide d'un appareil électronique oscillométrique validé, avec un brassard huméral spécifique à cet appareil et adapté à la taille du bras pour le diagnostic et le suivi de l'hypertension artérielle au cabinet médical

	FLAHS 2009 (n = 3838)	FLAHS 2019 (n = 7627)
Sujets âgés de 35 ans et plus traités par un antihypertenseur en France métropolitaine	30,6 % (29,1 %-32,1 %)	27,6 % (26,6 %-27,6 %)
Pression artérielle (mmHg) chez les traités avec des antihypertenseurs	132/77	133/78
Pression artérielle (mmHg) chez les sujets non traités	125/77	125/76
PA ≥ 140/90 chez les hypertendus traités	33 % (31,5 %-34,5 %)	36 % (34,9 %-37,1 %)
PA ≥ 140/90 chez les sujets non traités	17 % (15,8 % à 18,2 %)	19 % (18,1 % à 19,9 %)
Sujets ayant été traités par un antihypertenseur et l'ayant arrêté	3,1 % (2,6 % à 3,6 %)	2,7 % (2,3 % à 3,1 %)
Obésité (IMC ≥ 30) chez les traités par antihypertenseurs	30 % (28,6 %-31,4 %)	29 % (28,0 %-30,0 %)
Monothérapie chez les traités par antihypertenseurs	44 % (42,4 %-45,6 %)	55 % (53,9 %-56,1 %)
Classes pharmacologiques selon le total des médicaments	BB (26 %) ARA2 (20 %) AC (20 %) Diu (16 %) IEC (12 %) Autres (6 %)	ARA2 (24 %) AC (20 %) BB (20 %) IEC (18 %) Diu (16 %) Autres (2 %)
Estimation des sujets non traités avec une PA ≥ 140/90	4,2 millions	5,0 millions
Estimation des sujets traités par au moins un antihypertenseur	10,8 millions	10,2 millions
Population des 35 ans et plus en France métropolitaine	35,3 millions	37,2 millions

**Tableau I :** Les chiffres de la prise en charge de l'HTA en France entre 2009 et 2019 (études FLAHS). BB : bêtabloquants ; Diu : diurétiques ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; AA2 : ARA2 ; AC : antagonistes calciques.

*et en ambulatoire, la mesure auscultatoire n'étant recommandée qu'en cas de doute sur la fiabilité de la mesure électronique*".

Une conséquence pratique de la reconnaissance de l'utilisation d'un tensiomètre automatique au cabinet médical a été de proposer la réalisation d'un protocole de mesure répétée en consultation (MRC) :

- au moins 3 mesures consécutives à 1 mn d'intervalle ;
- moyenne des 2 dernières mesures déterminant le niveau de pression artérielle ;
- recommandée pour le diagnostic et le suivi de l'HTA ;

– préférentiellement réalisée avec un appareil avec déclenchement automatique de la mesure.

L'argumentaire pour soutenir cette proposition était le suivant :

>>> La mesure répétée de consultation, aussi appelée *Automated Office Blood Pressure* (AOBP), est une méthode d'évaluation de la pression artérielle en consultation qui a été proposée par Martin Myers dès le début des années 2000. Elle utilise un tensiomètre automatique oscillométrique et prend en compte la moyenne des mesures effectuées avec ou sans exclusion de la première mesure. La MRC peut être

effectuée en présence ou en l'absence du personnel de santé. Si le professionnel se trouve dans la même pièce que le sujet pendant la MRC, il est nécessaire d'éviter de parler ou d'avoir une interaction. La valeur de la MRC n'est pas modifiée que le patient soit dans la pièce où se déroule la consultation ou en dehors de celle-ci. Si le tensiomètre est déclenché de façon consécutive par le personnel de santé, la pression moyenne est plus élevée que si les mesures successives sont déclenchées de façon automatique.

>>> Plusieurs études ont rapporté que la PA moyenne mesurée par la MRC est comparable à la moyenne de la PA mesurée par une MAPA (mesure ambulatoire de la PA) en période d'activité. Une méta-analyse réalisée chez 3 410 participants montre une parfaite concordance entre les valeurs moyennes obtenues par MRC ou par MAPA en période d'activité.

>>> Depuis 2017, l'AOBP est la méthode recommandée pour le diagnostic et le suivi des hypertendus au Canada. Depuis 2017, la recommandation américaine pour la prise en charge de l'HTA conseille de réaliser plus de 2 mesures de la pression artérielle au cours d'une consultation.

>>> La première mesure de la PA est habituellement plus élevée que les suivantes. Dans une population adulte représentative de la population vivant aux États-Unis, il est montré que lorsque la première mesure se situe dans l'intervalle 140-159/90-99 mmHg la moyenne de cette première mesure avec les 2 mesures suivantes est < 140/90 mmHg chez 35 % des sujets, mais que lorsque la première mesure se situe dans l'intervalle 120-139/80-89 mmHg, la moyenne des 2 mesures suivantes est < 120/80 mmHg pour 24 % des sujets.

Pour connaître les correspondances entre les différentes méthodes de mesure de la pression, le tableau publié par l'ACC/AHA 2017 est particulièrement utile (*tableau II*) [3]:

Mesure clinique	Automesure	MAPA diurne	MAPA nocturne	MAPA 24 h
120/80	120/80	120/80	100/65	115/75
130/80	130/80	130/80	110/65	125/75
140/90	135/85	135/85	120/70	130/80
160/100	145/90	145/90	140/85	145/90

Tableau II.

### L'e-santé en HTA commence à trouver des usages et à démontrer son intérêt

La prise en charge de l'HTA trouve de nombreuses possibilités dans l'usage de l'e-santé. L'automesure de la tension se prête particulièrement bien à un couplage avec des outils numériques car il est aisé de concevoir des programmes dans lesquels le tensiomètre est connecté à une plateforme informatique qui permet le stockage des données mais surtout qui organise les échanges entre le patient et les professionnels de santé.

Si l'apport de l'automesure dans le suivi des hypertendus est démontré et améliore le contrôle de la pression artérielle par comparaison au suivi usuel, l'intérêt de la transmission des données par un procédé de télésurveillance n'a pas réellement fait la preuve de sa supériorité sur le contrôle tensionnel comparé à la communication par le patient lui-même d'un document auprès du professionnel de santé.

En rendant plus complète la prestation d'e-santé lors de la prise en charge de l'hypertendu, Karen Margolis à Minneapolis (États-Unis) avait réalisé une étude basée sur l'usage d'une plateforme numérique connectée à un tensiomètre électronique qui permettait une télésurveillance automatique et le transfert des données auprès d'un pharmacien. Celui-ci avait la mission d'ajuster les traitements anti-hypertenseurs en suivant un protocole standardisé. Le suivi pendant 6 mois se faisait sans aucune visite chez un médecin mais avec des contacts réguliers par téléphone avec le pharmacien. Un groupe contrôle était suivi de façon

traditionnelle par un médecin généraliste. Après une année de suivi, le groupe utilisant la télésurveillance et le téléconseil avait un meilleur contrôle de la pression artérielle de -10 mmHg supplémentaire par rapport au groupe avec suivi médical conventionnel. Après une année de suivi protocolaire, les patients ont retrouvé un suivi conventionnel mais avec toujours la possibilité d'utiliser le tensiomètre automatique à domicile.

Une publication récente [4] a montré les résultats sur le contrôle de la tension d'un suivi de 4 ans pour les 2 groupes d'hypertendus. Il est montré que la différence de la PA disparaît progressivement avec la perte du bénéfice qui était observée dans le groupe télésurveillance/téléconseil. Ce suivi démontre ainsi que le bénéfice de la télésurveillance sur la tension ne persiste que si la télésurveillance est maintenue. Cette étude démontre l'effet défavorable de l'arrêt de l'usage des outils d'e-santé en HTA. Le programme utilisé par l'équipe de Margolis n'étant pas transposable en France (car l'adaptation du traitement antihypertenseur ne peut pas être réalisée par le pharmacien) il est nécessaire que soient réalisés des programmes en phase avec notre organisation des soins, mais la preuve est faite qu'une fois mis en place ces programmes ne devront pas s'interrompre au risque de voir se perdre le bénéfice sur le contrôle de la tension.

Un autre usage en e-santé consiste à utiliser un tensiomètre automatique avec le suivi d'un protocole donné par une application mobile (m-santé) permettant de réaliser un autodépistage de l'hypertension artérielle sans nécessairement faire appel à un professionnel de santé. Une

## L'année cardiologique

### POINTS FORTS

- L'étude FLAHS 2019 montre que le nombre des hypertendus traités a diminué en France entre 2012 et 2019. L'estimation montre que 10,2 millions de patients sont traités. Le pourcentage des hypertendus traités non contrôlés a augmenté sur cette période avec comme marqueur de moindre efficacité l'augmentation de l'usage des monothérapies.
- Le consensus d'experts sur la mesure de la pression artérielle publié en 2019 confirme qu'il convient de mesurer la pression artérielle en mmHg à l'aide d'un appareil électronique oscillométrique avec un brassard huméral au cabinet médical et en ambulatoire.
- L'e-santé s'organise en HTA avec des études qui confirment l'intérêt de l'automesure avec télésurveillance qui améliore le contrôle des hypertendus traités et de la possibilité d'usage d'applications pour réaliser l'autodépistage de l'HTA sans l'aide d'un professionnel de santé (depistHTA®).

vaste étude a été réalisée en France dans le cadre d'une campagne de dépistage de l'hypertension artérielle dans les boulangeries artisanales en France. Elle a permis la mise au point d'un score permettant de prédire l'observation d'une élévation des chiffres de la pression artérielle lors d'un autodépistage. Cette enquête transversale, menée en France métropolitaine en 2018, a utilisé 1 000 kits de dépistage comportant une tablette, l'application predicHTA® et un tensiomètre électronique connecté (BP Track, IHealth). Les kits ont été mis à disposition pendant 1 semaine dans 14 000 boulangeries artisanales à tour de rôle où une utilisation sur le lieu de travail par les employés des boulangeries (sur la base du volontariat) a été rendue possible. Le remplissage d'un questionnaire de santé avec une estimation de la consommation excessive de sel (test ExSel®) a aussi été effectué. La réalisation de l'autodépistage a comporté 3 mesures de tension et la moyenne des 2 dernières mesures a caractérisé chaque sujet.

Un usage complet de predicHTA® a été obtenu chez 62,4 % des utilisateurs, soit

7 502 sujets (44 % de moins de 35 ans, 44 % de 35 à 54 ans, 12 % de 55 ans et plus). Un traitement antihypertenseur était suivi par 27 % des 55 ans et plus et par 1 % des moins de 35 ans. Chez les sujets non traités, la prévalence d'une PA > 140/90 était de 21,1 %, augmentant avec l'âge (13 %, 27 %, 33 %) et plus élevée chez les hommes (27,2 %) que chez les femmes (15,4 %). Avec les paramètres âge, sexe, poids, IMC, antécédents familiaux d'HTA, consommation excessive de sel, ancienne prise d'un antihypertenseur, est calculé un score permettant d'associer une probabilité d'observer une PA > 120/80 à l'autodépistage. La courbe ROC indique une aire sous la courbe (AUC) à 0,723 avec une valeur prédictive positive (VPP) à 91 % et une valeur prédictive négative (VPN) à 41 %. Le score depistHTA® est disponible sur [www.depisthta.net/](http://www.depisthta.net/)

Cette étude a montré que l'autodépistage de la pression artérielle était réalisable avec un tensiomètre électronique s'il était fait un usage concomitant d'une application dédiée. Depuis septembre 2019, l'application depistHTA®

est disponible gratuitement sur les stores. Elle permet d'effectuer le dépistage d'une HTA chez les sujets non connus et non traités pour une HTA, mais aussi de permettre le suivi par autosurveillance chez un hypertendu connu et traité. Dans un futur proche, d'autres applications viendront compléter l'arsenal des outils d'e-santé mis au point pour l'autosui des hypertendus mais aussi pour aider les professionnels de santé (médecins, pharmaciens, infirmiers) dans le suivi des hypertendus.

### BIBLIOGRAPHIE

1. GIRERD X, HANON O, MOURAD JJ *et al.* Prise en charge de l'HTA et des facteurs de risque cardiovasculaire en France entre 2009 et 2019 évaluée à partir des enquêtes FLAHS. 2019 (*in press*)
2. DENOLLE T, ASMARD R, BOIVIN J.-M *et al.* Recommandations sur la mesure de la pression artérielle. Consensus d'experts de la Société française d'hypertension artérielle, filiale de la Société française de cardiologie. *Presse Med*, 2019;48:1319-1328
3. WHELTON PK, CAREY RM, ARONOW WS *et al.* ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guideline. *Hypertension*, 2018;71:1269-1324.
4. MARGOLIS KL, ASCHE SE, DEHMER SP *et al.* Long-term Outcomes of the Effects of Home Blood Pressure Telemonitoring and Pharmacist Management on Blood Pressure Among Adults With Uncontrolled Hypertension Follow-up of a Cluster Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*, 2018;1:e181617
5. GIRERD X, BOUALIT R, HANON O. Development of the Depist'HTA® score to predict a rise in blood pressure during a self-testing session: PREDIC-HTA bakery survey. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*, 2019;68:237-240

L'auteur a déclaré des liens d'intérêts avec la FRHTA promoteur de l'étude FLAHS 2019 et de l'étude predicHTA dont les données sont publiées dans cet article.

## L'année cardiologique

# Quoi de neuf en rythmologie et stimulation ?



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

La recherche Pubmed avec “arrhythmia AND 2019” ramène plus de 4 900 références publiées. Tout choix a forcément sa part de subjectivité. Nous proposons une sélection d'articles considérés comme marquants dans les domaines de la fibrillation atriale, de la mort subite et des prothèses implantées pour la prise en charge des troubles du rythme et de la conduction.

### La fibrillation atriale

#### 1. Facteurs de risque et conséquences de la FA

La relation entre obésité et risque de fibrillation atriale (FA) est maintenant bien documentée. Certaines études observationnelles ont retrouvé une association entre le risque de FA et la masse grasseuse mais aussi avec la masse maigre. Une étude dite de randomisation mendélienne (c'est-à-dire effectuée par les probabilités de transmission génétique à partir d'une GWAS) à partir de la UK Biobank a inclus 487 404 sujets dont 10 365 avec de la FA [1]. Cette étude montre qu'une augmentation de la masse grasseuse d'un écart-type est associée à une majoration du risque de FA de 40 % (HR = 1,40; IC 95 % : 1,37-1,43) et une augmentation de masse maigre d'un écart-type à une majoration du risque de FA de 77 % (HR = 1,77; IC 95 % : 1,72-1,83) et que ces 2 facteurs sont indépendants [1]. Cette étude originale va donc dans le sens d'un rôle de la graisse dans la physiopathologie de survenue de la FA mais également dans celui de la masse critique et de la relation entre taille et risque de fibrillation

atriale. Les composantes génétiques de ces 2 facteurs ne sont pas modifiables. La prévention de la FA ne pourra donc pas passer exclusivement par la lutte contre l'obésité.

En revanche, la consommation d'alcool est, elle, un facteur tout à fait modifiable. L'étude Alcohol-AF présentée à l'ACC 2019 a évalué l'effet de l'abstinence complète de consommation d'alcool chez les patients avec une FA (paroxystique ou persistante) et une consommation modérée d'alcool ( $\geq 10$  doses par semaine – en moyenne 16/semaine). Il s'agit d'une étude randomisée, en groupes parallèles, ayant inclus 70 patients qui n'ont pas modifié leur consommation d'alcool et 70 patients qui devaient s'abstenir complètement de consommation d'alcool. Les patients avaient un âge moyen de 62 ans (87 % d'hommes) et ont été suivis pendant 6 mois. La FA a récidivé chez 53 % des patients abstinentes et chez 73 % des non-abstinents ( $p = 0,004$ ). La charge en FA était significativement diminuée chez les abstinentes (5,6 % vs 8,2 % ;  $p = 0,016$ ). L'abstinence était également associée à une diminution des hospitalisations pour FA (9 % vs 20 % ;  $p = 0,053$ ) et à une perte de poids (IMC 27,7 vs 28,9 kg/m<sup>2</sup> ;  $p = 0,03$ ). N'en déplaise à l'industrie des vins et spiritueux...

L'hypertension artérielle (HTA) est un facteur de risque d'AVC chez les patients avec de la FA et donne 1 point dans le score de CHADSVASc. Une étude coréenne a cherché à savoir si la durée de l'HTA, d'une part, et le niveau de l'HTA, d'autre part, avaient un impact sur le risque d'AVC associé

à la FA. 246 459 patients inclus dans la base de données de l'assurance maladie coréenne avec une FA non valvulaire et non traités par anticoagulant ont été évalués [2]. Une année supplémentaire d'HTA était associée à une majoration du risque d'AVC de 8 % (IC 95 % : 1,07-1,09) avant d'atteindre un plateau après 7 ans d'HTA. Cependant, cet effet n'était pas observé chez les patients hypertendus dont la systolique restait inférieure à 120 mmHg sous traitement [2]. La diminution du risque d'AVC lié à la FA doit donc également passer par un dépistage précoce et un contrôle strict de l'HTA. Par ailleurs, chez les patients avec un CHADSVASc = 1 uniquement en raison de l'HTA, il semble raisonnable de conseiller plus fortement le traitement anticoagulant lorsque l'HTA est ancienne et/ou mal contrôlée.

L'HTA est la cause la plus fréquente d'hypertrophie atriale et c'est ce retentissement sur l'oreillette gauche qui favorise à la fois la survenue de la FA et de la myopathie atriale qui constitue le substrat du risque embolique. Il semblait donc intéressant d'évaluer l'impact de l'hypertrophie atriale gauche détectée via l'ECG sur le risque d'AVC lié à la FA. Une étude incluant plus de 2 900 patients des études ARIC et MESA avec une FA récente et non anticoagulés a évalué la

## L'année cardiologique

relation entre des paramètres ECG de l'onde P et le risque embolique [3]. Les auteurs montrent qu'un axe de P anormal était associé à une augmentation du risque d'AVC ischémique (HR = 1,84 ; IC 95 % : 1,33-2,55) indépendamment du CHADSVASc. L'utilisation de ce paramètre dans un nouveau score de CHA2DS2VASc-P2 avec 2 points pour un axe de P anormal améliore la prédiction par rapport au CHADSVASc classique (C-statistic 0,75 *versus* 0,68 dans la cohorte de validation MESA) [3].

Ce résultat déjà intéressant est renforcé par une analyse secondaire de l'étude NAVIGATE ESUS publiée dans *JAMA Neurology* [4]. L'étude NAVIGATE ESUS avait testé l'hypothèse d'une diminution de la récurrence d'AVC sans étiologie retrouvée par le rivaroxaban. L'étude avait été interrompue en raison d'une absence d'efficacité mais également en raison d'une majoration du risque hémorragique sous rivaroxaban *vs* aspirine. L'étude RE-SPECT ESUS avec le dabigatran n'a pas non plus montré de bénéfice des AOD chez ces patients [5].

L'analyse secondaire de NAVIGATE ESUS a évalué l'effet du rivaroxaban *vs* aspirine chez les patients considérés comme à plus haut risque de survenue de FA en raison d'une dilatation de l'oreillette gauche (OG), d'extrasystoles auriculaires (ESA) fréquentes et du score HAVOC. Parmi les 7 112 patients inclus, le risque de survenue de FA dans l'année augmentait avec le diamètre de l'OG (2,0 %, 3,6 % et 5,5 % pour les 1<sup>er</sup>, 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> tertiles). Chez les patients dont le diamètre de l'OG était supérieur à 46 mm (9 % de cette population), le rivaroxaban était associé à une diminution forte du risque d'AVC à 1 an (1,7 % *versus* 6,5 % sous aspirine ; HR = 0,26 ; IC 95 % : 0,07-0,94 ; p interaction = 0,02) [4]. Ce résultat doit être confirmé par une étude indépendante avant de rentrer dans la pratique clinique. Cependant, ces résultats renforcent la théorie de la myopathie atriale et incitent à tenir compte de la taille de l'OG pour la

décision de traitement anticoagulant en cas de CHADSVASc = 1.

Plusieurs études ont montré que la FA était associée à une majoration du risque de démence même en l'absence d'AVC. Dans le registre coréen, la survenue d'une FA était associée à une augmentation du risque d'Alzheimer (HR = 1,31 ; IC 95 % : 1,20-1,43) et de démence vasculaire (HR = 2,11 ; IC 95 % : 0,54-0,68). Cette association n'est pas due à des facteurs de confusion. En effet, le traitement anticoagulant était associé à une diminution de près de 40 % du risque de démence (HR = 0,61 ; IC 95 % : 0,54-0,68) [6]. Cette étude a toutes les limites des études de cohorte. Elle renforce cependant l'importance du traitement anticoagulant en cas de FA avec un CHADSVASc > 0.

### 2. Nouveaux outils de diagnostic de la FA et prévention du risque thromboembolique

“*Real life monitoring*” et intelligence artificielle (IA) pour l'ECG ont été les grandes vedettes des congrès et aussi des médias en 2019. Nous avons désormais pléthore de systèmes d'enregistrement de l'ECG qui peuvent être utilisés pour faire du dépistage de la FA. De manière prévisible, l'allongement de la durée d'enregistrement est associé à une augmentation de diagnostic de FA. Par exemple, dans l'étude m-SToPS, le taux de nouveaux diagnostics de FA chez des patients à haut risque était de 6,7 % dans le groupe avec un patch pendant 4 mois contre 2,6 % dans le groupe contrôle (différence = 4,1 % ; IC 95 % : 3,9-4,2) [7]. Le dépistage actif était associé à une augmentation d'initiation de traitement anticoagulant et de consultation avec le médecin traitant ou le cardiologue. Cependant, cela n'était pas associé à une diminution des passages aux urgences ou des hospitalisations [7].

L'étude Digital AF-2 présentée à l'HRS a proposé d'utiliser un smartphone pour détecter la FA en population générale. Plus de 60 000 sujets ont été recrutés

en 2 semaines en Belgique et ont permis d'obtenir plus de 500 000 enregistrements de 60 secondes. Au moins 1 tracé était considéré comme étant de la FA chez 1,3 % des participants (âge 61,9 ± 10,9 ans).

Ces approches sont séduisantes à première vue. Cependant, les nouvelles technologies sont surtout utilisées chez des sujets jeunes dont la probabilité d'avoir de la FA est très faible. De plus, comme cela est rappelé par l'US Preventive Services Task Force, il n'y a toujours pas, pour l'heure, de démonstration d'un bénéfice clinique grâce à ces nouveaux outils de dépistage [8]. Par ailleurs, ces nouveaux dispositifs génèrent un nombre considérable de tracés ECG (cf. plus haut dans Digital AF-2) qui ne peuvent et ne pourront pas être validés par un cardiologue. Les méthodes d'analyse automatique sont assez performantes avec des sensibilités et spécificités autour de 90 %. Mais il faut bien avoir à l'esprit qu'une spécificité de 90 % correspond à 10 % de faux positifs. Un million de tracés ECG générera 100 000 faux positifs pour lesquels il faudra redresser le diagnostic. Plusieurs équipes ont appliqué le *deep learning* et les outils de l'intelligence artificielle pour essayer d'améliorer les performances du diagnostic ECG automatique.

Une étude a comparé le diagnostic de troubles du rythme sur 91 232 enregistrements ECG 1 dérivation de longue durée recueillis chez 53 549 sujets [9]. En comparaison avec une validation par des cardiologues, le “réseau de neurones profonds” avait une aire sous la courbe ROC de 0,97 avec, à spécificité égale, une meilleure sensibilité que les cardiologues du panel [9].

Ce type d'approche avec l'intelligence artificielle pourrait également permettre de prévoir la présence d'épisodes de FA sur un ECG standard (12 dérivations – 10 secondes) en rythme sinusal. Une étude de la Mayo Clinic a permis d'évaluer par intelligence artificielle

649 931 ECG en rythme sinusal enregistrés chez 180 922 patients. Le modèle d'IA pouvait "prédire" à partir d'ECG en rythme sinusal la présence de FA sur d'autres ECG du même patient avec une AUC = 0,87 (IC 95 % : 0,86-0,88), une sensibilité de 79,0 % (IC 95 % : 77,5-80,4) et une spécificité de 79,5 % (IC 95 % : 79,0-79,9) [10]. Ce résultat est assez spectaculaire. Mais comme toujours, pour le moment, l'IA fonctionne comme une boîte noire et on ne sait pas quels sont les éléments qui ont permis au logiciel d'arriver à ce résultat.

Il faudra probablement des niveaux forts de preuve d'intérêt et/ou d'efficacité clinique avant de se convaincre de croire un système que l'on ne comprend pas. Compte tenu de l'engouement actuel pour l'IA, gageons que nous serons "bombardés" d'études similaires dans les prochaines années.

### 3. Prise en charge rythmique de la FA

La cardioversion pharmacologique ou électrique des FA récentes est très souvent utilisée lors du passage aux urgences dans de nombreux pays. L'étude RACE 7 ACWAS a randomisé des patients avec une FA symptomatique de moins de 36 heures en 2 stratégies : soit une cardioversion rapide lors du passage aux urgences, soit une stratégie de cardioversion retardée (*wait-and-see*) dans laquelle la cardioversion était réalisée en cas de persistance de la FA au-delà de 48 heures [11]. Dans le groupe cardioversion retardée, un retour spontané en rythme sinusal était observé chez 69 % des patients. À 4 semaines, 91 % et 94 % des patients du groupe cardioversion retardée et précoce respectivement étaient en rythme sinusal (p de non-infériorité = 0,005) (fig. 1). Il n'y a donc clairement pas de bénéfice à se précipiter pour organiser une cardioversion rapide chez ces patients.

Nous avons eu et commenté en 2018 la présentation des résultats principaux de l'étude CABANA. Le JAMA

a publié 2 articles sur cette étude en mars 2019 [12, 13]. Le résultat principal de CABANA reste : "*Chez les patients avec une fibrillation atriale, la stratégie d'ablation par cathéter, comparée au traitement médical, ne diminue pas significativement le critère de jugement composite primaire (mortalité, AVC invalidant, hémorragie sévère ou arrêt cardiaque)*" [12]. Les auteurs soulignent que ce résultat a pu être influencé par une proportion non négligeable de *cross-over* et montrent également des résultats "sous traitement" qui semblent à première vue en faveur de l'ablation. Il faut cependant aller voir dans les données supplémentaires de l'article pour constater que l'analyse sous traitement favorise le bras ablation en raison d'une inhomogénéité des *cross-over*. En effet, les patients passant dans le groupe ablation avaient un profil moins sévère alors qu'à l'inverse ceux qui sont passés du groupe ablation au groupe traitement médical avaient un profil plus grave [12]. La force des études randomisées réside dans leur rigueur qui impose de retenir la conclusion résultant de l'analyse en intention de traiter.

L'étude CABANA est bien une étude négative pour son critère de jugement principal. *Dura lex sed lex*.

Au-delà des critères durs de jugement, la qualité de vie est un objectif majeur de la prise en charge thérapeutique. Le 2<sup>e</sup> article issu de CABANA montre que l'ablation est associée à une plus forte amélioration de la qualité de vie (évaluée par les scores AFEQT et MAFSI) que le traitement médical [13]. Ce résultat est également retrouvé dans l'étude randomisée CAPTAF publiée dans le même numéro du JAMA [14]. Les auteurs de ce travail soulignent cependant que la qualité de vie est un critère subjectif qui peut être influencé par la perception du traitement reçu lorsque les études ne sont pas en double aveugle. L'étude CAPTAF avait comme objectif secondaire l'évaluation de la récurrence de la FA dans les 2 groupes avec – et cela en fait l'originalité – la mise en place de moniteurs cardiaques implantables (Reveal). L'étude montre qu'avec une évaluation par Holter de 24 heures, plus de 80 % des patients n'avaient pas de récurrence documentée de FA (sans différence entre les groupes

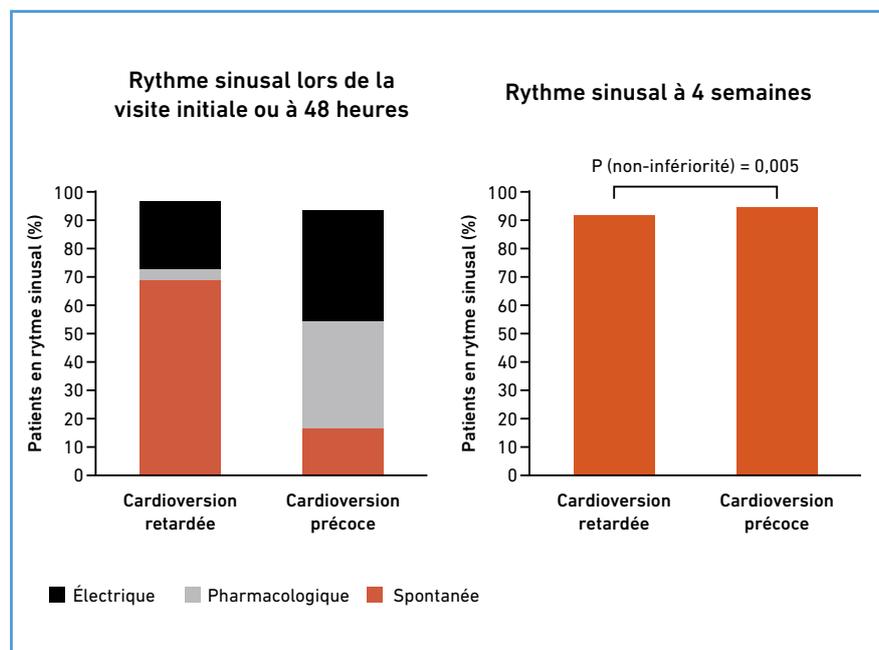


Fig. 1 : Taux de cardioversion à 48 heures et de rythme sinusal à 1 mois. D'après [11].

## L'année cardiologique

ablation et traitement médical). En revanche, seulement environ 30 % des patients n'avaient pas de récurrence de FA à 1 an sur le moniteur cardiaque implantable, et cela, sans différence entre les groupes ablation ou traitement médical (fig. 2). L'ablation était cependant associée à une diminution du temps passé en FA (la charge en FA ou *burden* des Anglo-Saxons) [14]. Cette diminution de la charge en FA semble donc pouvoir être associée à une amélioration de la qualité de vie. Il reste à démontrer que cela est suffisant pour avoir un impact positif sur des critères de jugement plus durs.

Il y a quand même des raisons d'espérer. L'étude ATTEST présentée à l'ESC 2019 a évalué l'impact de l'ablation vs le traitement médical sur l'évolution de la FA paroxystique vers la FA permanente. 255 patients (> 60 ans) avec une FA paroxystique (de plus de 2 ans et avec au moins 2 épisodes dans les 6 derniers mois) ont été randomisés. L'ablation était associée à une diminution majeure du risque d'évolution vers la FA persistante (HR = 0,11 vs traitement médical). Ce résultat peut paraître peu ambitieux, mais compte tenu des résultats négatifs de l'étude CABANA sur des critères durs, un retardement de l'évolution de la maladie est un point positif de l'ablation à souligner.

Beaucoup de travail sera encore nécessaire avant de pouvoir valider l'indication de l'ablation de la FA pour autre chose que l'amélioration des symptômes.

### Arythmies ventriculaires et mort subite

La survenue de TV polymorphe/FV à la phase subaiguë de l'infarctus du myocarde peut aboutir à un orage rythmique réfractaire nécessitant le recours à l'ablation endocavitaire de sauvetage du Purkinje initiant les arythmies. Sami Viskin *et al.* rapportent leur expérience avec la quinidine sur une série de 43 patients dans cette situation [15].

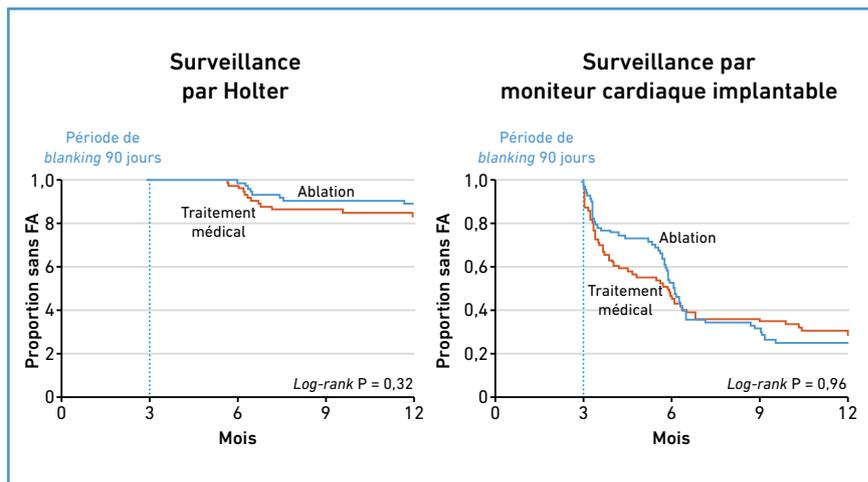


Fig. 2: Efficacité de l'ablation pour le maintien en rythme sinusal par l'ablation ou le traitement médical. Évaluation par Holter de 24 heures (panel de gauche) et par Reveal (panel de droite). D'après [14].

Alors que les antiarythmiques conventionnels (dont l'amiodarone) ne permettaient pas de contrôler l'orage rythmique, la quinidine permettait de contrôler les arythmies ventriculaires dans tous les cas. Après la sortie de l'hôpital, des TV polymorphes récidivaient chez 16 % des patients sortis sans quinidine mais chez aucun de ceux traités par quinidine [15]. L'efficacité de la quinidine était déjà connue dans le syndrome de Brugada, la repolarisation précoce et les ESV polymorphes du Purkinje par mutation du canal sodique (MEPPC). Cette vieille drogue a donc trouvé une nouvelle indication pour le traitement de ces arythmies ventriculaires particulières survenant à la phase subaiguë de l'infarctus du myocarde.

L'ablation non invasive par radiothérapie des TV a été décrite sur quelques cas rétrospectifs en 2018. Cette nouvelle technique a été évaluée prospectivement lors d'une étude de phase I/II chez 19 patients (17 pour TV et 2 pour cardiomyopathie induite par les ESV) [16]. L'ablation par radiothérapie stéréotaxique (25 Gy) a permis de diminuer la charge en arythmie ventriculaire de 75 % chez 89 % des patients et d'améliorer la qualité de vie. Après 90 jours de suivi, 2/19 patients (10,5 %) ont présenté des complications sévères pouvant être

associées au traitement (1 péricardite et 1 majoration de l'insuffisance cardiaque) [16]. Cette nouvelle technique semble donc mériter une poursuite de son évaluation sur un plus grand nombre de patients et avec un suivi plus prolongé.

La dysplasie/cardiomyopathie arythmogène a été d'abord décrite dans le ventricule droit. Cependant, elle peut aussi atteindre le ventricule gauche. Une étude anatomopathologique de 5 205 morts subites autopsiées entre 1994 et 2018 identifie et évalue 202 cas (4 %) de dysplasie/cardiomyopathie arythmogène [17]. 78 % de ces 202 cas étaient asymptomatiques avant la mort subite. Le risque de mort subite était majoré chez les athlètes de compétition (OR = 16,62 ; IC 95 % : 5,39-51,24). Une très forte proportion des dysplasies de ces patients décédés (87 %) était caractérisée par une atteinte histologique du ventricule gauche (surtout en postéro-basal et antéro-latéral) [17]. Cette étude souligne :

- notre incapacité à dépister la dysplasie arythmogène avant la mort subite chez un certain nombre de patients ;
- le danger du sport de compétition dans cette pathologie ;
- l'intérêt de rechercher l'atteinte ventriculaire gauche et de l'intégrer dans la

stratification du risque de mort subite en cas de dysplasie arythmogène.

Une étude autopsique finlandaise s'est, elle, intéressée au rôle de l'infarctus silencieux dans la mort subite [18]. 5 869 autopsies de sujets (78,8 % d'hommes, âge moyen =  $69,4 \pm 12,4$  ans) ayant présenté une mort subite ont été évaluées. La pathologie coronaire était la cause de la mort subite dans 74,8 % des cas. Le diagnostic de pathologie coronaire n'était pas connu au moment de la mort subite dans plus des 2/3 (71 %) des cas de mort subite d'origine coronaire. L'autopsie montre que 42,4 % des patients sans antécédent connu de coronaropathie et morts subitement avaient une cicatrice d'infarctus du myocarde (dit silencieux). Certains de ces patients avec une cicatrice d'infarctus silencieux avaient eu un ECG qui était anormal dans 2/3 des cas [18]. La cicatrice d'infarctus passé inaperçu est donc une cause non négligeable de mort subite. Elle peut être suspectée dans la majorité des cas par la présence d'anomalies de l'ECG. Compte tenu de

l'innocuité et du faible coût de l'ECG, il faudrait évaluer l'intérêt de réaliser ce test plus largement après 50 ans afin d'essayer de faire diminuer ces morts subites "imméritées".

L'équipe de Cochin avait démontré, il y a maintenant de nombreuses années, que la coronarographie systématique chez les patients présentant un arrêt cardiaque permettait de retrouver une forte proportion d'occlusion coronaire. Cependant, la nécessité de réaliser systématiquement une coronarographie en l'absence de sus-décalage du segment ST reste discutée. Un *scientific statement* de l'AHA refait le point sur cette question [19]. Les patients en arrêt cardiaque sur un rythme choquable (TV polymorphe ou fibrillation ventriculaire) ont une prévalence très élevée d'atteinte coronaire aiguë, chronique ou aiguë sur chronique. Les patients en arrêt cardiaque sans sus-décalage du segment ST ont autant d'atteinte coronaire que les patients avec un SCA ST- et ceux qui ont un ST+ ou une FV réfractaire au moment de l'arrêt cardiaque ont la même prévalence

de lésions coronaires que les patients coronarographiés pour une STEMI en dehors de l'arrêt cardiaque (**fig. 3**) [19]. Même si des études sont encore en cours, il semble actuellement indispensable de réaliser une coronarographie en cas d'arrêt cardiaque sur rythme choquable. La prise en charge des patients sans rythme choquable reste plus controversée.

### ■ Pacemakers et défibrillateurs

L'infection de prothèse et l'endocardite sur sonde représentent les complications les plus redoutées après l'implantation de pacemakers ou défibrillateurs. Le risque persiste malgré l'utilisation d'une antibiothérapie prophylactique à l'implantation et est augmenté par le nombre de sondes endovasculaires implantées et en cas de réintervention. Une poche résorbable diffusant des antibiotiques a été proposée pour limiter le risque infectieux (**fig. 4A**). Cette poche a été testée dans l'étude WRAP-IT [20]. Près de 7 000 patients devant avoir un changement de boîtier, un rajout de sonde

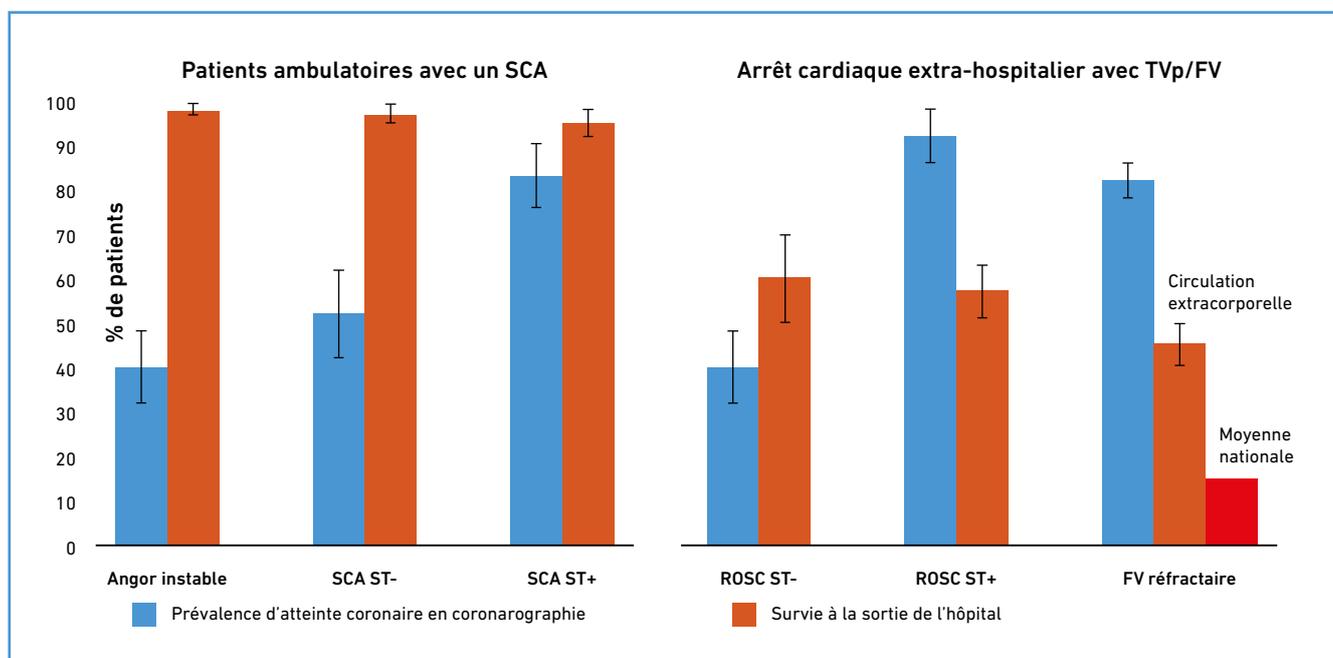


Fig. 3 : Prévalence des lésions coronaires et survie à la sortie de l'hôpital en fonction de la situation clinique. D'après [19].

## L'année cardiologique

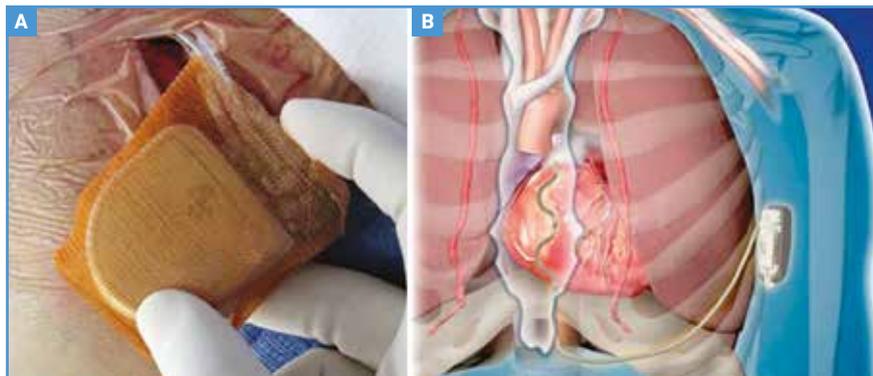


Fig. 4: Panel A: poche résorbable délivrant des antibiotiques; panel B: sonde sous-sternale et boîtier sous-cutané de défibrillation.

ou une primo-implantation pour resynchronisation ont été randomisés 1/1 pour avoir ou pas la poche antibiotique. Le critère de jugement principal était la survenue, dans les 12 mois suivant l'implantation, d'une infection justifiant l'extraction du matériel ou la révision de la loge, l'utilisation d'antibiotique au long cours en raison d'une récurrence d'infection ou d'un décès. Le critère principal était moins souvent atteint dans le groupe poche antibiotique que dans le groupe contrôle (0,7 % vs 1,2 % ; HR = 0,60 ; IC 95 % : 0,36-0,98 ; p = 0,04). Il n'y a pas eu majoration des complications per-procédure dans le groupe interventionnel (6,0 % vs 9,9 % dans le groupe contrôle ; HR = 0,87 ; IC 95 % : 0,72-1,06 ; p de non-infériorité < 0,001) [20]. Ce système réduit donc l'incidence des complications infectieuses sans majoration des complications. Il devrait logiquement être proposé aux patients à plus haut risque infectieux.

Plusieurs études ont suggéré que la stimulation hisienne pourrait constituer une alternative à la resynchronisation par une stimulation ventriculaire gauche quand celle-ci n'est pas réalisable voire même en première intention [21]. L'étude His-SYNC présentée à l'HRS 2019 est une étude pilote randomisée comparant la stimulation hisienne (His-CRT) à la resynchronisation par une stimulation ventriculaire gauche classique (BiV). La His-CRT rédui-

sait la durée de QRS de 167 à 140 ms, p = 0,001, alors que le raccourcissement du QRS n'était pas significatif dans le bras BiV (de 162 à 153 ms ; p = 0,13). Il n'y avait pas de différence significative d'amélioration de la FEVG dans les 2 groupes (9,1 % avec His-CRT vs 5,2 % en BiV ; p = 0,33), des taux de réponse à la resynchronisation en échocardiographie, ni des taux d'hospitalisation ou de mortalité. Cette absence de différence a pu être favorisée par un taux important de *cross-over* (48 % dans le bras His-CRT et 26 % dans le bras BiV) et n'exclut pas forcément un bénéfice de la stimulation hisienne. L'analyse *on treatment* permet de considérer que cela reste une hypothèse à valider par de nouvelles études [22]. Mais le taux de *cross-over* dans le bras His-CRT souligne les limites techniques de cette stratégie avec le matériel actuel.

L'étude MADIT-CHIC, également présentée à l'HRS, a évalué l'impact de la resynchronisation chez les patients avec une cardiomyopathie induite par la chimiothérapie. Il s'agit d'une petite étude incluant 30 patients suivis 6 mois. Cependant, la resynchronisation était associée à une amélioration de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et des paramètres échocardiographiques. De plus, 41 % des patients amélioraient leur classe NYHA et 83 % n'avaient pas de symptômes d'insuffisance cardiaque décompensée. Ce type de patients a été très peu évalué. L'étude MADIT-CHIC montre qu'il

n'y a pas de raison de ne pas leur proposer une resynchronisation lorsque les critères habituels d'indication sont présents.

Le défibrillateur entièrement sous-cutané avait jusqu'à présent été évalué par des registres incluant une plus faible proportion de patients avec une cardiopathie ou des comorbidités que ce qui est observé chez les patients implantés avec un DAI endovasculaire conventionnel. L'étude UNTOUCHED a évalué le DAI sous-cutané chez des patients avec une FEVG  $\leq 35$  % implantés en prévention primaire [23]. Le taux de succès d'implantation a été de 99,6 % (1 112/1 116 patients). Parmi les patients qui ont eu un test de défibrillation (82 %), la défibrillation était efficace dans 99,2 % des cas mais 6,5 % des patients nécessitaient un choc > 65 Joules. Le taux de complications à 30 jours était de 4,2 % (essentiellement des problèmes de cicatrisation [45 %] ou de seuil de défibrillation ou d'impédance de choc [19 %]) [23]. Ces résultats sont encourageants. Ils posent cependant la question de la marge de sécurité de défibrillation chez certains patients. On peut également regretter que le DAI sous-cutané ne soit pas comparé au DAI conventionnel dans une étude randomisée.

Les premières implantations humaines du défibrillateur extravasculaire sous-sternal développé par Medtronic ont été présentées à HRS. La sonde de défibrillation est insérée de manière percutanée en sous-sternal et reliée à un boîtier sous cutané sous-axillaire gauche (fig. 4B). 21 patients ont été implantés en Australie et en Nouvelle-Zélande. Le test de défibrillation a été réalisé chez 19 patients et efficace chez 17 (89,5 %). La sonde pouvait stimuler le ventricule chez 95 % des patients. Un patient a eu, après la sortie de l'hôpital, une TV qui a été correctement détectée et réduite. C'est une étude de faisabilité. Il faudra cependant attendre la validation de l'efficacité de ce dispositif ainsi que la comparaison avec les systèmes existants en termes de complications.

## ■ Conclusion

L'année écoulée a une nouvelle fois été riche d'enseignements en rythmologie. La miniaturisation et les progrès des analyses des ECG par la machine, les nouvelles techniques d'ablation non invasive ou encore les développements techniques en stimulation et défibrillation suscitent beaucoup d'espoirs et ouvrent de nombreux champs de recherche. La validation rigoureuse de ces avancées est indispensable à la fois pour la sécurité de nos patients et la pérennité des systèmes de financement des dépenses de santé. Il est donc indispensable de laisser le temps à l'évaluation avant d'adopter la dernière nouveauté.

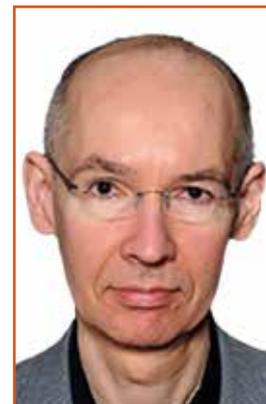
## BIBLIOGRAPHIE

- TIKKANEN E, GUSTAFSSON S, KNOWLES JW *et al.* Body composition and atrial fibrillation: a Mendelian randomization study. *Eur Heart J*, 2019;40:1277-1282.
- KIM TH, YANG PS, YU HT *et al.* Effect of hypertension duration and blood pressure level on ischaemic stroke risk in atrial fibrillation: nationwide data covering the entire Korean population. *Eur Heart J*, 2019;40:809-819.
- MAHESHWARI A, NORBY FL, ROETKER NS *et al.* Refining Prediction of Atrial Fibrillation-Related Stroke Using the P<sub>2</sub>-CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsc Score. *Circulation*, 2019;139:180-191.
- HEALEY JS, GLADSTONE DJ, SWAMINATHAN B *et al.* Recurrent Stroke With Rivaroxaban Compared With Aspirin According to Predictors of Atrial Fibrillation: Secondary Analysis of the NAVIGATE ESUS Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*, 2019;76:764-773.
- DIENER HC, SACCO RL, EASTON JD *et al.* RE-SPECT ESUS Steering Committee and Investigators. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*, 2019;380:1906-1917.
- KIM D, YANG PS, YU HT *et al.* Risk of dementia in stroke-free patients diagnosed with atrial fibrillation: data from a population-based cohort. *Eur Heart J*, 2019;40:2313-2323.
- STEINHUBL SR, WAALEN J, EDWARDS AM *et al.* Effect of a Home-Based Wearable Continuous ECG Monitoring Patch on Detection of Undiagnosed Atrial Fibrillation: The mSToPS Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2018;320:146-155.
- JONAS DE, KAHWATI LC, YUN JDY *et al.* Screening for Atrial Fibrillation With Electrocardiography: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*, 2018;320:485-498.
- HANNUN AY, RAJPURKAR P, HAGHPANAHI M *et al.* Cardiologist-level arrhythmia detection and classification in ambulatory electrocardiograms using a deep neural network. *Nat Med*, 2019;25:65-69.
- ATTIA ZI, NOSEWORTHY PA, LOPEZ-JIMENEZ F *et al.* An artificial intelligence-enabled ECG algorithm for the identification of patients with atrial fibrillation during sinus rhythm: a retrospective analysis of outcome prediction. *Lancet*, 2019;394:861-867.
- PLUYMAEKERS NAHA, DUDINK EAMP, LUERMANS JGM *et al.* RACE 7 ACWAS Investigators. Early or Delayed Cardioversion in Recent-Onset Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2019;380:1499-1508.
- PACKER DL, MARK DB, ROBB RA *et al.* CABANA Investigators. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2019;321:1261-1274.
- MARK DB, ANSTROM KJ, SHENG S *et al.* CABANA Investigators. Effect of Catheter Ablation vs Medical Therapy on Quality of Life Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2019;321:1275-1285.
- BLOMSTRÖM-LUNDQVIST C, GIZURARSON S, SCHWIELER J *et al.* Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Medication on Quality of Life in Patients With Atrial Fibrillation: The CAPTAF Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2019;321:1059-1068.
- VISKIN S, CHORIN E, VISKIN D *et al.* Quinidine-Responsive Polymorphic Ventricular Tachycardia in Patients With Coronary Heart Disease. *Circulation*, 2019;139:2304-2314.
- ROBINSON CG, SAMSON PP, MOORE KMS *et al.* Phase I/II Trial of Electrophysiology-Guided Noninvasive Cardiac Radioablation for Ventricular Tachycardia. *Circulation*, 2019;139:313-321.
- MILES C, FINOCCHIARO G, PAPADAKIS M *et al.* Sudden Death and Left Ventricular Involvement in Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circulation*, 2019;139:1786-1797.
- VÄHÄTALO JH, HUIKURI HV, HOLMSTRÖM LTA *et al.* Association of Silent Myocardial Infarction and Sudden Cardiac Death. *JAMA Cardiol*, 2019 Jul 10. doi: 10.1001/jamacardio.2019.2210. [Epub ahead of print]
- YANNOPOULOS D, BARTOS JA, AUFDERHEIDE TP *et al.* American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee. The Evolving Role of the Cardiac Catheterization Laboratory in the Management of Patients With Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 2019;139:e530-e552.
- TARAKJI KG, MITTAL S, KENNERGREN C *et al.* WRAP-IT Investigators. Antibacterial Envelope to Prevent Cardiac Implantable Device Infection. *N Engl J Med*, 2019;380:1895-1905.
- SHARMA PS, NAPERKOWSKI A, BAUCH TD *et al.* Permanent His Bundle Pacing for Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Heart Failure and Right Bundle Branch Block. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2018;11:e006613.
- UPADHYAY GA, VIJAYARAMAN P, NAYAK HM *et al.* His-SYNC Investigators. On-treatment comparison between corrective His bundle pacing and biventricular pacing for cardiac resynchronization: A secondary analysis of His-SYNC. *Heart Rhythm*, 2019 May 13. pii: S1547-5271(19)30440-0. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.05.009. [Epub ahead of print]
- BOERSMA LV, EL-CHAMI MF, BONGIORNI MG *et al.* Understanding Outcomes with the EMBLEM S-ICD in Primary Prevention Patients with Low EF Study (UNTOUCHED): Clinical characteristics and perioperative results. *Heart Rhythm*, 2019;16:1636-1644.

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

## L'année cardiologique

# Quoi de neuf dans les valvulopathies ?



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

Après la publication des études MITRA-FR et COAPT l'année dernière, avec toutes les interrogations qui en découlent, l'événement marquant de cette année 2019 est, bien sûr, celui des 2 études sur le TAVI chez les patients à faible risque et cette fois leurs conclusions et implications cliniques sont sans appel. De nombreuses publications parues cette année prennent une importance particulière dans ce contexte. L'actualité sur les valves mitrale et tricuspide est un peu en retrait par rapport à celle de la valve aortique.

### La valve aortique

#### 1. Le TAVI chez les patients à faible risque

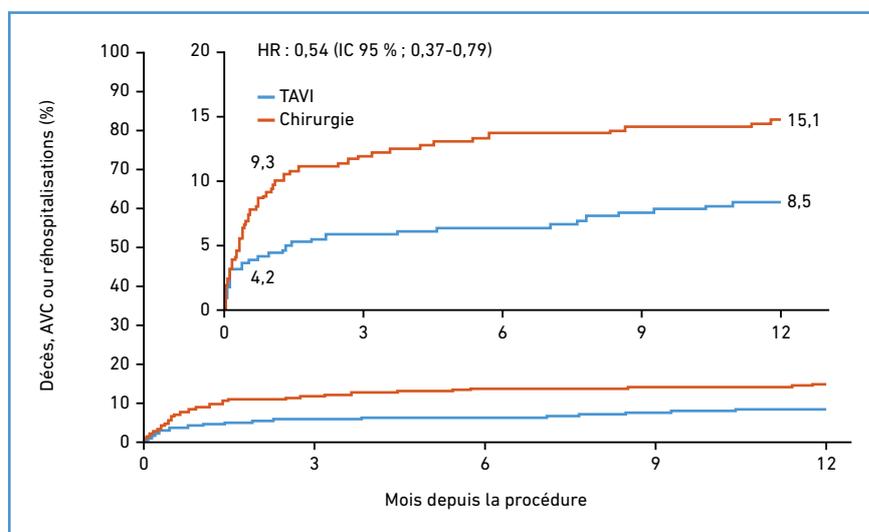
Les résultats des études américaines PARTNER 3 et Evolut Low Risk, simultanément présentés à l'ACC et publiés dans le *New England Journal of Medicine* [1, 2] ont été largement diffusés et commentés. **PARTNER 3** a inclus dans 71 centres 1 000 patients à faible risque chirurgical (âge moyen 73 ans, score STS moyen 1,9 %) randomisés entre TAVI transfémoral utilisant la valve Edwards SAPIEN 3 et remplacement valvulaire aortique chirurgical. Sur le critère de jugement primaire, combinant décès, AVC et réhospitalisations à 1 an (**fig. 1**), les performances du TAVI étaient non seulement non inférieures, mais supérieures à celles de la chirurgie (8,5 % vs 15,1 % ;  $p < 0,001$  pour la non-infériorité ;  $p = 0,01$  pour la supériorité).

Le TAVI remplissait également les critères de non-infériorité ou de supériorité

pour tous les autres critères de jugement (AVC, décès + AVC, fibrillation auriculaire, qualité de vie) et permettait une hospitalisation plus courte que la chirurgie. Aucune différence n'était par contre observée sur les complications vasculaires majeures, le taux d'implantation de pacemaker ou de fuite paravalvulaire modérée ou sévère. Ces résultats ont été accueillis par une *standing ovation* lors de leur présentation à l'ACC et accompagnés d'un commentaire d'Eugene Braunwald qualifiant leur importance "d'historique".

Bâtie sur le même modèle, l'étude **Evolut Low Risk** a inclus près de 1 500 patients âgés en moyenne de 74 ans. Les prothèses percutanées utilisées ici étaient la CoreValve ou l'Evolut R de Medtronic. Le critère de jugement primaire était la combinaison décès + AVC invalidant à 2 ans : 5,3 % dans le groupe TAVI, 6,7 %

dans le groupe chirurgie. L'analyse bayésienne a conclu à une probabilité de non-infériorité du TAVI  $> 0,999$  (**fig. 2**). Les taux à 30 jours d'AVC invalidants (0,5 % vs 1,7 %), de saignements (2,4 % vs 5,7 %), d'insuffisance rénale aiguë (0,8 % vs 2,8 %) et de fibrillation atriale (7,7 % vs 35,4 %) étaient plus faibles après TAVI, mais ceux de fuites aortiques modérées ou sévères (3,5 % vs 0,5 %) et de pacemaker (17,4 % vs 6,1 %) plus élevés. À 1 an, les gradients transprothétiques (8,6 mmHg vs 11,2 %) étaient



**Fig. 1 :** Étude PARTNER 3 : résultats sur le critère de jugement principal (combinaison décès + AVC + réhospitalisations).

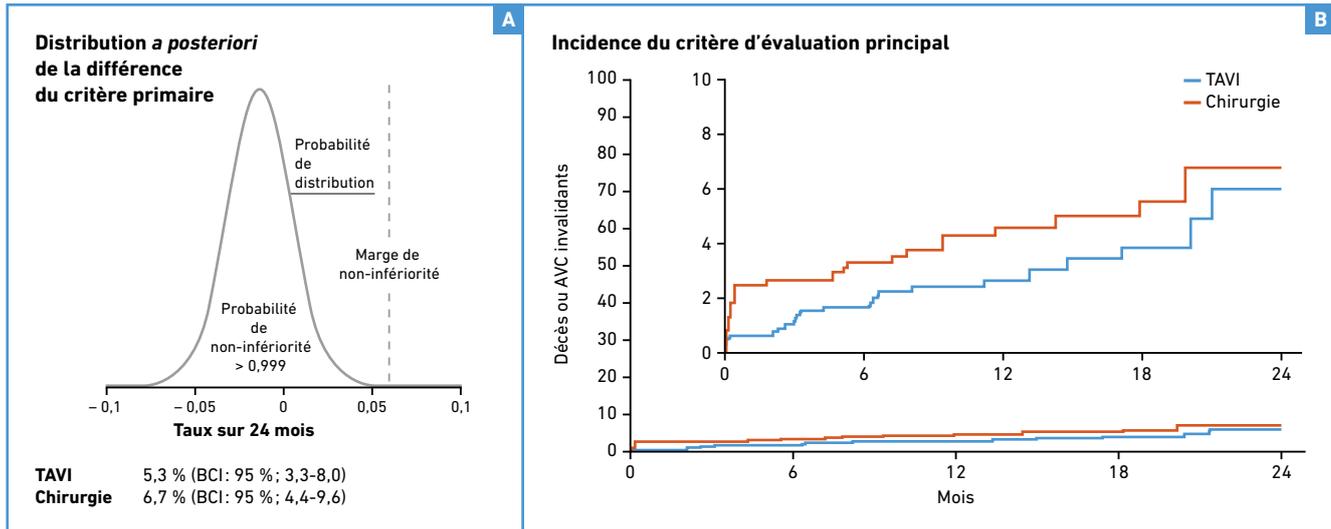


Fig. 2 : Étude Evolut Low Risk : résultats sur le critère de jugement principal (combinaison décès + AVC invalidants).

plus faibles après TAVI qu'après chirurgie et les surfaces orificielles plus larges (2,3 cm<sup>2</sup> vs 2,0 cm<sup>2</sup>).

Sur la base de ces 2 études, **la FDA vient d'approuver l'utilisation de la SAPIEN 3 et de l'Evolut R pour le traitement des patients à faible risque**, créant un véritable changement de paradigme dans la prise en charge du rétrécissement aortique. Il est difficile de présumer des implications cliniques à très court terme de ces résultats en France, car les recommandations européennes actuelles ne seront vraisemblablement pas modifiées avant leur prochaine version prévue en 2021 et les politiques de remboursement des prothèses percutanées ne semblent pas devoir être modifiées prochainement. Cependant, il est certain que la tendance continue de diminution progressive du profil de risque des patients traités par TAVI, observée dans la plupart des centres et des pays au cours des dernières années, va s'accélérer et se généraliser.

En Allemagne, cette tendance est déjà largement installée. Dans le **registre GARY** [3], entre 2014 et 2015, 20 549 patients à faible risque (score STS < 4 %) ont été traités pour un rétrécissement aortique calcifié (RAC) serré, 14 487 par chirurgie et 6 062 par TAVI.

Les patients traités par TAVI ont eu une survie à 30 jours plus élevée qu'après chirurgie (98,1 % vs 97,1 % ; p = 0,014) et identique à 1 an (90,0 % vs 91,2 % ; p = 0,158). Ces résultats d'un registre observationnel vont donc dans le même sens que ceux des études randomisées et, d'une façon plus générale, toute la littérature portant sur la comparaison entre TAVI et chirurgie tend à démontrer la supériorité du TAVI sur la chirurgie dans toutes les catégories de patients, indépendamment de leur profil de risque. Dès lors, un certain nombre de questions se posent :

- faut-il proposer le TAVI à tous, dans quelles conditions et quel environnement ?
- que sait-on de nouveau sur la durabilité des prothèses ?
- faut-il privilégier certains modèles ?
- quelles conséquences économiques peut-on prévoir ?

## 2. Le TAVI pour tous ?

La réponse est **non**, pour plusieurs raisons. Les critères de sélection des études sur le risque faible étaient en effet draconiens sur le plan anatomique. Seules les voies transfémorales ont été retenues. Par ailleurs, les bicuspidies ont été exclues. Il n'est donc pas possible d'étendre leurs

conclusions à ces populations, d'autant qu'une étude de cohorte basée sur l'analyse de 81 822 patients (2 726 bicuspidies et 79 096 tricuspides) inclus dans le registre américain TVT [4] a montré une augmentation du risque d'AVC à 30 jours dans le groupe des bicuspidies (2,5 % contre 1,6 %) et de celui de conversion chirurgicale. Les autres critères de jugement (mortalité, hémodynamique, qualité de vie) étaient identiques dans les 2 groupes. Une étude randomisée serait nécessaire pour définitivement évaluer la sécurité et l'efficacité du TAVI dans cette population.

**L'âge** est un paramètre essentiel dans le choix du traitement et risque faible ne signifie pas âge jeune. L'âge moyen des patients dans les études faible risque était de 73/74 ans et très peu de patients de moins de 65 ans ont été inclus. Il est donc très discutable de proposer un TAVI aux patients de moins de 70 ou 65 ans, d'autant que la question de la durabilité des prothèses percutanées reste posée pour ces tranches d'âge. Les dernières publications sur le sujet restent rassurantes, mais toujours pour des durées médianes de suivi de l'ordre de 6 ans.

Ainsi, le Registre UK TAVI, portant sur 241 patients suivis entre 5 et 10 ans, a

## L'année cardiologique

montré seulement 1 cas (0,4 %) de détérioration valvulaire structurelle sévère et 21 cas (8,7 %) de détérioration modérée [5]. Dans l'étude NOTION (randomisation TAVI vs chirurgie chez les patients tout-venant, à risque globalement faible), le taux de détérioration valvulaire structurelle était plus élevé à 6 ans après chirurgie qu'après TAVI (24 % vs 4,8 % ;  $p < 0,001$ ) alors que les taux de détérioration non structurelle étaient identiques (57,8 % vs 54 %), de même que ceux des défaillances valvulaires (décès liés à la valve, réinterventions sur la valve aortique ou détérioration structurelle sévère) (6,7 % vs 7,5 %) et des endocardites (5,9 % vs 5,8 %) [6].

Il est encore trop tôt pour conclure, mais la qualité des registres et études en cours et l'utilisation de définitions communes permettront d'obtenir une réponse dans les années qui viennent. Il n'en est pas de même pour l'analyse de la durabilité des bioprothèses chirurgicales. La grande revue publiée dans le JAMA [7], portant sur plus de 100 000 patients suivis en moyenne de 1 à 14 ans et montrant des estimations jusqu'à 30 ans, démontre l'absence de conclusion possible du fait de la grande variabilité des méthodologies et définitions, et de l'absence de rigueur dans le suivi des patients.

### 3. Le TAVI partout ?

Avec l'extension des indications du TAVI, la question de l'autorisation de petits centres non chirurgicaux à réaliser les procédures devient récurrente. Une nouvelle publication du *New England Journal of Medicine* s'inscrit résolument contre cette éventualité [8]. Dans le registre TVT, plus de 100 000 patients ont été traités par TAVI dans 555 hôpitaux et 2 960 opérateurs. Une association inverse entre le volume annuel des TAVI et la mortalité a été observée. La mortalité des centres du quartile de plus faible activité était de 3,2 %, contre 2,7 % pour ceux du quartile de plus forte activité ( $p = 0,02$ ). Après exclusion de la période d'apprentissage des 12 premiers mois

d'activité, la différence entre les centres restait identique (3,1 % contre 2,6 %).

Dans le même sens, une étude du *JAMA Cardiology* [9] a analysé la corrélation entre les résultats de la chirurgie de remplacement valvulaire aortique et ceux du TAVI sur 51 924 patients traités dans 519 hôpitaux aux États-Unis. La mortalité observée à 30 jours et 1 an post-TAVI augmentait parallèlement à l'augmentation de la mortalité post-remplacement valvulaire aortique. Ce parallélisme entre les résultats de la chirurgie valvulaire aortique et du TAVI tient probablement à la qualité de l'ensemble de la prise en charge dans une structure donnée, de l'évaluation à la procédure et aux soins postopératoires et ne plaide pas pour une extension du TAVI à des centres n'ayant aucune expérience chirurgicale.

### 4. Quelles prothèses utiliser ?

Malgré la grande diffusion de la technique, peu de données concernent les avantages/risques comparés des 2 principaux types de prothèses, déployées par ballon et auto-déployées. Dans l'étude CENTER [10], 12 381 patients provenant de 10 registres ou études ont été comparés en utilisant un score de propension selon qu'ils ont été traités par une prothèse déployée par ballon ( $n = 6 239$ ) ou auto-déployée ( $n = 6 142$ ). Les prothèses de première et dernière génération de chaque groupe ont été séparées et analysées séparément. La mortalité à 30 jours était identique dans les 2 groupes, mais les AVC étaient moins fréquents dans le groupe prothèse à ballonnet (1,9 % vs 2,6 % ;  $p = 0,03$ ), de même que les implantations de pacemaker (7,8 % vs 20,3 % ;  $p < 0,001$ ). Par contre, les patients traités par des prothèses déployées par ballon de dernière génération avaient plus de saignements majeurs et menaçant le pronostic vital que les prothèses auto-déployées (4,8 % vs 2,1 % ;  $p < 0,001$ ).

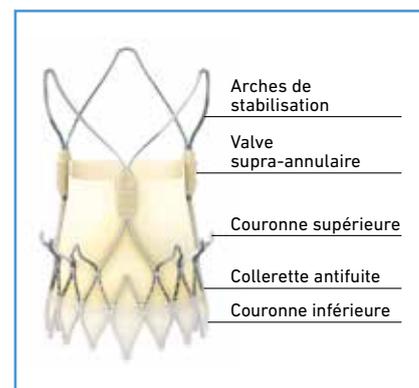
Plutôt qu'entreprendre une étude comparative randomisée entre ces 2 types de

prothèses, ces résultats doivent inciter à utiliser l'un ou l'autre en fonction du profil de risque et de l'anatomie de chaque patient particulier, comme le suggère par ailleurs l'étude de Fischer *et al.* [11]. Cela est d'autant plus important que cette année a vu le remboursement en France d'une nouvelle prothèse, l'ACURATE neo™ de la société Boston Scientific.

Il s'agit d'une valve en Nitinol, supra-annulaire, auto-déployée, dont le développement se fait en 2 parties, de haut en bas, et dont le positionnement stable permet un bon alignement et une bonne étanchéité (fig. 3). Elle est disponible en 3 tailles (23, 25 et 27 mm). Ses principaux avantages sont le faible débord dans la chambre de chasse VG, diminuant le risque de trouble de la conduction et la préservation d'un accès facile aux coronaires. Elle pourrait donc trouver une place complémentaire à celle des prothèses actuellement utilisées.

### 5. TAVI et endocardite

Le risque d'endocardite post-TAVI est encore mal connu et c'est un paramètre important à prendre en compte avec l'extension des indications. Une étude



**Fig. 3 :** Prothèse ACURATE neo™. Arches de stabilisation : alignement automatique de la valve dans l'anneau natif ; valve supra-annulaire : feuillets péri-cardiques porcins, traitement anti-calcification ; couronne supérieure : ancrage supra-annulaire minime, couvre les feuillets natifs et offre un dégagement coronaire ; collerette antifuite : étanchéité contre les fuites paravalvulaires ; couronne inférieure : protrusion minimale dans la chambre de chasse du ventricule gauche, risque d'interférence minime avec les voies de conduction.

danoise [12] a comparé l'incidence de survenue d'une endocardite infectieuse chez 2 632 patients traités par TAVI et 3 777 par chirurgie. Les taux bruts de survenue d'une endocardite étaient identiques dans les 2 groupes : 1,6 pour 100 patients-années dans le groupe TAVI et 1,2 dans le groupe chirurgie. Le risque cumulé à 1 an était de 2,3 % pour le TAVI et de 1,8 % pour la chirurgie. À 5 ans, les risques étaient respectivement de 5,8 % et 5,1 %. En analyse multivariée, le TAVI n'était pas associé à un risque accru d'endocardite par rapport à la chirurgie.

Une étude finlandaise, portant sur 3 130 patients traités par TAVI et 4 333 par chirurgie, aboutit aux mêmes conclusions [13]. L'incidence d'endocardite est de 3,4/1 000 patients-années après TAVI et 2,9 après chirurgie, sans différence selon le type de procédure en analyse multivariée. L'absence de risque accru d'endocardite par rapport à la chirurgie lève une nouvelle hypothèse sur le développement du TAVI dans les prochaines années.

Signalons ici l'étude POET portant sur le traitement antibiotique de l'endocardite infectieuse [14]. Cette étude a testé l'hypothèse qu'un passage précoce à une antibiothérapie orale aurait des résultats identiques à ceux d'une voie intraveineuse prolongée 6 semaines chez les patients stables. 400 patients porteurs d'une endocardite sur valve native ou prothèse ont été randomisés. Tous ont été traités au moins 10 jours par voie intraveineuse. Les patients du groupe voie orale ont ensuite été traités en ambulatoire chaque fois que possible.

Le critère primaire de jugement (décès toute cause + chirurgie cardiaque non programmée + accident embolique + récurrence bactériémique à 6 mois de la fin du traitement antibiotique) est survenu chez 24 patients (12,1 %) du groupe voie intraveineuse et 18 (9,0 %) du groupe voie orale ( $p = 0,4$ ). Cette étude montre que, chez les patients atteints d'une endocardite infectieuse

du cœur gauche cliniquement stables, une antibiothérapie orale précoce est non inférieure à une voie intraveineuse prolongée.

## 6. TAVI et ressources économiques

Bien que l'économie du système de santé américain diffère beaucoup du nôtre, l'étude du registre STS/ACC TVT sur l'impact du TAVI sur les dépenses de santé apporte des renseignements intéressants [15]. Elle a porté sur plus de 15 000 patients âgés en moyenne de 84 ans, à haut risque chirurgical (score STS 7 %), en majorité traités par voie transfémorale. Après TAVI, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque ont diminué par rapport à l'année précédant le TAVI, mais les hospitalisations pour causes non cardiovasculaires et pour saignements ont augmenté. La diminution des hospitalisations la plus importante a été observée chez les patients ayant une FEVG < 30 %. Les dépenses étaient globalement diminuées chez tous les patients et chez les survivants à 1 an du TAVI.

Malgré la persistance d'un taux élevé d'hospitalisations après TAVI dans cette population à haut risque, l'étude démontre le bénéfice économique du TAVI dans le modèle américain. Il faudrait envisager des études de même nature en Europe grâce à l'analyse combinée de grandes bases de données nationales et internationales, et les répéter dans le temps en fonction du profil des patients traités.

## 7. TAVI et système rénine-angiotensine

Une étude intéressante a analysé le rôle des inhibiteurs du système rénine-angiotensine (ISRA) après TAVI. Dans une cohorte de 2 785 patients, 1 622 patients ont été traités par ISRA. Après ajustement pour les caractéristiques de base des patients, une diminution plus importante des volumes et de l'hypertrophie ventriculaires gauches a été observée dans le groupe traité par ISRA, de même qu'une meilleure survie à 3 ans [16]. Ces résultats suggèrent un effet

protecteur du système cardiovasculaire, probablement en rapport avec l'interférence de cette classe thérapeutique sur le remodelage ventriculaire. Une étude randomisée est en cours pour explorer cette hypothèse, l'étude RASTAVI (*Renin-Angiotensin System blockade benefits in clinical evolution and ventricular remodeling after Transcatheter Aortic Valve Implantation*, NCT03201185).

## ■ La valve mitrale

Après les résultats des études sur la réparation mitrale percutanée par MitraClip MITRA-FR et de COAPT l'année dernière, cette année a vu la publication de nombreuses discussions/controverses/synthèses sur les implications cliniques de ces études discordantes [17]. Mais les principales publications originales ont concerné l'implantation valvulaire mitrale par cathéter (TMVI).

### 1. Valve-in-valve, valve-in-ring, valve-in-MAC

Un registre multicentrique [18] a inclus 521 patients traités par TMVI pour dégénérescence de bioprothèse ( $n = 322$ ), d'annuloplastie ( $n = 141$ ) ou de maladie mitrale avec calcification de l'anneau mitral (MAC,  $n = 58$ ). La majorité a été traitée par voie transapicale et en utilisant une prothèse SAPIEN. Le succès technique global a été de 87 %, mais plus élevé dans les ViV que dans les ViR et les ViMAC (94 % vs 81 % vs 62 % ;  $p < 0,001$ ), du fait de la survenue plus fréquente d'une obstruction de la chambre de chasse et de la nécessité d'implanter une seconde prothèse dans ces derniers groupes. La survenue d'une fuite périprothétique a été plus fréquente après ViR que dans les autres groupes. La mortalité était plus élevée à 30 jours après ViMAC qu'après ViR ou ViV (34 % vs 10 % vs 6 % ;  $p < 0,001$ ) ainsi qu'à 1 an (63 % vs 31 % vs 14 % ;  $p < 0,001$ ). En analyse multivariée, les patients ViR et ViMAC avaient une mortalité plus élevée que les ViV (ViR vs ViV ; HR [hazard

## L'année cardiologique

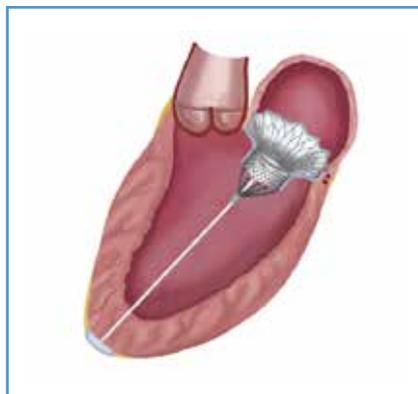
ratio] : 1,99 ;  $p = 0,003$  et ViMAV vs ViV ; HR : 5,29 ;  $p < 0,001$ ).

Cette étude confirme la faisabilité du TMVI, mais la forte hétérogénéité des résultats, excellents pour les ViV, beaucoup plus incertains après ViR et surtout ViMAC, soulignant la nécessité d'un *screening* soigneux et d'une grande expérience technique pour prendre en charge ces patients.

### 2. La prothèse Tendyne

La plus grande série de TMVI pour le traitement de l'insuffisance mitrale primaire ou secondaire sur valve native a été menée avec ce dispositif développé par la société Abbott [19]. Il s'agit d'une prothèse en Nitinol implantée par voie transapicale, dont la stabilité est assurée par une attache épiscoparique (**fig. 4**). Sur les 100 patients traités, le taux de succès technique a été de 96 %. Il n'y a eu aucun décès procédural. La mortalité et le taux d'AVC à 30 jours étaient respectivement de 6 % et 2 %. La survie à 1 an a été de 72 %, la plupart des décès étant de cause cardiaque, et 88 % des survivants étaient en classe I/II de la NYHA.

Malgré une mortalité encore élevée à 1 an, les résultats de cette étude sont en net progrès par rapport à ceux des



**Fig. 4 :** Prothèse Tendyne composée de 2 parties auto-déployées en Nitinol : la partie supérieure est déployée en collerette dans l'oreillette gauche et la partie inférieure dans l'anneau mitral. La valve est composée de 3 feuillets en péricarde porcine. Sa stabilité est assurée par une attache reliée à un patch épiscoparique apical.



**Fig. 5 :** prothèse SAPIEN M3. Le dispositif consiste en un système d'ancrage en Nitinol (A) et une valve percutanée déployée par ballon, recouverte de PET (B), formant un ensemble ancré et stabilisé par l'inclusion des feuillets valvulaires mitraux (C).

premières séries de TMVI sur valves natives et marquent peut-être la fin du commencement de cette technique qui a stagné de façon décevante pendant plusieurs années.

### 3. La prothèse SAPIEN M3

Ce nouveau dispositif développé par Edwards a l'avantage majeur, par rapport au précédent, d'être délivré par voie transseptale. Il est composé d'un système de "docking" en Nitinol destiné à encercler les cordages et les feuillets mitraux, d'une prothèse recouverte de PET et déployée par ballon, formant un ensemble ancré et stabilisé par l'attache sur les feuillets mitraux (**fig. 5**).

La série a porté sur 10 patients à haut risque ayant une insuffisance mitrale primaire ou secondaire symptomatique [20]. La fuite a été éliminée ou réduite à l'état de traces chez tous les patients implantés. Chez un patient, un épanchement péricardique est survenu, nécessitant un drainage et la prothèse n'a pas été implantée. À 30 jours, il n'y a eu aucun décès et la seule complication observée a été la récurrence d'une fuite périprothétique chez un patient. Tous les autres ont gardé une fuite  $< 1+$ . Cette étude ouvre la voie au TMVI sur valves natives par voie transseptale, qui sera certainement utilisée par défaut dans l'avenir.

D'autres courtes séries réalisées avec des prothèses différentes ont été présentées oralement, mais aucune n'a fait l'objet de publication formelle.

### 4. Rétrécissement mitral et anticoagulants

Une étude coréenne [21] pose à nouveau la question de l'utilisation des anticoagulants oraux directs (AOD) dans la prévention des accidents thromboemboliques du rétrécissement mitral (RM). Elle a inclus 2 230 patients porteurs d'un RM serré en fibrillation atriale, traités soit par des AOD, soit par de la warfarine. Les critères de jugement étaient la combinaison AVC ischémique ou embolie systémique pour l'efficacité, et l'hémorragie intracrânienne pour la sécurité. Pour le premier, le taux a été de 2,2 % dans le groupe AOD et de 4,2 % dans le groupe warfarine, pour le second il a été de 0,5 % dans le groupe AOD et de 0,9 % dans le groupe warfarine. Ces résultats prometteurs pour les AOD devront être confirmés dans une étude randomisée.

### La valve tricuspide

La valve tricuspide pose toujours de difficiles problèmes thérapeutiques en raison de la sévérité globale des patients et de l'absence de traitement percutané disponible et d'utilisation simple.

#### 1. Échec de la chirurgie

Une étude récente vient confirmer l'absence de bénéfice clinique du traitement chirurgical des insuffisances tricuspides (IT) isolées [22]. Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 3 276 patients atteints d'IT sévère entre 2001 et 2016.

Une petite minorité (5 %) a été traitée chirurgicalement soit par réparation (84 %), soit par remplacement (16 %), et 95 % ont été traités médicalement. Aucune différence de survie à long terme n'a été observée entre les patients traités médicalement et chirurgicalement (HR: 1,34 ; p = 0,29).

Dans le groupe des patients chirurgicaux, aucune différence n'a été observée entre ceux traités par réparation ou par remplacement (HR: 1,53 ; p = 0,25). Ces résultats soulignent la nécessité de pouvoir disposer de traitements percutanés fiables pour tenter d'améliorer le pronostic de ces patients à haut risque.

## 2. Cardioband tricuspide

Les résultats à 6 mois de l'annuloplastie directe par Cardioband sont assez prometteurs [23]. La série porte sur 30 patients inopérables traités par Cardioband pour une IT sévère symptomatique, avec un taux de succès technique initial de 100 %. Trois décès ont été relevés à 6 mois. Par rapport à l'état basal, la réduction du diamètre septolatéral de l'anneau était de 9 %, celle de la surface de l'orifice régurgitant de 50 % et de la *vena contracta* de 20 %.

Une amélioration d'au moins une classe de la NYHA a été observée chez 76 % des patients, 88 % d'entre eux étant en classe I/II. La distance de marche de 6 min a été améliorée de 60 m et le questionnaire de qualité de vie de Kansas City de 24 points. Ces résultats, même prometteurs, restent très préliminaires et nécessitent d'être confirmés par des études à plus large échelle.

## 3. Clip tricuspide

Il n'y a pas eu cette année d'avancée majeure concernant le clip tricuspide. La technique continue à se développer dans quelques pays européens comme l'Allemagne et la Suisse, mais reste non accessible, sauf exception, dans la plupart des autres, y compris la France. Un

registre multicentrique français pourrait voir le jour courant 2020 mais de nombreux points pratiques et réglementaires restent à traiter.

## Conclusion

2019 a donc vu se clore la série des études PARTNER débutée il y a 10 ans démontrant, avec ses homologues pour la CoreValve, la supériorité globale du TAVI sur la chirurgie dans la prise en charge du rétrécissement aortique. Les années qui viennent vont donc voir de profonds changements dans les recommandations des sociétés savantes et dans les pratiques dans ce domaine.

Les résultats récemment obtenus dans le remplacement valvulaire mitral percutané laissent espérer une mise à disposition de prothèses pour la pratique clinique dans un avenir proche. En revanche, les traitements percutanés de l'insuffisance tricuspide restent difficilement accessibles dans la plupart des pays européens et les perspectives d'amélioration à brève échéance incertaines.

## BIBLIOGRAPHIE

1. MACK MJ, LEON MB, THOURANI VH *et al*; for the PARTNER 3 Investigators. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*, 2019;380:1695-1705.
2. POPMA JJ, DEEB GM, YAKUBOV SJ, for the Evolut Low Risk Trial Investigators. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*, 2019;380:1706-1715.
3. BEKEREDJIAN R, SZABO G, BALABAN Ü *et al*. Patients at low surgical risk as defined by the Society of Thoracic Surgeons Score undergoing isolated interventional or surgical aortic valve implantation: in-hospital data and 1-year results from the German Aortic Valve Registry (GARY). *Eur Heart J*, 2019;40:1323-1330.
4. MAKKAR RR, YOON SH, LEON MB *et al*. Association Between Transcatheter Aortic Valve Replacement for Bicuspid vs Tri-

cuspid Aortic Stenosis and Mortality or Stroke. *JAMA*, 2019;321:2193-2202.

5. BLACKMAN DJ, SARAF S, MACCARTHY PA *et al*. Long-Term Durability of Transcatheter Aortic Valve Prostheses. *J Am Coll Cardiol*, 2019;73:537-545.
6. SØNDERGAARD L, IHLEMANN N, CAPODANNO D *et al*. Durability of Transcatheter and Surgical Bioprosthetic Aortic Valves in Patients at Lower Surgical Risk. *J Am Coll Cardiol*, 2019;73:546-553.
7. FATIMA B, MOHANANEY D, KHAN FW *et al*. Durability Data for Bioprosthetic Surgical Aortic Valve: A Systematic Review. *JAMA Cardiol*, 2019;4:71-80.
8. VEMULAPALLI S, CARROLL JD, MACK MJ *et al*. Procedural Volume and Outcomes for Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med*, 2019;380:2541-2550.
9. KUNDI H, POPMA JJ, KHABBAZ KR *et al*. Association of Hospital Surgical Aortic Valve Replacement Quality With 30-Day and 1-Year Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JAMA Cardiol*, 2019;4:16-22.
10. WIENEKE VLA STRA, JAYA CHANDRASEKHAR, ANTONIO J. MUNOZ-GARCIA *et al*. Comparison of balloon-expandable vs. self-expandable valves in patients undergoing transfemoral transcatheter aortic valve implantation: from the CENTER-collaboration. *Eur Heart J*, 2019;40:456-465.
11. FISCHER Q, URENA M, BOULETI *et al*. Performing optimal transcatheter aortic valve implantation. The need for a tailored use of transcatheter valves. *Arch Cardiovasc Dis*, 2019;112:512-522.
12. BUTT JH, IHLEMANN N, DE BACKER O *et al*. Long-Term Risk of Infective Endocarditis After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*, 2019;73:1646-1655.
13. MORIYAMA N, LAAKSO T, BIANCARI F *et al*. Prosthetic valve endocarditis after transcatheter or surgical aortic valve replacement with a bioprosthesis: results from the FinnValve Registry. *EuroIntervention*, 2019;15:e 500-e 507.
14. IVERSEN K, IHLEMANN N, GILL SU *et al*. Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis. *N Engl J Med*, 2019;380:415-424.
15. VEMULAPALLI S, DAI D, HAMMILL BG *et al*. Hospital Resource Utilization Before and After Transcatheter Aortic Valve Replacement. The STS/ACC TVT Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2019;73:1135-1146.
16. RODRIGUEZ-GABELLA T, CATALÁ P, MUÑOZ-GARCÍA AJ *et al*. Renin-Angiotensin System Inhibition Following Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*, 2019;74:631-641.

## L'année cardiologique

17. JUILLIÈRE Y. Lessons from MITRA-FR and COAPT studies: Can we hope for an indication for severe fonctionnal mitral regurgitation in systolic heart failure? *Arch Cardiovasc Dis*, 2019;112:370-373.
18. YOON SH, WHISENANT BK, BLEIZIFFER S *et al.* Outcomes of transcatheter mitral valve replacement for degenerated bioprostheses, failed annuloplasty rings, and mitral annular calcification. *Eur Heart J*, 2019;40:441-451.
19. SORAJJA P, MOAT N, BADHWAR V *et al.* Initial Feasibility Study of a New Transcatheter Mitral Prosthesis. The First 100 Patients. *J Am Coll Cardiol*, 2019;73:1250-1260.
20. WEBB JG, MURDOCH DJ, BOONE RH *et al.* Percutaneous Transcatheter Mitral Valve Replacement First-in-Human Experience With a New Transseptal System. *J Am Coll Cardiol*, 2019;73:1239-1246.
21. KIM JY, KIM SH, MYONG JP *et al.* Outcomes of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Mitral Stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 2019;73:1123-1131.
22. AXTELL AL, BHAMBHANI V, MOONSAMY P *et al.* Surgery Does Not Improve Survival in Patients With Isolated Severe Tricuspid Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, 2019;74:715-725.
23. NICKENIG G, WEBER M, SCHUELER R *et al.* 6-Month Outcomes of Tricuspid Valve Reconstruction for Patients With Severe Tricuspid Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, 2019;73:1905-1915.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants: proctor pour Edwards Lifesciences et Abbott Vascular.

# CŒUR ET TRAVAIL

Vient de paraître

Prévention, prise en charge, maintien dans l'emploi

Sous la direction du Professeur Bernard Pierre

Comité scientifique :

Dr Pierre Attali, Pr Alain Chamoux, Dr Sophie Durand,  
(Dr en droit) Virginie Genty, Dr Chantal Habert, Dr Jean-Pierre Houppe,  
Dr Marie-Christine Iliou, Dr Patrick Varaillac



Quel est le sujet de ce livre ?

Ce livre a été conçu et écrit pour une seule cause : une meilleure protection des salariés atteints d'une cardiopathie et pour une meilleure prévention des maladies cardiovasculaires (30 % des arrêts de travail).

Or, en France, notre système de soins qui « ignore » largement la prévention, ignore encore plus la réadaptation et a développé un système de soins centré sur le curatif (cure) sans sacrifier le préventif (care).

La question qui intéresse les salariés est donc de savoir si la chaîne constituée par les médecins – cardiologues ou généralistes –, les médecins du travail et de prévention, les juristes, les services spécialisés des entreprises apporte les meilleures garanties aux salariés porteurs d'une cardiopathie.

Or, ceux-ci ne parlent pas toujours d'une même voix. Il est donc nécessaire de renforcer les liens, d'améliorer le dialogue entre les premiers intéressés : les médecins cardiologues et les médecins du travail.

Dans cet esprit, les pathologies cardiovasculaires pouvant se rencontrer chez l'adulte en âge de travailler sont traitées en étudiant leur compatibilité ou non avec la reprise et/ou le maintien au travail pour toutes les catégories professionnelles, du « col blanc » au vieux maçon. Les profils (sexe, âge, stress professionnel, prise de médicaments...) et certains postes de travail particuliers (de nuit, posté, avec des contraintes manuelles, à la chaleur, au froid, en altitude, en milieu hyperbare, sans oublier la conduite de véhicules...) sont analysés en tenant compte de contraintes d'ordre réglementaire ou juridique qui régissent tel ou tel domaine.

L'originalité de cet ouvrage collectif (70 chapitres et 70 auteurs) est d'avoir été écrit à plusieurs mains (cardiologues, médecins du travail et de prévention, juristes) pour aider médecins et entreprises à prendre les bonnes décisions et favoriser le retour à l'emploi dans les meilleures conditions. Il peut y avoir des délais à respecter, des postes de travail à aménager, sans parler d'autres restrictions.

On dispose donc aujourd'hui d'une synthèse actualisée envisageant tous les cas de reprise et de maintien au travail de salariés victimes d'événements/accidents cardiovasculaires.

De nos jours, trop de salariés ne reprennent pas leur activité professionnelle (ou dans un délai trop tardif) avec des conséquences préjudiciables pour leur santé, mais aussi psychologiques et financières et, le plus souvent, pour des raisons non cardiologiques que l'on peut dire psychosocio-professionnelles. Il convient donc d'y remédier, et c'est tout l'intérêt de cet ouvrage majeur qui vise à protéger un bien précieux, la qualité de vie de ceux qui travaillent.



Cœur et Travail

3<sup>e</sup> édition

Prévention, prise en charge, maintien dans l'emploi

Éditions FRISON-ROCHE

592 pages, format 16 x 24 cm  
ISBN 978-2-87671-627-8  
Prix : 68 €

Cœur et Travail a été préfacé par les Présidents de :



Société Française de Cardiologie



Fédération Française de Cardiologie



Collège National de Cardiologie de France



COEUR ET TRAVAIL



Éditions FRISON-ROCHE

68 rue de Meaux 75019 Paris - tél. 01 40 46 94 91  
infos@editions-frison-roche.com - www.editions-frison-roche.com

## L'année cardiologique

# Quoi de neuf dans la prévention cardiovasculaire ?



**F. DELAHAYE**

Service de Cardiologie,  
Hôpital Louis Pradel, BRON.

Dans le domaine de la prévention cardiovasculaire (CV), cette année cardiologique a été une année de recommandations. Il y a eu d'abord, présentées au congrès de l'American College of Cardiology en mars, les recommandations américaines sur la prévention CV primaire [1]. En septembre, durant le congrès de la Société européenne de cardiologie, deux ensembles de recommandations ont été émis dans le domaine de la prévention CV sur la prise en charge des dyslipidémies [2] et sur la prise en charge du diabète [3]. Voici un résumé très court de ces trois textes de recommandations, qui seront bientôt plus détaillés sur le site de *Réalités cardiologiques*.

### Recommandations de l'American College of Cardiology et de l'American Heart Association sur la prévention primaire des maladies cardiovasculaires

#### 1. La prévention cardiovasculaire primaire

La **figure 1** présente un résumé de la prévention cardiovasculaire primaire.

#### 2. Les "10 messages à emporter à la maison"

1. Le moyen le plus important pour prévenir les maladies cardiovasculaires athéroscléreuses (MCVAS), l'insuffisance cardiaque et la fibrillation atriale est la promotion d'un mode de vie sain pendant toute la vie.

2. L'approche reposant sur une équipe est une stratégie effective pour la pré-

vention des maladies cardiovasculaires (MCV). Les cliniciens doivent évaluer les déterminants sociaux de la santé qui affectent les individus afin de prendre les décisions thérapeutiques.

3. Les adultes âgés de 40 à 75 ans qui sont évalués pour la prévention des MCV doivent avoir une estimation du risque de MCVAS à 10 ans et une discussion sur le risque avec le clinicien avant de commencer un traitement pharmacologique, tel qu'un traitement antihypertenseur,

une statine ou l'aspirine. La présence ou l'absence de facteurs additionnels qui augmentent le risque peut aider à



**Fig. 1 :** La prévention cardiovasculaire primaire en résumé. MCV: maladie cardiovasculaire; MCVAS: maladie cardiovasculaire athéroscléreuse; RCV: risque cardiovasculaire; I-SGLT2: inhibiteur du cotransporteur sodium/glucose de type 2; GLP-1: glucagon-like peptide-1.

## L'année cardiologique

guider les décisions sur les interventions préventives chez certains individus, comme le peut la quantification du calcium artériel coronaire.

4. Tous les adultes doivent avoir une alimentation saine qui insiste sur la consommation de légumes, de fruits, de fruits oléagineux, d'aliments complets, de protéines végétales ou animales maigres et de poissons et minimise la consommation de graisses trans, de viande traitée, de carbohydrates raffinés et de boissons sucrées. Chez les adultes en surpoids ou obèses, des conseils et une restriction calorique sont recommandés pour perdre du poids et maintenir la perte de poids.

5. Les adultes doivent avoir une activité physique d'intensité modérée pendant au moins 150 minutes par semaine ou une activité physique d'intensité vigoureuse pendant au moins 75 minutes par semaine.

6. Chez les adultes qui ont un diabète de type II, les modifications du mode de vie, telles que l'amélioration des habitudes alimentaires et l'activité physique, sont cruciales. Si un traitement médicamenteux est indiqué, la metformine est le traitement de première intention, suivie éventuellement de la prescription d'un inhibiteur du cotransporteur sodium/glucose de type 2 (I-SGLT2) ou d'un analogue du glucagon-like peptide-1 (AR-GLP1).

7. Tous les adultes doivent être questionnés sur le tabagisme lors de chaque consultation. Ceux qui fument du tabac doivent être aidés et fortement incités à arrêter.

8. L'aspirine doit rarement être prescrite en routine pour la prévention primaire des MCVAS du fait de l'absence de bénéfice net.

9. Un traitement par statine est le traitement de première intention pour la prévention primaire d'une MCVAS chez les

sujets qui ont une cholestérolémie des LDL (C-LDL) augmentée ( $\geq 1,9$  g/L), les diabétiques, les sujets âgés de 40 à 75 ans, et ceux déterminés à avoir un risque de MCVAS suffisant après discussion sur le risque avec un clinicien.

10. Les interventions non pharmacologiques sont recommandées chez tous les adultes qui ont une pression artérielle (PA) élevée ou une hypertension artérielle (HTA). Pour ceux qui requièrent un traitement pharmacologique, la PA cible doit généralement être  $< 130/80$  mmHg.

### Recommandations européennes sur les dyslipidémies

Ces recommandations sont émises conjointement avec l'European Atherosclerosis Society.

### 1. Catégories de risque cardiovasculaire

Les différentes catégories de risque cardiovasculaire sont présentées dans le **tableau I**.

### 2. Principes d'un traitement abaissant la cholestérolémie des LDL

Des essais montrent que la réduction relative du RCV est proportionnelle à la réduction absolue de la C-LDL. Plus bas c'est, mieux c'est : abaisser la C-LDL avec une statine, l'ézétimibe ou un inhibiteur de la PCSK9 est sûr et efficace jusqu'à moins de 1,4 mmol/L (0,55 g/L). L'intensité du traitement doit être basée :

– sur le RCV, quelles que soient la ou les causes du RCV (par exemple, prévention primaire ou secondaire, diabète ou néphropathie chronique) ;

– sur la C-LDL de base (qui détermine quelle réduction du RCV peut être réalisée).

<b>RCV très haut</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● MCVAS soit clinique, soit sans équivoque à l'imagerie :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– antécédent de syndrome coronaire aigu (infarctus du myocarde ou angor instable), coronaropathie stable, revascularisation coronaire, AVC ou accident ischémique transitoire, artériopathie périphérique</li> <li>– à l'imagerie, plaque significative à la coronarographie ou au scanner coronaire (coronaropathie pluritronculaire avec au moins 2 artères majeures avec sténose <math>&gt; 50\%</math>) ou à l'échographie carotide</li> </ul> </li> <li>● Diabète avec atteinte d'organe cible (microalbuminurie, rétinopathie, neuropathie), <math>\geq 3</math> FDRCV ou début précoce d'un diabète de type 1 de longue durée (<math>&gt; 20</math> ans)</li> <li>● Néphropathie chronique sévère (DFG <math>&lt; 30</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>● SCORE (risque à 10 ans de MCV fatale) <math>\geq 10\%</math></li> <li>● Hypercholestérolémie familiale avec MCVAS ou un autre FDRCV majeur</li> </ul>
<b>RCV haut</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● FDRCV à niveau nettement élevé, en particulier cholestérolémie totale <math>&gt; 8</math> mmol/L (3,1 g/L), C-LDL <math>&gt; 4,9</math> mmol/L (1,9 g/L) ou PA <math>\geq 180/110</math> mmHg</li> <li>● Hypercholestérolémie familiale sans autre FDRCV majeur</li> <li>● Diabète sans atteinte d'organe cible, durée <math>\geq 10</math> ans ou autre FDRCV</li> <li>● Néphropathie chronique modérée (DFG 30-59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>● SCORE entre 5 % et 10 %</li> </ul>
<b>RCV modéré</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Diabétique jeune (type 1 : <math>&lt; 35</math> ans ; type 2 : <math>&lt; 50</math> ans), durée du diabète <math>&lt; 10</math> ans, pas d'autre FDRCV</li> <li>● SCORE entre 1 % et 5 %</li> </ul>
<b>RCV bas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● SCORE <math>&lt; 1\%</math></li> </ul>

**Tableau I :** Catégories de risque cardiovasculaire. FDRCV : facteurs de risque cardiovasculaire ; DFG : débit de filtration glomérulaire.

### 3. Cibles thérapeutiques recommandées pour le traitement hypocholestérolémiant

Les principales modifications intervenues entre 2016 et 2019 sont reprises dans le **tableau II**.

### 4. Prise en charge en fonction du risque cardiovasculaire total et de la cholestérolémie des LDL de base

Les différentes stratégies de prise en charge sont détaillées dans le **tableau III**.

### 5. Recommandations sur les cibles thérapeutiques pour la cholestérolémie des LDL

En prévention secondaire chez les sujets à RCV très haut, une réduction de la C-LDL d'au moins 50 % à partir de la valeur de base (sans traitement) et une C-LDL cible < 1,4 mmol/L (0,55 g/L) sont recommandées (I, A).

En prévention primaire, chez les sujets à RCV très haut mais sans hypercholestérolémie familiale, une réduction de la C-LDL d'au moins 50 % à partir de la valeur de base et une C-LDL cible < 1,4 mmol/L (0,55 g/L) sont recommandées (I, C).

En prévention primaire, chez les sujets qui ont une hypercholestérolémie fami-

Catégorie de RCV	C-LDL cible	
	2016	2019
<b>RCV très haut</b>	< 1,8 mmol/L (0,7 g/L) ou réduction de la C-LDL > 50 % si la C-LDL est à 1,8-3,5 (0,7-1,35 g/L)	< 1,4 mmol/L (0,55 g/L) et réduction > 50 %
<b>RCV haut</b>	< 2,6 mmol/L (1,0 g/L) ou réduction de la C-LDL > 50 % si la C-LDL est à 2,6-5,2 mmol/L (1,0-2,0 g/L)	< 1,8 mmol/L (0,7 g/L) et réduction > 50 %
<b>RCV modéré</b>	< 3,0 mmol/L (1,15 g/L)	< 2,6 mmol/L (1,0 g/L)
<b>RCV bas</b>	< 3,0 mmol/L (1,15 g/L)	< 3,0 mmol/L (1,15 g/L)

**Tableau II :** Principales modifications des cibles thérapeutiques recommandées pour le traitement hypocholestérolémiant entre 2016 et 2019.

liale à RCV très haut, une réduction de la C-LDL d'au moins 50 % à partir de la valeur de base et une C-LDL cible < 1,4 mmol/L (0,55 g/L) doivent être envisagées (IIa, C).

Chez les sujets qui ont une MCVAS et qui ont un 2<sup>e</sup> événement vasculaire (pas nécessairement du même type que le 1<sup>er</sup> événement) dans les 2 ans alors qu'ils prenaient un traitement par statine à la dose maximale tolérée, une C-LDL cible < 1,0 mmol/L (0,4 g/L) peut être envisagée (IIb, B).

Chez les sujets à RCV haut, une réduction de la C-LDL d'au moins 50 % à partir de la valeur de base et une C-LDL cible < 1,8 mmol/L (0,70 g/L) sont recommandées (I, A).

Chez les sujets à RCV modéré, une C-LDL cible < 2,6 mmol/L (1,0 g/L) doit être envisagée (IIa, A).

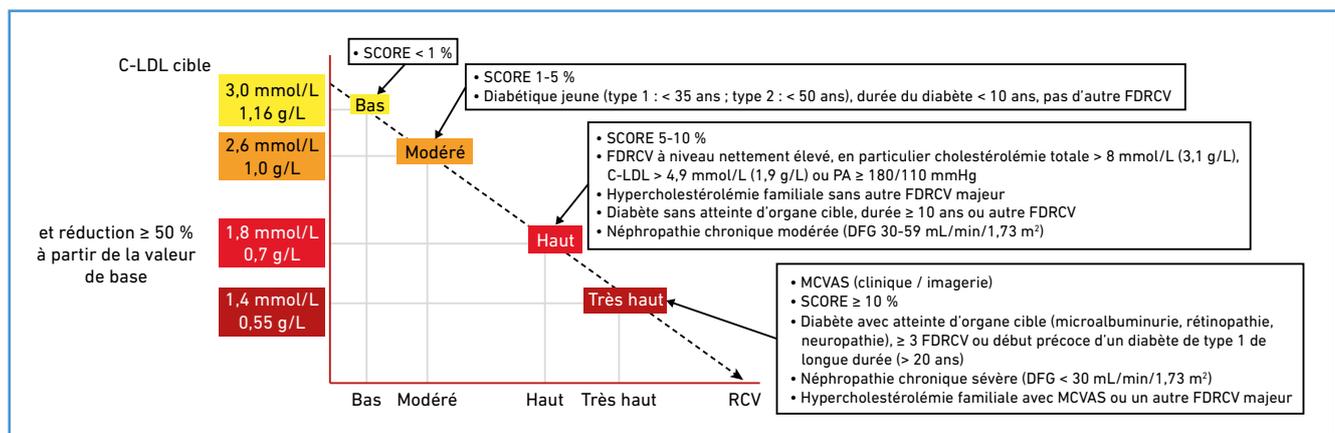
Chez les sujets à RCV bas, une C-LDL cible < 3,0 mmol/L (1,16 g/L) peut être envisagée (IIb, A).

### 6. Cibles thérapeutiques pour la cholestérolémie des LDL dans les diverses catégories de risque (fig. 2)

La **figure 2** recense les cibles thérapeutiques selon 4 catégories de risque.

### 7. Algorithme thérapeutique

Cet algorithme thérapeutique est repris dans la **figure 3**.



**Fig. 2 :** Cibles thérapeutiques pour la cholestérolémie des LDL dans les diverses catégories de risque.

## L'année cardiologique

RCV total (SCORE) %		C-LDL de base, mmol/L (g/L)					
		< 1,4 (0,55)	1,4-1,8 (0,55-0,70)	1,8-2,6 (0,7-1,0)	2,6-3,0 (1,0-1,16)	3,0-4,9 (1,16-1,9)	≥ 4,9 (1,9)
Prévention primaire	< 1 RCV bas	Conseils sur l'hygiène de vie				Intervention sur le mode de vie, envisager l'ajout d'un médicament en cas de non-contrôle	Intervention sur le mode de vie et traitement médicamenteux concomitant
	Classe, niveau de recommandation	I, C	I, C	I, C	I, C	IIa, A	IIa, A
	RCV modéré 1-5	Conseils sur l'hygiène de vie			Intervention sur le mode de vie, envisager l'ajout d'un médicament en cas de non-contrôle	Intervention sur le mode de vie et traitement médicamenteux concomitant	
	Classe, niveau de recommandation	I, C	I, C	IIa, A	IIa, A	IIa, A	IIa, A
	RCV haut 5-10	Conseils sur l'hygiène de vie		Intervention sur le mode de vie, envisager l'ajout d'un médicament en cas de non-contrôle	Intervention sur le mode de vie et traitement médicamenteux concomitant		
	Classe, niveau de recommandation	IIa, A	IIa, A	IIa, A	I, A	I, A	I, A
	RCV très haut ≥ 10	Conseils sur l'hygiène de vie	Intervention sur le mode de vie, envisager l'ajout d'un médicament en cas de non-contrôle	Intervention sur le mode de vie et traitement médicamenteux concomitant			
Classe, niveau de recommandation	IIa, B	IIa, A	I, A	I, A	I, A	I, A	
Prévention secondaire	RCV très haut	Intervention sur le mode de vie, envisager l'ajout d'un médicament en cas de non-contrôle	Intervention sur le mode de vie et traitement médicamenteux concomitant				
	Classe, niveau de recommandation	IIa, A	I, A	I, A	I, A	I, A	I, A

Tableau III : Stratégies de prise en charge en fonction du risque cardiovasculaire total et de la cholestérolémie des LDL de base.

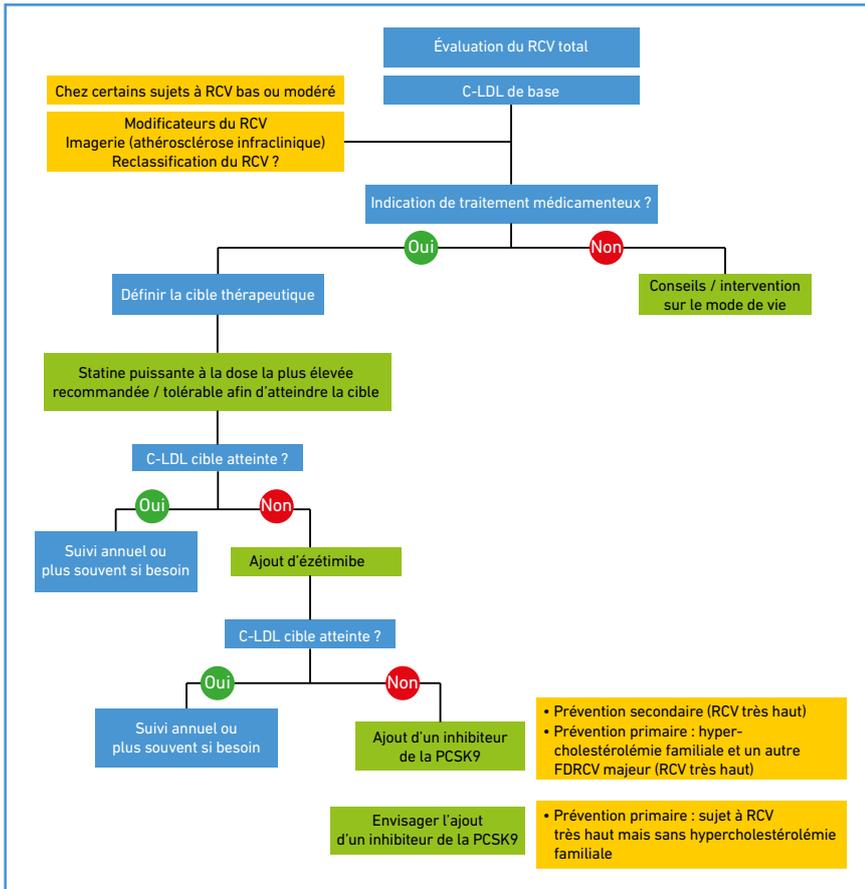


Fig. 3: Algorithme thérapeutique.

## Recommandations européennes sur le diabète

Elles ont été développées conjointement avec l'European Association for the Study of Diabetes.

### 1. Qu'y a-t-il de nouveau dans les recommandations de 2019 ?

- Reclassification du RCV.
- Nouveaux algorithmes thérapeutiques avec les médicaments hypoglycémiantes.
- Nouvelles recommandations concernant l'aspirine et les anticoagulants oraux directs.
- Durée de la double antiagrégation plaquettaire après un syndrome coronaire aigu.
- Nouvelles cibles lipidiques selon la sévérité du RCV et les nouvelles recom-

mandations pour l'utilisation des inhibiteurs de la PCSK9.

- Cibles tensionnelles individualisées.

### 2. Catégories de risque cardiovasculaire

Les facteurs de risque CV sont multiples et se classent en 3 catégories (*tableau IV*).

<b>RCV très haut</b>	Diabétique avec une MCV établie ou une atteinte d'un autre organe cible (protéinurie, atteinte rénale définie par un DFG $\leq 30$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) ou $\geq 3$ FDRCV majeurs (âge, HTA, dyslipidémie, tabagisme, obésité) ou diabète de type I de début précoce et de longue durée (> 20 ans)
<b>RCV haut</b>	Diabète $\geq 10$ ans sans atteinte d'un organe cible + un autre FDRCV
<b>RCV modéré</b>	Diabétique jeune (diabète de type I: < 35 ans; diabète de type II: < 50 ans) avec une durée de diabète < 10 ans, sans autre FDRCV

Tableau IV: Catégories de risque cardiovasculaire chez le diabétique.

### 3. Techniques d'imagerie pour l'évaluation de l'athérosclérose

- Échographie carotide ou fémorale pour la détection de plaque comme modificateur du RCV.
- Dépistage d'une coronaropathie par le scanner coronaire et l'imagerie fonctionnelle.
- Score calcique comme modificateur du RCV.
- Index bras-cheville comme modificateur du RCV.
- La mesure par échographie de l'épaisseur intima-média carotidienne pour l'évaluation du RCV n'est pas recommandée.

### 4. Nouveaux algorithmes de traitement antidiabétique

Le traitement antidiabétique diffère selon que les patients sont naïfs de traitement ou sous metformine (*fig. 4*).

### 5. Revascularisation coronaire

Les recommandations de pontage coronaire et d'intervention coronaire percutanée sont présentées dans la *figure 5*.

### 6. Traitement antiagrégant plaquettaire en prévention primaire chez le diabétique

- L'aspirine à la dose de 75-100 mg/jour pour la prévention primaire peut être envisagée chez les diabétiques à RCV haut ou très haut en l'absence de contre-indication.
- L'aspirine en prévention primaire n'est pas recommandée chez les diabétiques à RCV modéré.

# L'année cardiologique

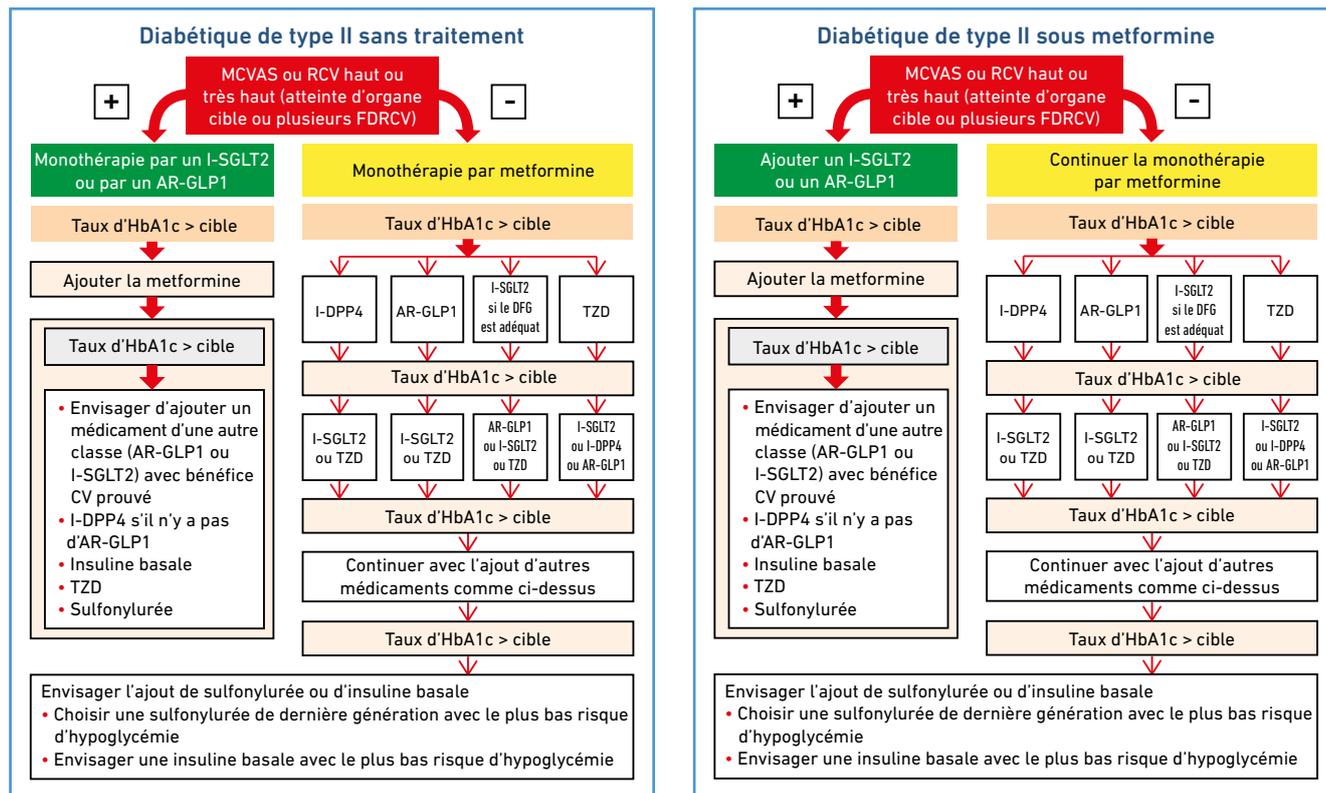


Fig. 4 : Nouveaux algorithmes de traitement antidiabétique. TZD : thiazolidinedione; l-DPP4 : Inhibiteur de la dipeptidyl-peptidase 4; AR-GLP1 : analogue du glucagon-like peptide-1; l-SGLT2 : inhibiteur du co-transporteur sodium/glucose de type 2.

Pontage coronaire	Intervention coronaire percutanée
	
Coronaropathie mono- ou bitronculaire, pas de sténose sur l'artère interventriculaire antérieure proximale	
Coronaropathie mono- ou bitronculaire, sténose sur l'artère interventriculaire antérieure proximale	
<b>Coronaropathie tritronculaire</b>	
Complexité faible	
Complexité intermédiaire ou élevée	
<b>Atteinte du tronc commun de la coronaire gauche</b>	
Complexité faible	
Complexité intermédiaire	
Complexité élevée	

Fig. 5 : Revascularisation coronaire.

## 7. Nouvelles cibles de cholestérolémie des LDL chez les diabétiques

- RCV modéré : < 2,6 mmol/L (1,0 g/L).
- RCV haut : 1,8 mmol/L (0,7 g/L) et réduction de la C-LDL d'au moins 50 %.
- RCV très haut : < 1,4 mmol/L (0,55 g/L) et réduction de la C-LDL d'au moins 50 %.

## 8. Pression artérielle cible

- Pression artérielle systolique (PAS) à 130 mmHg, et si bien toléré, < 130 mmHg mais pas < 120 mmHg.
- Chez les sujets âgés de plus de 65 ans, PAS à 130-139 mmHg.
- Pression artérielle diastolique (PAD) < 80 mmHg mais pas < 70 mmHg.
- PAS sous traitement < 130 mmHg chez les sujets à haut risque d'événements cérébrovasculaires ou ayant une néphropathie diabétique.

## BIBLIOGRAPHIE

1. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000678>
2. <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353>
3. <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehz486/5556890>

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

## L'année cardiologique

# Quoi de neuf dans le diabète ?

Jamais, dans le domaine du diabète de type 2 (DT2) l'évolution des données concernant la prise en charge thérapeutique n'aura été aussi rapide que lors des 6 dernières années, conduisant à une remise en cause des schémas thérapeutiques classiques et ce, au fil de chaque recommandation actualisée depuis l'été 2016.

Après une série d'essais thérapeutiques contrôlés ayant complètement modifié la façon d'envisager le traitement du diabète, est donc venu le temps des méta-analyses puis des mises à jour des recommandations thérapeutiques. Ainsi, par exemple, lors des 12 derniers mois, plus de 10 méta-analyses reprenant les résultats de tout ou partie des essais thérapeutiques récents sont parues, de même que 3 grands textes de recommandations et 2 consensus d'experts, ces derniers ayant comme objectif de guider les cardiologues dans la prise en charge du diabète... sans oublier la parution continue lors de l'année 2019 de nouveaux essais thérapeutiques contrôlés.

### L'apport des essais et méta-analyses : une meilleure connaissance des effets et des populations cibles des traitements du diabète de type 2

Les méta-analyses parues lors des derniers mois ont rapidement intégré les données des essais thérapeutiques majeurs publiés lors de l'année 2019. Ces essais et méta-analyses permettent, fin 2019, de savoir ce que l'on peut attendre en matière de bénéfice clinique des 3 dernières classes thérapeutiques com-

mercialisées pour le traitement du diabète : les inhibiteurs des DPP-4 (iDDP-4), les agonistes des récepteurs au GLP-1 (arGLP-1) et les inhibiteurs de la SGLT-2 ou gliflozines.

#### 1. Les arGLP-1 : une classe majeure

##### ● L'étude REWIND

Le principal essai thérapeutique contrôlé, paru en 2019 et évaluant le bénéfice clinique sur le plan cardiovasculaire (CV) d'un arGLP-1, a été l'étude REWIND évaluant le dulaglutide (1,5 mg) actif en une injection sous-cutanée par semaine. Les particularités de cet essai, conduit en double aveugle contre placebo, sont d'avoir évalué d'emblée une hypothèse de supériorité du traitement par rapport au placebo, et non pas d'avoir été conduit comme une étude de sécurité sur le modèle de la non-infériorité, d'avoir enrôlé 9 901 patients âgés en moyenne de 66,2 ans dont l'hémoglobine glyquée (HbA1c) n'était pas très élevée (moyenne : 7,2 %) et d'avoir inclus 46,3 % de femmes et surtout près de 70 % des patients en prévention CV primaire.

Le critère primaire comprenait les décès CV, les IDM et les AVC non fatals. Au terme d'un suivi moyen de 5,4 ans, son incidence a été significativement réduite sous traitement (594 événements soit 12,0 % sous dulaglutide et 663 soit 13,4 % sous placebo; HR: 0,88; IC 95 % : 0,79-0,99; p = 0,026). Surtout, ce résultat a été homogène chez les patients qui avaient une maladie CV avérée et chez ceux qui étaient en prévention CV primaire. Ce résultat tend donc à étendre le



F. DIÉVERT  
ELSAN clinique Villette, DUNKERQUE.

bénéfice de ce traitement, voire de cette classe thérapeutique, aux patients diabétiques en prévention CV primaire.

La mortalité totale n'a pas été significativement modifiée sous traitement (HR: 0,90; IC 95 % : 0,80-1,01; p = 0,067).

##### ● Les méta-analyses

D'avril 2019 à juin 2019, l'actualité des arGLP-1 avait été marquée par une méta-analyse parue dans *Circulation*, reprise dans presque toutes les présentations sur le traitement du diabète faites lors du congrès de l'American Diabetes Association en juin 2019. Mais, dès août, il a fallu prendre en compte une nouvelle méta-analyse, parue dans le *Lancet Diabetes and Endocrinology*, qui a intégré les résultats de l'étude REWIND. Ce travail a colligé les données de 7 essais thérapeutiques contrôlés ayant inclus 56 004 patients. Il permet d'apporter des réponses actualisées à certaines questions.

##### ● Quels effets cliniques attendre des arGLP-1 ?

D'une façon globale, les arGLP-1 réduisent le risque d'événements CV majeurs (décès CV, IDM et AVC non fatals) de façon significative et en moyenne de 12 % en valeur relative (HR: 0,88; IC 95 % : 0,82-0,94; p < 0,001).

## L'année cardiologique

Ils permettent de diminuer significativement la mortalité totale (HR : 0,88 ; IC 95 % : 0,83-0,95 ;  $p = 0,001$ ), la mortalité CV (HR : 0,88 ; IC 95 % : 0,81-0,96 ;  $p = 0,003$ ), les AVC fatals ou non (HR : 0,84 ; IC 95 % : 0,76-0,93 ;  $p < 0,0001$ ), les IDM fatals ou non (HR : 0,91 ; IC 95 % : 0,84-1,00 ;  $p = 0,043$ ) et le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR : 0,91 ; IC 95 % : 0,83-0,99 ;  $p = 0,028$ ). Ce dernier élément est un fait nouveau, non mis en évidence dans chacune des études prises individuellement. La réduction relative du risque est faible en ampleur et les auteurs indiquent qu'il n'est pas possible de déterminer si cet effet est consécutif ou non à la diminution du risque d'IDM.

De plus, les arGLP-1 ont un effet favorable sur le pronostic rénal avec une réduction significative de 17 % en valeur relative (HR : 0,83 ; IC 95 % : 0,78-0,89 ;  $p < 0,0001$ ) des événements rénaux (développement d'une nouvelle macroalbuminurie, diminution de la fonction rénale, progression vers l'insuffisance rénale terminale ou décès de cause rénale).

### ● Ces traitements exposent-ils à des effets indésirables majeurs ?

En moyenne, il n'y a pas eu d'augmentation significative du risque d'hypoglycémies sévères, de pancréatites ou de cancers pancréatiques.

### ● Quels patients tirent bénéfice du traitement ?

Il n'y a pas eu d'hétérogénéité dans l'analyse des sous-groupes, et ainsi, le bénéfice est constaté que les patients soient en prévention CV primaire ou secondaire, que leur HbA1c initiale soit basse ou élevée...

### ● Y a-t-il un effet classe ?

Le bénéfice clinique est apparu homogène, que les traitements utilisés le soient par voie orale ou injectable et, dans ce

dernier cas, qu'ils soient utilisables en une fois par jour ou une fois par semaine.

## 2. Les gliflozines : une autre classe majeure

### ● L'étude CREDENCE

Chez les patients ayant un DT2, l'étude CREDENCE a été l'étude majeure d'évaluation des gliflozines parue en 2019 et pour au moins 3 raisons :

>>> La première est qu'il s'agit du premier essai thérapeutique contrôlé évaluant contre placebo une gliflozine, non pas en matière de sécurité CV, mais sur un autre critère et en matière de supériorité : le pronostic rénal.

>>> La deuxième est que peu de traitements ont démontré pouvoir améliorer le pronostic rénal des patients ayant un DT2, et essentiellement les IEC et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2.

>>> La troisième est que cette étude évaluait contre placebo la canagliflozine, déjà évaluée dans l'étude CANVAS dans laquelle il avait été montré une augmentation du risque d'amputation des membres inférieurs sous traitement. Cet effet néfaste allait-il être de nouveau constaté ?

La canagliflozine a été évaluée à la posologie de 100 mg par jour chez des patients ayant une albuminurie comprise entre 300 et 5 000 mg/g de créatinine et, pour être inclus dans l'essai, leur débit de filtration glomérulaire (DFG) devait être compris entre 30 et 90 mL/min pour 1,73 m<sup>2</sup>. Au total, 4 401 patients ont été inclus et suivis en moyenne 2,62 ans. L'essai a montré une diminution significative des événements du critère primaire (maladie rénale terminale, doublement de la créatininémie, décès de cause CV ou rénale) de 30 % (HR : 0,70 ; IC 95 % : 0,59-0,82) et une diminution des événements du critère secondaire rénal (maladie rénale

terminale, doublement de la créatininémie, décès de cause rénale) de 44 % (HR : 0,66 ; IC 95 % : 0,53-0,81).

Les événements CV majeurs (décès CV, IDM et AVC) ont été significativement réduits de 20 % (HR : 0,80 ; IC 95 % : 0,67-0,95). Il n'y a pas eu d'augmentation des amputations des membres inférieurs (HR : 1,11 ; IC 95 % : 0,79-1,56) et ce, alors que le taux d'amputation dans le groupe placebo de l'étude CREDENCE a été 3 fois supérieur à celui du groupe placebo de l'étude CANVAS, et ce, bien que 5 % des patients inclus dans l'étude CREDENCE avaient des antécédents d'amputation et 24 % avaient une artérite des membres inférieurs. Toutefois, dans cette étude, une surveillance particulière des patients avait été programmée concernant l'évolution de l'artérite.

L'étude CREDENCE confirme donc prospectivement le bénéfice des gliflozines sur la fonction rénale, montre que ce bénéfice est ample et rassure sur la sécurité de la canagliflozine. Il n'y a donc à ce jour pas d'explication claire à l'augmentation du risque d'amputation constatée dans l'étude CANVAS.

### ● Les méta-analyses

La méta-analyse de référence concernant l'apport des gliflozines est parue en février 2019 dans le *Lancet* et à l'heure où cet article est écrit il n'y avait pas eu d'actualisation incorporant les résultats de l'étude CREDENCE. Le travail paru a porté sur 3 essais thérapeutiques ayant inclus 34 322 patients dont 60 % en prévention CV secondaire.

### ● Quels effets cliniques attendre des gliflozines ?

D'une façon globale, les gliflozines réduisent significativement le risque d'événements CV majeurs (décès CV, IDM et AVC) de 11 % (HR : 0,89 ; IC 95 % : 0,83-0,96 ;  $p = 0,0014$ ), le risque de décès CV ou d'hospitalisation pour insuf-

insuffisance cardiaque de 23 % (HR : 0,77 ; IC 95 % : 0,71-0,84 ;  $p < 0,0001$ ) et le risque de progression d'une maladie rénale de 45 % (HR : 0,55 ; IC 95 % : 0,48-0,64 ;  $p < 0,0001$ ).

### ● Ces traitements exposent-ils à des effets indésirables majeurs ?

Sur ce sujet, la conclusion des auteurs de ce travail a été la suivante : il a été mis en évidence une hétérogénéité entre les études concernant le risque d'amputations et de fractures avec une augmentation du risque observée dans une seule étude. Une multiplication par 2 du risque d'acidocétose diabétique (HR : 2,20 ; IC 95 % : 1,25-3,87 ;  $p = 0,0060$ ) a été observée sous gliflozine par rapport au placebo, bien que les taux absolus d'événements aient été faibles (inférieurs à 1 cas pour 1 000 patients-années).

### ● Quels patients tirent bénéfice du traitement ?

Le bénéfice CV du traitement est essentiellement constaté en prévention CV secondaire alors que le bénéfice sur le risque d'insuffisance cardiaque et sur le risque de progression d'une maladie

rénale est constaté tant en prévention CV secondaire que primaire, que les patients aient des antécédents d'insuffisance cardiaque ou non. Toutefois, le résultat bénéfique est corrélé à la fonction rénale : plus la fonction rénale est altérée, plus grande est la diminution du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et moindre est la réduction du risque de progression de la maladie rénale.

### ● Ya-t-il un effet classe ?

Le bénéfice clinique a paru homogène quelle que soit la molécule prise en compte, empagliflozine, canagliflozine ou dapagliflozine. Un travail paru en 2<sup>e</sup> partie d'année et ayant intégré les résultats de l'étude CREDENCE (fig. 1) indique par ailleurs que tant l'effet CV que l'effet rénal des gliflozines paraît être un effet classe.

### 3. Les iDPP-4 : toujours aucun bénéfice clinique en vue

Le seul essai thérapeutique concernant les iDPP-4 paru en 2019 est l'étude CAROLINA évaluant respectivement les effets CV de la linagliptine et d'un sulfamide, le glimépiride.

### ● L'étude CAROLINA

L'étude a été conduite en double aveugle, avec un comparateur actif (le glimépiride) pour évaluer la non-infériorité (marge supérieure à 1,30) de la linagliptine sur le risque d'événements CV majeurs (critère primaire : décès CV, IDM et AVC). Pour être inclus les patients pouvaient être en prévention CV secondaire ou primaire mais ils devaient avoir alors des facteurs de risque de maladie CV associés au diabète. Un total de 6 042 patients âgés en moyenne de 64 ans a été inclus dans cet essai parmi lesquels 42 % avaient une maladie CV. Le suivi moyen a été de 6,3 ans.

Un événement du critère primaire est survenu chez 11,8 % des patients sous linagliptine et chez 12,0 % des patients sous glimépiride (HR : 0,98 ; IC 95 % : 0,84-1,14) validant la non-infériorité ( $p < 0,001$ ) mais pas la supériorité. Il est survenu au moins une hypoglycémie chez 10,6 % des patients sous linagliptine et chez 37,7 % des patients sous glimépiride (HR : 0,23 ; IC 95 % : 0,21-0,26)

Cette étude pose au moins 2 problèmes :

>>> Le premier est celui de son intérêt : pourquoi faire une étude de non-

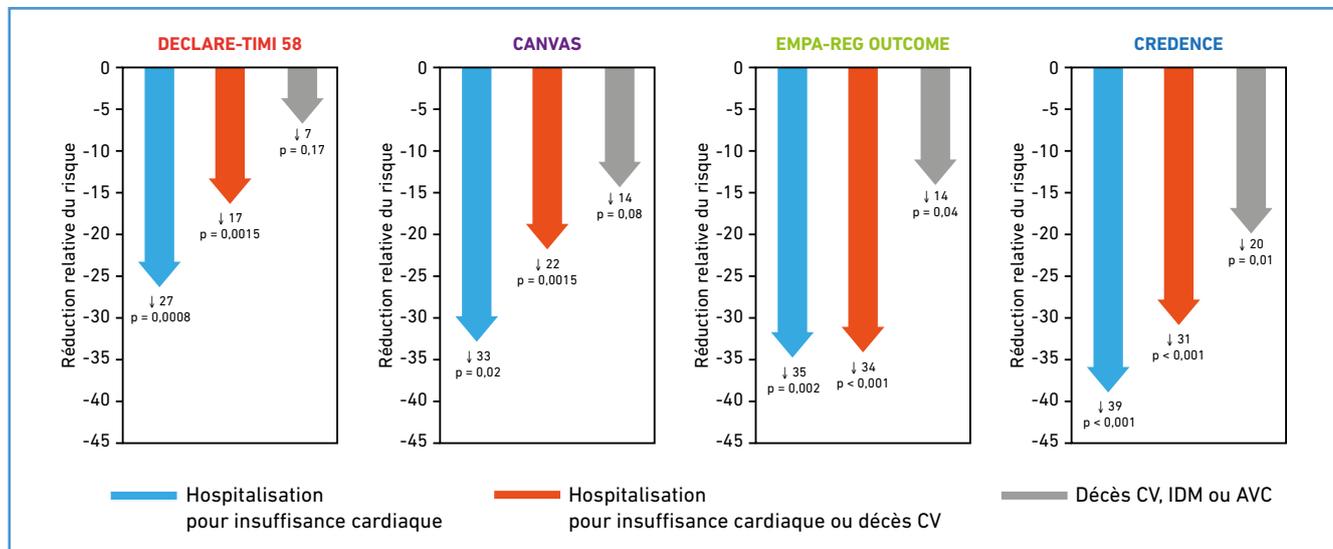


Fig. 1 : Résultats sur les critères cardiovasculaires des 4 essais thérapeutiques contrôlés ayant évalué une gliflozine contre placebo dans le diabète de type 2.

# L'année cardiologique

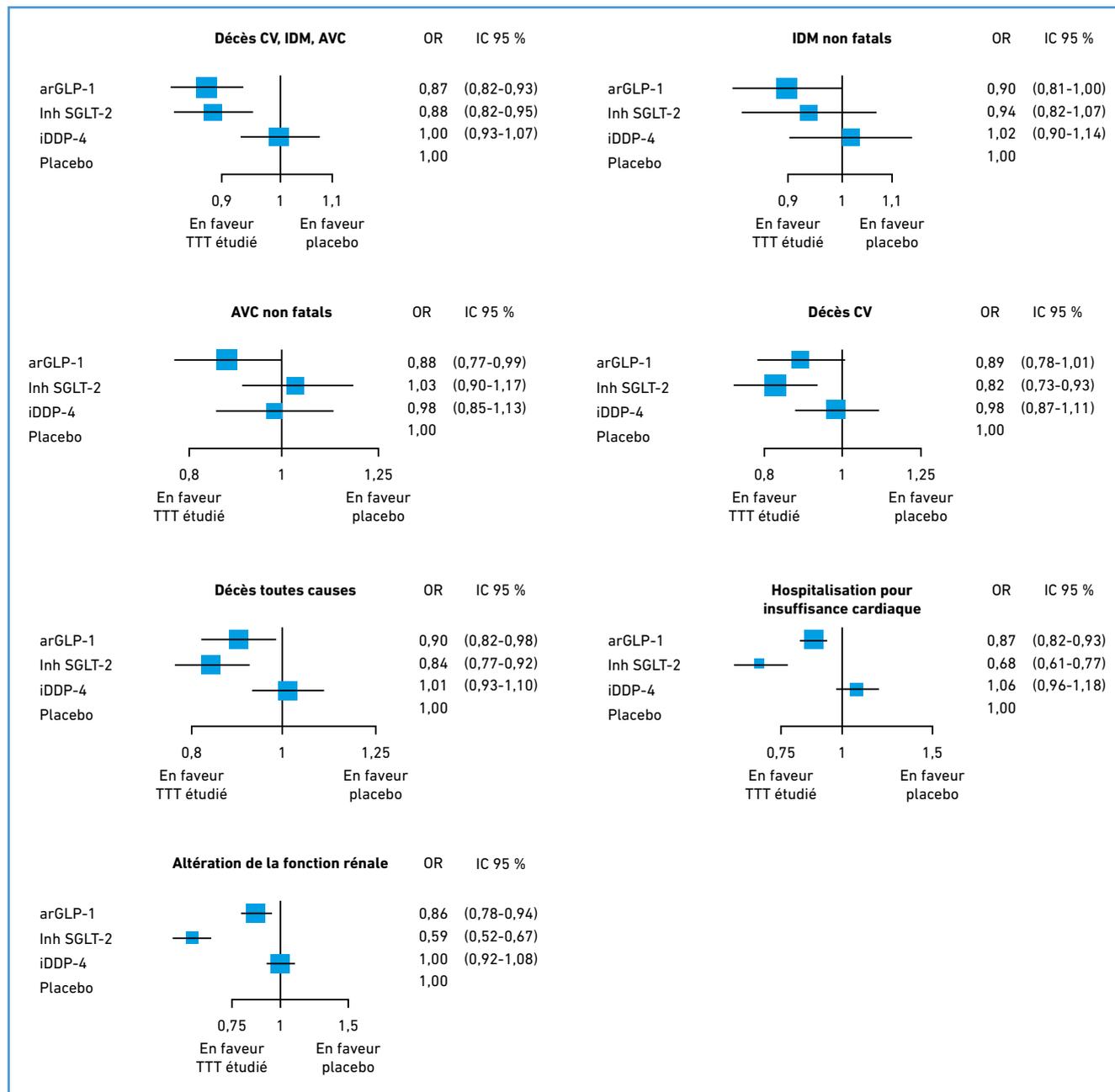


Fig. 2 : Effets respectifs des arGLP-1, des gliflozines et des iDPP-4 sur divers critères cliniques évalués dans des essais contre placebo.

infériorité pour comparer un traitement à un autre dont l'effet clinique n'a jamais été évalué dans un essai thérapeutique contrôlé? Quelle conclusion tirer d'un tel essai? À moins que l'objectif ne soit de démontrer qu'un traitement par iDPP-4 peut remplacer un sulfamide en 2<sup>e</sup> intention après la metformine dans la

prise en charge du DT2? Ainsi, le pari fait a pu être d'envisager que le traitement évalué serait supérieur et qu'il deviendrait logique qu'il remplace les sulfamides, ou qu'il serait non inférieur et, comme il était évident qu'il induirait moins d'hypoglycémies, il deviendrait tout aussi logique qu'il remplace les sul-

famides, pari gagnant dans tous les cas, sauf si le sulfamide était supérieur...

>>> Le second a été celui de son interprétation. Ainsi, certains commentateurs ont tenu le raisonnement suivant : il a été démontré en 2018 que la linagliptine n'est pas inférieure au placebo dans

l'étude CARMELINA, la linagliptine répond donc aux critères de sécurité requis, il est maintenant démontré que la linagliptine n'est pas inférieure à un sulfamide, le glimépiride, dans l'étude CAROLINA, donc le glimépiride est un traitement sans risque. De telles extrapolations restent hasardeuses et notamment pour plusieurs raisons comme le fait que, dans l'étude CARMELINA, rien n'exclut que la linagliptine puisse être nocive: le résultat étant un HR à 1,02 avec un intervalle de confiance à 95 % allant de 0,89 à 1,17, il ne peut être exclu que ce traitement augmente le risque d'événements CV majeurs de 17 %. Le résultat de l'étude CARMELINA, dans l'absolu, indique simplement que la linagliptine ne devrait pas augmenter de plus de 30 % par rapport au placebo le risque d'événements CV puisqu'il s'agit d'un essai de non-infériorité avec une marge supérieure à 1,30. C'est le risque accepté dans les études de non-infériorité évaluant les traitements du diabète. En utilisant des formules mathématiques (du type  $\log [RR]$  et  $\text{var} [\log RR]$ ) il devrait être possible de déterminer l'intervalle de confiance à 95 % d'une comparaison potentielle du glimépiride et d'un placebo et de juger du risque potentiel "acceptable" du glimépiride avant de conclure de façon simplifiée qu'il n'est pas nocif.

### ● Une méta-analyse globale

Au terme de tous ces essais, il a été possible d'effectuer des méta-analyses permettant de connaître l'apport respectif de chacune des 3 classes thérapeutiques par rapport au placebo. L'une de ces méta-analyses est parue dans *Cardiovascular diabetology* (fig. 2). Elle confirme les résultats favorables obtenus avec les arGLP-1 et les gliflozines, mais elle démontre que les iDPP-4 n'apportent globalement aucun bénéfice clinique: pas de réduction des événements CV majeurs (HR: 1,01; IC 95 % : 0,93-1,10), pas de réduction des IDM non fatals (HR: 1,02; IC 95 % : 0,90-1,14), pas de réduction des AVC non fatals (HR: 1,00;

IC 95 % : 0,93-1,07), pas de réduction de la mortalité CV (HR: 0,98; IC 95 % : 0,87-1,11), pas de réduction de la mortalité toute cause (HR: 1,01; IC 95 % : 0,93-1,10), pas de réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (HR: 1,06; IC 95 % : 0,96-1,18) et pas d'amélioration du pronostic rénal (HR: 1,00; IC 95 % : 0,92-1,08).

La question est donc celle de l'utilité clinique des iDPP-4. Le paradoxe est de savoir qu'en France, sur plus de 3 millions de patients recevant un traitement pour un diabète de type 2, 31 % reçoivent un iDPP-4 alors qu'ils ne sont que 8 % à recevoir un arGLP-1 et... 0 % à recevoir une gliflozine, faute de remboursement de cette dernière classe par la solidarité nationale.

### L'actualisation des recommandations consacre la fin de la metformine en 1<sup>re</sup> intention

Pour illustrer la rapidité à laquelle la prise en charge du diabète évolue, il suffit de comparer les recommandations émises conjointement par l'American Diabetes Association (ADA) et l'European Association for Study on Diabetes (EASD) en octobre 2018 et celles émises conjointement par, de nouveau l'EASD mais cette fois avec l'European Society of Cardiology en août 2010, soit moins d'un an plus tard.

Dans la recommandation ADA/EASD de 2018, le traitement de première intention du DT2 était la metformine. Puis, si l'objectif glycémique n'était pas atteint, il convenait de déterminer si le patient était en prévention CV secondaire ou s'il avait une maladie rénale. Dans l'affirmative, il était proposé de prescrire un arGLP-1 si le patient est à risque athérotrombotique dominant ou une gliflozine s'il est à risque rénal ou d'insuffisance cardiaque dominant.

Mais, moins d'un an plus tard, que de nouveautés:

– les nouvelles classes thérapeutiques bénéfiques cliniquement, c'est-à-dire les arGLP-1 et les gliflozines sont proposées non seulement en prévention CV secondaire mais aussi en prévention CV primaire chez les patients à risque élevé ou très élevé;

– si un tel type de patient n'a pas de traitement par metformine, il est proposé de débiter le traitement du diabète par un arGLP-1 ou une gliflozine, indépendamment de la valeur de l'HbA1c et d'adapter ensuite le traitement à la cible glycémique. En d'autres termes, la metformine est devenue un traitement de 2<sup>e</sup> intention si l'objectif d'HbA1c n'est pas atteint sous arGLP-1 ou gliflozine;

– si un tel type de patient reçoit déjà de la metformine, il est proposé de prescrire un arGLP-1 ou une gliflozine, indépendamment de la valeur de l'HbA1c, puis d'adapter ensuite le traitement à la cible glycémique;

– la place de la metformine en 1<sup>re</sup> intention est rétrogradée afin d'être utilisée essentiellement chez les patients en prévention CV primaire ayant une surcharge pondérale et un risque CV modéré.

Certains commentateurs ont semblé surpris de ces propositions et ont fait valoir qu'il pouvait paraître surprenant de proposer de prescrire des traitements en 1<sup>re</sup> intention alors qu'ils avaient été évalués dans des essais thérapeutiques en sus de la metformine. En d'autres termes: pourquoi proposer en 1<sup>re</sup> intention des traitements dont l'effet n'aurait été évalué que chez des patients recevant de la metformine? À cela il peut être apporté plusieurs réponses:

– la première est une analogie: celle des IEC dans l'insuffisance cardiaque. À l'époque de leur évaluation, les IEC avaient été évalués en sus d'un traitement conventionnel comprenant notamment de la digoxine. Mais qui aujourd'hui jugerait qu'il ne faut pas prescrire d'IEC dans l'insuffisance cardiaque si le patient ne reçoit pas déjà de la digoxine?

– ensuite, comme dans les essais dans l'insuffisance cardiaque où les patients

## L'année cardiologique

ne recevaient pas tous de la digoxine, dans le DT2, les patients inclus dans les essais de sécurité ne recevaient pas tous de la metformine. Ainsi, par exemple, dans l'étude CARMELINA, seulement 54 % des patients recevaient de la metformine à l'inclusion, dans l'étude EMPA-REG Outcome plus de 25 % des patients ne recevaient pas de metformine à l'inclusion et dans l'étude LEADER ce taux était de 24 %.

### Une nouveauté annoncée : un arGLP-1 utilisable par voie orale

Enfin, il paraît utile de conclure cette revue par une nouveauté importante en matière de traitement du DT2 : l'arrivée possible d'un arGLP-1 actif par voie orale : le sémaglutide oral.

Cette nouveauté est importante à au moins deux titres :

>>> Le premier est que, pour la première fois, il est possible qu'un médicament de nature peptidique soit actif par voie orale mettant un terme aux échecs du développement de tels médicaments, comme celui de l'insuline par voie orale par exemple. Dans le cas du sémaglutide, c'est une association de la molécule à un promoteur d'absorption (le sodium N-8- [2-hydroxybenzoyl] amino caprylate) qui agit en la protégeant de la dégradation protéolytique digestive qui permet l'absorption de la molécule par la paroi gastrique.

>>> Le second est que jusqu'à présent les arGLP-1 ne sont disponibles que par voie injectable sous-cutanée et que cela constitue pour partie un frein à leur prescription. Le développement d'une voie orale devrait ainsi améliorer l'acceptation de ces traitements par les patients.

Restait à démontrer que le sémaglutide par voie orale produit des effets similaires à ceux des arGLP-1 injectables. Cela a été fait dans un programme de 8 études dénommées PIONEER 1 à 8, études parues en 2018 et 2019, et ayant inclus 9 500 patients.

Dans ces études, conduites soit contre placebo, soit contre un comparateur actif, il a été démontré que le sémaglutide par voie orale réduit l'HbA1c, en moyenne et selon la dose, de 0,8 à 1,3 point par rapport au placebo, et cela même si les patients sont déjà traités par de l'insuline, et cela, même si les patients ont une insuffisance rénale. L'effet du sémaglutide sur l'HbA1c est supérieur à celui de l'empagliflozine, à celui de la sitagliptine et est comparable à celui du liraglutide injectable. Le sémaglutide par voie orale permet une perte de poids allant en moyenne de 2,5 à 5,0 kg selon la dose.

La sécurité CV a été évaluée dans l'étude PIONEER 6 ayant enrôlé 3 100 patients et la non-infériorité a été démontrée (avec une marge à 1,8 toutefois), permettant une autorisation de mise sur le marché aux États-Unis. Par ailleurs, l'effet CV de la molécule est maintenant

évalué dans un essai de forte puissance, l'étude SOUL, devant enrôler plus de 9 000 patients.

### En conclusion et en pratique

En moins de 6 ans, le traitement du diabète a complètement changé de base. Les traitements à proposer avaient précédemment comme objectif de diminuer la glycémie, l'objectif principal est maintenant de diminuer le risque d'événements CV majeurs et d'avoir recours prioritairement chez les patients les plus à risque d'événements CV, qu'ils soient en prévention CV primaire ou secondaire, aux molécules ayant démontré réellement qu'elles peuvent diminuer ce risque. C'est-à-dire en France et actuellement, aux agonistes des récepteurs au GLP-1 et, on l'espère prochainement, aux gliflozines. La metformine devient un traitement au minimum de 2<sup>e</sup> intention dans cette évolution des conceptions du traitement.

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

## L'année cardiologique

# Quoi de neuf en échographie cardiaque ?



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

### Algorithme diagnostique de l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée : algorithme HFA-PEFF, recommandations de l'ESC et de l'HFA (Heart Failure Association) [1]

>>> **L'étape 1 (P = évaluation pré-test)**, ambulatoire, inclut l'évaluation des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, la recherche de comorbidités et facteurs de risque typiques (obésité, hypertension artérielle [HTA], diabète, âge avancé et fibrillation auriculaire), les analyses biologiques, un ECG et une échocardiographie (**tableau I**).

En l'absence de cause non cardiaque évidente de dyspnée, l'insuffisance cardiaque (IC) à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) préservée (HFpEF) peut être suspectée si la FEVG est normale, en l'absence de valvulopathie significative ou ischémie myocardique

et en présence d'au moins un facteur de risque typique. L'élévation des peptides natriurétiques est en faveur du diagnostic mais des taux normaux n'excluent pas le diagnostic.

>>> **L'étape 2 (E : score échocardiographique et peptide natriurétique)** requiert une échocardiographie complète par un cardiologue avec les mesures de e'septal et/ou latéral, du rapport moyenné E/e', du volume OG indexé, de la masse VG indexée, du h/r, de la vitesse maximale de l'insuffisance tricuspide, du *strain* global longitudinal VG et du dosage de peptides natriurétiques.

● **Critères majeurs (2 points) :**

- e'septal < 7 cm/s ou e'latéral < 10 cm/s chez le patient < 75 ans (ou e'septal < 5 cms/ou e'latéral < 7 cm/s chez le patient ≥ 75 ans);
- rapport E/e'moyenné ≥ 15;
- Vmax IT > 2,8 m/s;

- PAPs > 35 mmHg;
- volume OG indexé > 34 mL/m<sup>2</sup> en rythme sinusal et > 40 mL/m<sup>2</sup> en fibrillation atriale (FA);
- masse VG indexée ≥ 149 g/m<sup>2</sup> chez l'homme ou ≥ 122 g/m<sup>2</sup> chez la femme et h/r > 0,42;
- NTproBNP > 220 pg/mL ou BNP > 80 pg/mL (en rythme sinusal);
- NTproBNP > 660 pg/mL ou BNP > 240 en FA.

**Critères mineurs (1 point) :**

- E/e'moyenné 9-14;
- GLS < 16 %;
- volume OG indexé 29-34 mL/m<sup>2</sup> en rythme sinusal et 34-40 mL/m<sup>2</sup> en FA;

<b>P</b>	<b>Étape initiale</b> Étape 1 (P) : évaluation pré-test	Signes et/ou symptômes d'IC Comorbidités/facteurs de risque ECG Échocardiographie standard Peptides natriurétiques Ergométrie/ test de marche 6 minutes ou test cardiopulmonaire
<b>E</b>	<b>Étape diagnostique</b> Étape 2 (E) : score échocardiographique et peptides natriurétiques	Échocardiographie complète Peptides natriurétiques si non mesurés à l'étape 1
<b>F1</b>	<b>Étape avancée</b> Étape 3 (F1) : tests fonctionnels en cas d'incertitude	Échocardiographie d'effort Mesures hémodynamiques invasives
<b>F2</b>	<b>Travail étiologique</b> Étape 4 (F2) : étiologie finale	IRM Biopsies cardiaques ou non cardiaques Scintigraphie/scanner/PET Tests génétiques Analyses biologiques spécifiques

Tableau I : Algorithme diagnostique HFA-PEFF.

# L'année cardiologique

- masse VG indexée  $\geq 115$  g/m<sup>2</sup> chez l'homme ou  $\geq 95$  g/m<sup>2</sup> chez la femme ou h/r > 0,42 ou épaisseur télédiastolique  $\geq 12$  mm ;
- NTproBNP > 125-220 pg/mL ou BNP > 35-80 pg/mL (en rythme sinusal) ;
- NTproBNP > 375-660pg/mL ou BNP > 105-240 en FA.

Un score  $\geq 5$  est en faveur d'une HFpEF, un score  $\leq 1$  rend peu probable l'HFpEF.

>>> Le diagnostic est incertain en présence d'un score intermédiaire (2-4) et une **3<sup>e</sup> étape (F1 : tests fonctionnels)** est recommandée avec la réalisation de mesures hémodynamiques invasives ou d'une échocardiographie à l'effort.

>>> **L'étape 4 (F2 : étiologie finale)** est recommandée pour établir la cause spécifique de l'HFpEF (anomalies du myocarde : ischémique, toxique, auto-immune et inflammatoire, infiltrative, métabolique, génétique et anomalies des conditions de charge : HTA, valvulopathies, cardiopathies congénitales, péricardiques, hyperdébit cardiaque, insuffisance rénale, troubles du rythme).

## L'imagerie multimodalité dans le diagnostic, la stratification du risque et la prise en charge des cardiomyopathies dilatées. Consensus d'experts de l'EACVI (fig. 1) [2]

La cardiomyopathie dilatée (CMD) est définie par la présence d'une dilatation ventriculaire gauche (VG) ou biventriculaire et une dysfonction systolique ventriculaire gauche (FEVG < 45 %) en l'absence de conditions de charge anormales (hypertension artérielle et valvulopathie) ou coronaropathie significative.

Les points clés de ces recommandations sont les suivants :

- toutes les techniques d'imagerie ne doivent pas être réalisées et répétées chez un patient avec une CMD. Elles doivent répondre à une question clinique précise ;
- les techniques d'imagerie (échocardiographie en premier) doivent être utilisées pour screener des individus avec facteurs de risque pour la CMD non familiale ou pour un diagnostic précoce chez les apparentés du premier degré dans la CMD familiale ;

- l'échocardiographie est la technique de première intention. Elle apporte des informations sur l'anatomie, la fonction et l'hémodynamique, et fournit aussi des informations pronostiques et pour la sélection du meilleur traitement ;

- l'IRM est un outil important à considérer au moins une fois chez tous les patients avec une CMD. Elle est la technique de référence pour mesurer les volumes ventriculaires gauche et droit, la FEVG. Elle apporte aussi des caractérisations tissulaires et peut suggérer la cause de la dysfonction VG ;

- l'imagerie nucléaire ne doit pas être utilisée en routine dans l'évaluation de toutes les CMD ;

- le scanner cardiaque est important pour exclure une coronaropathie significative (épicaudique) et est utile en cas de discussion d'implantation d'un dispositif (par exemple, prothèse par voie percutanée) ;

- la dysfonction VG longitudinale est un marqueur sensible de dysfonction myocardique infraclinique précoce, évaluée habituellement par la mesure des vitesses myocardiques et par la déformation longitudinale. La mesure de l'onde s et

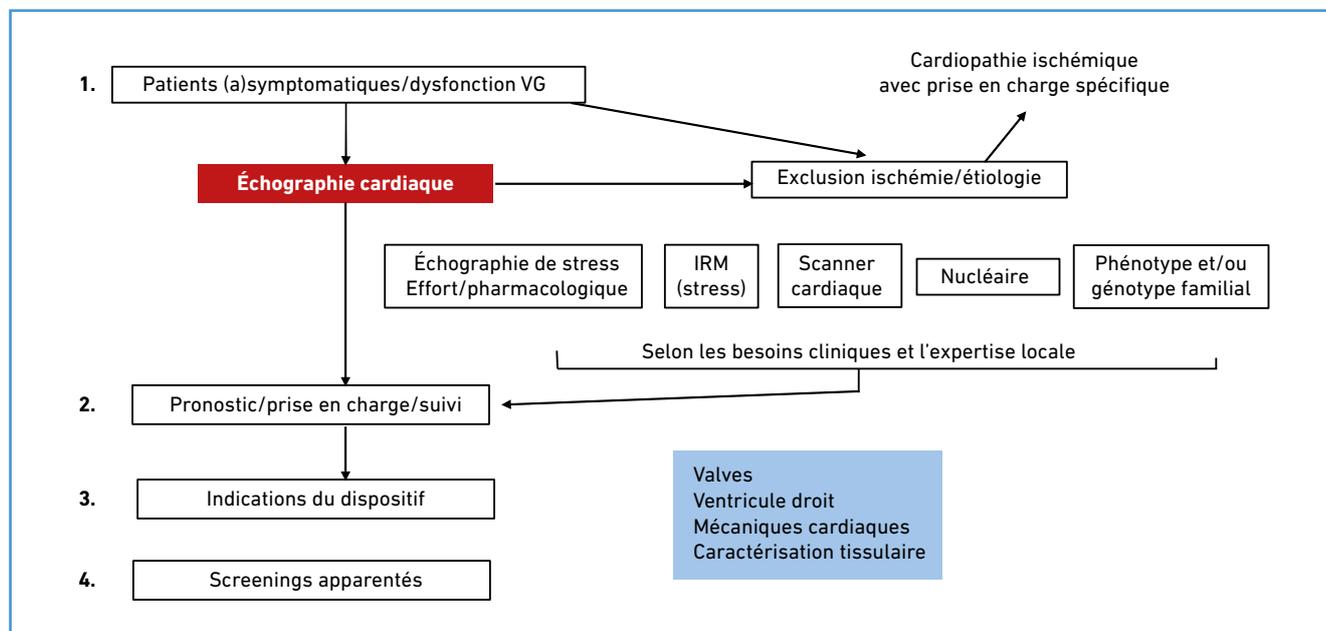


Fig. 1 : Organigramme pour l'utilisation d'une approche multimodalité pour l'évaluation de la CMD. CMD : cardiomyopathie dilatée.

l'utilisation du *strain* global longitudinal sont recommandées;

- en cas d'indication à une resynchronisation cardiaque, le *septal bounce* et le *septal flash* ainsi que l'*apical rocking* sont des prédicteurs forts de réponse à la resynchronisation cardiaque. De nouvelles approches semi-automatiques basées sur l'utilisation des courbes de *strain* régional sont très prometteuses;
- la quantification de la fonction ventriculaire droite est obligatoire, de même que la fonction diastolique et l'évaluation des valvulopathies. L'imagerie des CMD ne doit pas être limitée à la taille et à la fonction VG;
- l'insuffisance mitrale secondaire est un marqueur pronostique dans la CMD. Elle doit être précisément quantifiée et systématiquement intégrée avec les autres données hémodynamiques et en adéquation entre le degré de régurgitation et le degré de dilatation VG.

## Estimation du travail myocardique

L'estimation non invasive du travail cardiaque est désormais possible à l'aide d'un logiciel qui permet d'obtenir des courbes pression/*strain* à partir des mesures de *strain* global longitudinal, de l'indication des temps valvulaires au cours du cycle cardiaque et de la courbe de pression intraventriculaire gauche basée sur la mesure de la pression artérielle brachiale (**fig. 2**).

À partir des courbes pression/*strain*, différents paramètres sont évalués : l'**indice de travail myocardique** (*myocardial work index*), le travail myocardique constructif (*myocardial constructive work*) qui correspond au travail de raccourcissement segmentaire en systole, et l'élongation des segments myocardiques pendant la diastole, le **travail myocardique perdu** (*myocardial wasted work*), à l'opposé du travail myocardique constructif, qui correspond au travail perdu par le myocarde pendant l'élongation des fibres en systole et le raccourcissement en diastole.

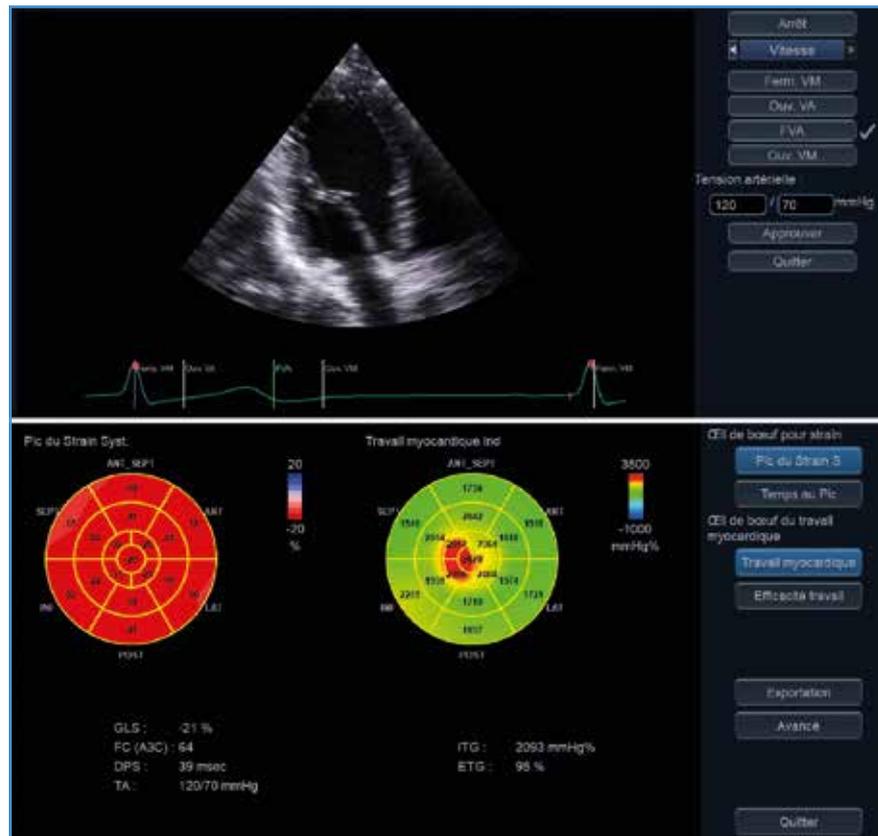


Fig. 2 : Travail myocardique.

### Le travail myocardique est post-charge indépendant.

Des valeurs de référence du travail cardiaque ont été publiées dans l'étude EACVI NORRE [3]. Une étude multicentrique (22 centres, 226 sujets normaux) [4] a montré une bonne corrélation entre les indices non invasifs de travail cardiaque (MW), la taille du VG et les paramètres traditionnels et avancés 2D de fonction systolique et diastolique VG en écho 2D. Considérant une pression systolique normale (120 mmHg) et un *strain* longitudinal global normal (-20 %), le travail myocardique est d'environ 2 400 mmHg.

L'étude du travail cardiaque a montré son intérêt pour prédire la réponse à la resynchronisation cardiaque, notamment dans une étude publiée par l'équipe de Rennes [5] dans laquelle les patients

répondeurs à la resynchronisation cardiaque avaient des valeurs de travail myocardique de base plus élevées que les patients non répondeurs.

Le travail myocardique pourrait aussi avoir un intérêt dans la cardiopathie ischémique ou la cardiopathie hypertrophique.

## Foramen ovale perméable et échographie cardiaque

Des préconisations de la Société Française Neurovasculaire et de la Société Française de Cardiologie sur infarctus cérébral et foramen ovale perméable (FOP) ont été publiées récemment [6]. Les essais récents CLOSE, REDUCE et DEFENSE-PFO et la prolongation de l'étude RESPECT ont récemment montré une nette supériorité de la

## L'année cardiologique

fermeture du FOP par rapport au traitement antithrombotique pour réduire les récurrences d'infarctus cérébral.

Compte tenu des résultats des essais thérapeutiques randomisés et de leur méta-analyse, les Sociétés françaises Neurovasculaire et de Cardiologie préconisent de proposer **une fermeture du FOP aux patients répondant à tous les critères suivants :**

- âge < 60 ans ;
- infarctus cérébral récent (< 6 mois) ;
- FOP associé à un ASIA (anévrisme du septum interauriculaire, > 10 mm) ou FOP avec un *shunt* important (> 20 microbulles) ou un FOP large (> 2 mm) ;
- lien de causalité très probable entre le FOP et l'infarctus cérébral après un bilan étiologique approprié.

Dans le bilan minimal des infarctus cérébraux de l'adulte jeune, l'échographie cardiaque transthoracique (ETT) et transœsophagienne (ETO) avec épreuve de contraste a un rôle déterminant permettant d'exclure une éventuelle cardiopathie emboligène et d'établir le diagnostic précis des anomalies du septum interauriculaire, la quantification du *shunt* droit-gauche et la caractérisation anatomique des ASIA (FOP à risque).

**Le diagnostic de FOP** repose sur la **présence d'un FOP anatomiquement visible (ETO) ou sur le passage de plus de 3 microbulles dans les 3 à 5 battements qui suivent l'opacification complète de l'oreillette droite.** Seule l'ETO permet de visualiser directement le FOP et d'en mesurer la taille. **Un FOP large est défini par une hauteur  $\geq 2$  mm (fig. 3).**

Le *shunt* est minime en cas de passage de quelques (3 à 10) microbulles dans les 3 à 5 battements qui suivent l'opacification complète de l'oreillette droite, modéré en cas de passage > 10 et < 20 microbulles, important en cas de passage > 20 microbulles. Le *shunt* peut être spontané ou uniquement lors de la manœuvre de Valsalva ou de toux. On

précisera l'existence d'anomalies associées "favorisantes" : valve d'Eustachi géante, dilatation de l'aorte ascendante.

Les mesures de l'excursion du septum interauriculaire doivent être faites en mode bidimensionnel dans l'incidence dans laquelle cette excursion est maximale mais en dehors de toute manœuvre de provocation (toux ou Valsalva). **Base de l'anévrisme  $\geq 15$  mm, excursion > 10 mm (en dehors d'un réflexe nauséeux, d'efforts de toux ou de Valsalva (fig. 3).** Une fiche d'acquisition et de rapport standardisée est proposée.

La procédure de FOP se fait dans la plupart des centres sous contrôle ETO ou échographie intracardiaque. Pour le suivi, une ETT est préconisée avant la sortie du patient afin de s'assurer du bon positionnement de la prothèse, de l'absence d'épanchement péricardique ou de thrombose de la prothèse, puis une ETT avec épreuve de contraste à 1 et 12 mois. Une ETO sera réalisée en cas de suspicion de déplacement ou de thrombose de la prothèse à l'ETT, de suspicion d'endocardite ou de récurrence d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT).

Un traitement antiplaquettaire est préconisé après la fermeture du FOP sous forme d'une bithérapie antiplaquettaire par aspirine (75 mg/j) et clopidogrel (75 mg/j) pendant 3 mois puis d'une monothérapie pour une durée d'au moins 5 ans.

### La dysjonction annulaire mitrale

La dysjonction annulaire mitrale est fréquente dans la maladie myxoïde et dans le prolapsus valvulaire mitral. Elle est associée à la survenue de troubles du rythme ventriculaire et au risque de mort subite [7].

La dysjonction annulaire mitrale est une anomalie structurelle définie par une séparation distincte (parfois plus de 10 mm en systole) entre l'anneau valvulaire mitral et la portion basale du myocarde ventriculaire inféro-latéral (fig. 4).

La traction anormale des piliers, notamment en regard des muscles papillaires et sous le feuillet mitral postérieur, crée une fibrose pariétale. Cette fibrose devient le substrat anatomique d'arythmies ventriculaires et de mort subite. L'IRM

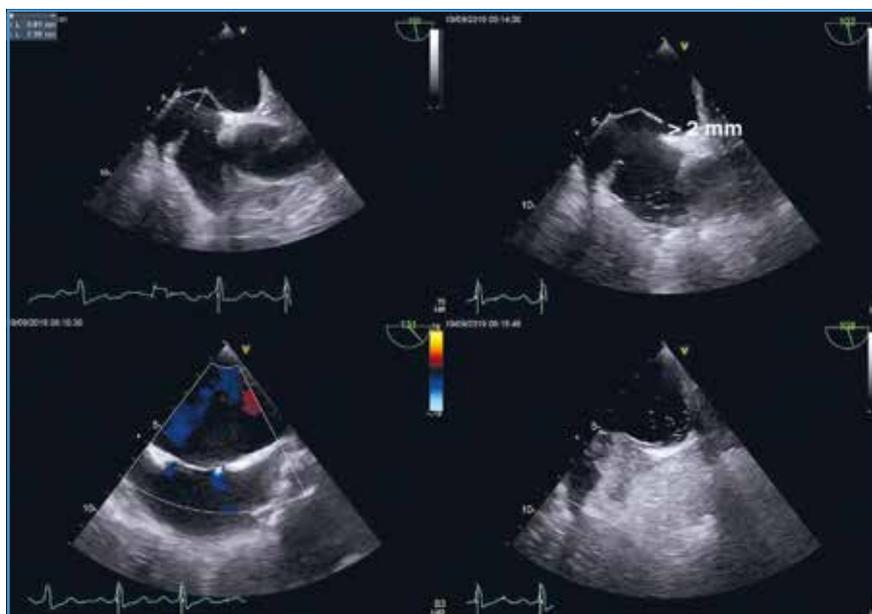


Fig. 3 : FOP associé à un ASIA.



Fig. 4: Disjonction annulaire mitrale en ETT et IRM cardiaque.

cardiaque avec injection de gadolinium permet la détection de cette fibrose et donc l'identification de sujets à risque de mort subite. Des ondes T négatives dans les dérivations inférieures sont aussi retrouvées chez ces patients. Il faut noter l'efficacité de la simple annuloplastie mitrale chez des patients présentant un Barlow sévère sans rupture de cordage avec disjonction annulaire mitrale.

## BIBLIOGRAPHIE

1. PIESKE B, TSCHÖPE C, DE BOER RA *et al.* How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2019;40:3297-3317.
2. DONAL E, DELGADO V, BUCCIARELLI-DUCCI C *et al.* Multimodality imaging in the diagnosis, risk stratification, and management of patients with dilated cardiomyopathies: an expert consensus document from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2019;20:1075-1093.
3. MANGANARO R, MARCHETTA S, DULGHERU R *et al.* Echocardiographic reference ranges for normal non-invasive myocardial work indices: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2019;20:582-590.
4. MANGANARO R, MARCHETTA S, DULGHERU R *et al.* Correlation between non-invasivemyocardial work indices and main parameters of systolic and diastolic function: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2019 Aug 13. pii: jez203. doi: 10.1093/ehjci/jez203. [Epub ahead of print]
5. GALLI E, LECLERCQ C, HUBERT A *et al.* Role of myocardial constructive work in the identification of responders to CRT. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2018;19:1010-1018.
6. DEREK L, GUILLON B, MAS JL *et al.* Infarctus cérébral et foramen ovale perméable. Préconisations de la Société Française Neuro-Vasculaire et de la Société Française de Cardiologie, 21-12-2018.
7. BENNETT S, THAMMAN R, GRIFFITHS T *et al.* Mitral annular disjunction: A systematic review of the literature. *Echocardiography*, 2019;36:1549-1558.

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

## L'année cardiologique

# Quoi de neuf en imagerie par IRM et scanner ?



**J. GAROT, C. TAWA,  
T. PEZEL, F. SANGUINETI**

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

### IRM cardiovasculaire

#### 1. Insuffisance coronaire

Une étude très importante est parue au cours de l'année écoulée, visant à évaluer deux stratégies de prise en charge pour guider la revascularisation chez le coronarien stable [1]. Les modalités de traitement du patient coronarien stable incluent la réduction des facteurs de risque, une thérapie médicamenteuse optimale guidée par les recommandations, et la revascularisation myocardique pour les patients qui présentent des symptômes persistants et/ou une ischémie documentée.

Chez les patients symptomatiques présentant un angor stable, deux stratégies sont communément utilisées afin d'asseoir le diagnostic et de guider la prise en charge :

- la première consiste à réaliser une coronarographie invasive afin de préciser l'anatomie coronaire et de se baser sur la mesure de la FFR en cas de sténose coronaire pour décider d'une éventuelle revascularisation ;
- la seconde s'appuie sur l'imagerie de perfusion myocardique au cours du

stress, notamment avec l'imagerie par résonance magnétique, afin de diagnostiquer et de préciser l'étendue d'une ischémie myocardique (**fig. 1**).

Le consensus retient que la revascularisation myocardique doit s'appuyer sur la mise en évidence d'une ischémie myocardique, sauf en cas de sténose du tronc commun [2]. Même s'il est établi que l'IRM de perfusion myocardique au cours du stress a une très bonne concordance avec la mesure de la FFR, il manquait des données pour confirmer l'efficacité de l'IRM de stress pour guider la revascularisation par rapport aux méthodes invasives.

En juin 2019 est parue dans le *New England Journal of Medicine* une étude multicentrique internationale (MR-INFORM) incluant 16 sites en Europe et en Australie, qui compare l'efficacité de la stratégie IRM de stress vs FFR, en suivant les événements cardiovasculaires à 1 an. Les critères d'inclusion sont les suivants :  $\geq 18$  ans, présentant un angor typique,  $\geq 2$  facteurs de risque, ou présentant un test d'effort positif. Les critères d'exclusion incluent : contre-indication à l'adénosine, fibrillation auriculaire ou  $> 20$  ESV/min,

FEVG  $< 30\%$ , NYHA III-IV, antécédent de pontage coronaire, angioplastie de moins de 6 mois, clairance de la créatinine  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Les patients ont été randomisés 1:1 dans un groupe IRM de stress (n = 454) ou dans un groupe coronarographie invasive-FFR (n = 464).

>>> L'IRM de stress est réalisée dans des aimants à 1,5 T, avec imagerie de 1<sup>er</sup> passage myocardique au cours d'une perfusion d'adénosine. Une imagerie de rehaussement tardif est effectuée à 10 minutes. Une ischémie myocardique est définie par une hypoperfusion myocardique (hyposignal) ayant au moins une de ces caractéristiques :  $\geq 2$  segments myocardiques contigus, sur 2 coupes adjacentes, ou transmurale sur un seul segment (environ 6 % de la masse myocardique) (**fig. 1**). Les patients ayant une ischémie myocardique significative ont bénéficié d'une coronarographie et la revascularisation a été guidée par la localisation du territoire ischémique.

>>> La FFR est réalisée dans tous les vaisseaux  $\geq 2,5$  mm de diamètre présentant une sténose  $\geq 40\%$ . La revascularisation est indiquée en cas de FFR  $\leq 0,8$ . Les occlusions chroniques sont considérées comme étant FFR positives.



**Fig. 1 :** Images par résonance magnétique extraites d'une séquence de perfusion myocardique au cours du stress lors du premier passage transmyocardique de l'agent de contraste, mettant en évidence une hypoperfusion myocardique (flèches) révélatrice d'une ischémie myocardique provoquée.

Pour les 2 groupes, le choix de la méthode de revascularisation est basé sur les recommandations internationales.

Le critère de jugement primaire est un composite d'événements cardiovasculaires majeurs à 12 mois (décès de toute cause, infarctus du myocarde non fatal, revascularisation du vaisseau cible).

Les caractéristiques des patients ne montrent pas de différence entre les groupes en termes d'âge (62 ans), de sexe (72 % d'hommes), de fraction d'éjection (61 %), de symptômes (89 % angor classe II, 10 % classe III) ou de facteurs de risque. La probabilité pré-test de présenter une insuffisance coronaire est de 75 % dans les 2 groupes.

### ● Résultats

Le premier résultat notable est le taux d'IRM de stress négatives chez ces patients à probabilité élevée (224/454; 49 %). Au total, le pourcentage de patients ayant une IRM de stress positive (étendue médiane d'ischémie : 18 %) avec une coronarographie mettant en évidence au moins une sténose significative est de 41 %. Dans le groupe FFR, la coronarographie ne montre pas de lésion significative chez 167/464 patients (36 %). Le pourcentage de patients ayant au moins 1 lésion à la coronarographie avec une FFR  $\leq$  0,8 est de 46 % (213/464). Le pourcentage de patients ayant bénéficié d'une revascularisation initiale est plus bas dans le groupe IRM de stress vs FFR (162 [35,7 %] vs 209 [45,0 %];  $p = 0,005$ ).

### ● Pronostic

Le suivi médian est de 375 jours avec un taux de perdus de vue de 7,3 %. Dans le groupe IRM de stress, 15/421 patients (3,6 %) ont présenté un événement du critère primaire à 1 an vs 16/430 (3,7 %) dans le groupe FFR, démontrant ainsi la non-infériorité de la stratégie avec l'IRM (fig. 2). Le pourcentage de patients ne souffrant plus d'angor après 1 an est

non significativement différent dans les 2 groupes (49,2 % pour le groupe IRM vs 43,8 % pour le groupe FFR;  $p = 0,21$ ).

### ● Discussion

L'étude MR-INFORM démontre que, chez le coronarien présentant un angor stable et des facteurs de risque, l'utilisation de l'IRM de stress en 1<sup>re</sup> ligne afin de guider la revascularisation est une stratégie non inférieure en termes pronostiques (événements cardiovasculaires majeurs à 1 an) à la méthode invasive coronarographie  $\pm$  FFR. L'emploi de l'IRM est associé à un taux moindre de revascularisations. Seulement 48,2 % des patients du groupe IRM ont eu une coronarographie (vs 96,8 % dans le groupe FFR), malgré une probabilité pré-test de présenter une insuffisance coronaire de 75 %. De plus, 35,7 % des patients dans le groupe IRM ont bénéficié d'une revascularisation guidée vs 45,0 % dans le groupe FFR. Cette étude présente l'avantage de combiner l'approche diagnostique à l'approche thérapeutique du coronarien stable.

### ● Limites

Les bénéfices de la revascularisation coronaire chez le coronarien stable restent

contestés, au moins dans quelques sous-groupes de patients. Une des limites de l'étude est l'absence d'un 3<sup>e</sup> groupe de patients traités médicalement de manière optimale. L'incidence d'événements cardiovasculaires majeurs est faible à 1 an, ce qui rendait plus aisée la démonstration de la non-infériorité de l'IRM d'un point de vue statistique. Cependant, les incidences sont identiques dans les 2 groupes. Enfin, la durée du suivi est assez courte.

MR-INFORM est une étude majeure qui renforce l'utilisation de l'IRM de stress en 1<sup>re</sup> intention chez le coronarien stable, dans une démarche à la fois diagnostique et thérapeutique pour programmer une éventuelle revascularisation. Cette stratégie limite le recours à la coronarographie et le taux de revascularisation est moindre que dans le groupe coronarographie-FFR. Cette stratégie n'est pas inférieure, en termes pronostiques, sur la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs à 1 an. L'aspect médico-économique n'a pas été étudié dans MR-INFORM mais il est clair que la stratégie par l'IRM est moins coûteuse. La prise en charge des facteurs de risque et le traitement médical optimal restent les bases de la prise en charge thérapeutique du coronarien.

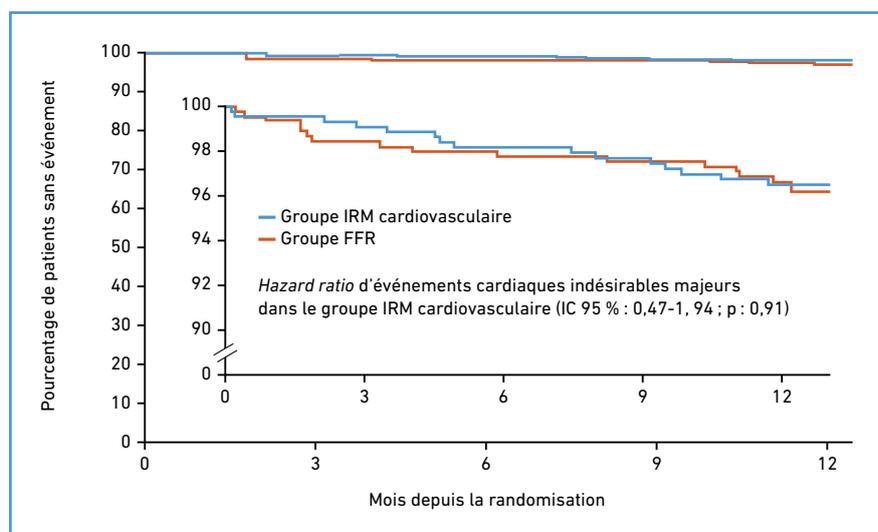


Fig. 2 : Courbes de Kaplan-Meier illustrant la survie sans événement à 1 an pour les 2 groupes.

## L'année cardiologique

### Scanner cardiaque

#### 1. FFR-CT/imagerie de perfusion

Plusieurs études ont mis en évidence l'efficacité diagnostique de l'imagerie de perfusion myocardique par scanner au cours du stress et de la FFR-CT.

>>> Une 1<sup>re</sup> étude italienne a comparé l'angiographie coronaire par scanner avec l'imagerie de perfusion sous adénosine en prenant l'angiographie conventionnelle et la FFR comme méthodes de référence, chez des patients ayant un antécédent de stent coronaire et une suspicion de resténose ou de progression de la maladie coronaire [3]. Les patients inclus sont cliniquement stables et adressés pour une coronarographie invasive en raison de symptômes. Ainsi, 150 patients (132 hommes ; âge moyen  $65,1 \pm 9,1$  ans) ont bénéficié d'une coronarographie (+ FFR lorsque indiquée) et d'une angiographie coronaire par scanner avec une imagerie de perfusion myocardique sous adénosine (repos-stress).

Par comparaison à la coronarographie invasive, les auteurs démontrent que l'efficacité diagnostique de l'imagerie de perfusion au cours du stress en scanner est supérieure à celle de l'angiographie coronaire seule, en analyse par territoire ( $92,1\% \text{ vs } 85,5\%$  ;  $p < 0,03$ ) et par patient ( $86,7 \text{ vs } 76,7\%$  ;  $p < 0,03$ ) (fig. 3). L'association de l'analyse de l'imagerie de perfusion et de l'angiographie coronaire

non invasive a la meilleure efficacité diagnostique vs la coronarographie ( $95,8\%$  en analyse par territoire). L'irradiation du protocole imagerie de perfusion + angiographie coronaire est de  $4,15 \pm 1,5$  mSv. Les auteurs concluent que, chez les patients symptomatiques avec un antécédent de stent coronaire, l'imagerie de perfusion myocardique au cours du stress par scanner permet d'améliorer l'efficacité diagnostique par rapport à une angiographie coronaire seule, en prenant la coronarographie-FFR comme référence.

>>> Une étude internationale a évalué la performance diagnostique de la FFR-CT en la comparant avec l'angiographie coronaire par scanner, la scintigraphie myocardique monophotonique (SPECT) et la tomographie par émission de positrons (TEP) pour le diagnostic d'insuffisance coronaire [4]. L'étude a inclus 208 patients ayant une coronaropathie stable suspectée qui ont bénéficié d'un scanner 256 coupes, d'une scintigraphie  $99\text{mTc}$ -tetrofosmin SPECT, d'une TEP [ $^{15}\text{O}$ ]  $\text{H}_2\text{O}$  et d'une coronarographie avec FFR invasive au niveau des 3 vaisseaux coronaires. Les images ont été interprétées dans des *core labs* indépendants et la référence pour le diagnostic est une  $\text{FFR} \leq 0,8$ .

Au total, 505/612 (83 %) vaisseaux ont pu être évalués par FFR-CT. La FFR-CT a une efficacité diagnostique, sensibilité et spécificité de 87 %, 90 % et 86 % en

analyse par vaisseau et 78 %, 96 % et 63 % en analyse par patient. L'aire sous les courbes ROC pour l'identification des lésions ischémiantes est significativement supérieure pour la FFR-CT (0,94 et 0,92) par rapport à l'angiographie coronaire non invasive (0,83 et 0,81 ;  $p < 0,01$ ) et le SPECT (0,70 et 0,75 ;  $p < 0,01$ ), en analyse par vaisseau et par patient, respectivement. Cette aire sous la courbe est également supérieure pour la FFR-CT vs la TEP en analyse par vaisseau (0,94 vs 0,87 ;  $p < 0,01$ ), mais pas en analyse par patient (0,92 vs 0,91 ; NS). Ces résultats ont été obtenus dans des centres experts et 17 % des vaisseaux n'ont pu être analysés en FFR-CT.

>>> Cette autre étude a comparé, chez 85 patients symptomatiques consécutifs, l'efficacité diagnostique de l'imagerie de perfusion myocardique au cours du stress associée à l'angiographie coronaire non invasive et la FFR-CT, en prenant la coronarographie invasive-FFR comme méthode de référence [5]. La prévalence d'une sténose coronaire significative est de 57 %. La sensibilité et la spécificité de l'angiographie coronaire non invasive seule, de l'angiographie coronaire non invasive + FFR-CT et de l'angiographie coronaire non invasive + imagerie de perfusion sont de 83 % et 66 %, 86 % et 75 %, et 73 % et 86 %, respectivement.

L'addition de la FFR-CT mais aussi de l'imagerie de perfusion améliore l'aire sous la courbe ROC (0,876 et 0,878, respectivement) par rapport à l'angiographie coronaire non invasive seule (0,826 ;  $p < 0,05$ ). La stratégie de réaliser séquentiellement angiographie coronaire + FFR-CT + imagerie de perfusion permet d'obtenir la meilleure aire sous la courbe (0,92 ;  $p < 0,05$ ). La dose efficace moyenne est de  $2,8 \pm 1,2$  mSv pour l'angiographie coronaire et  $5,3 \pm 0,7$  mSv pour l'imagerie de perfusion.

>>> Le registre international ADVANCE a permis d'analyser l'impact à 1 an de l'emploi de la FFR-CT sur la prise en charge des patients et le pronostic [6].

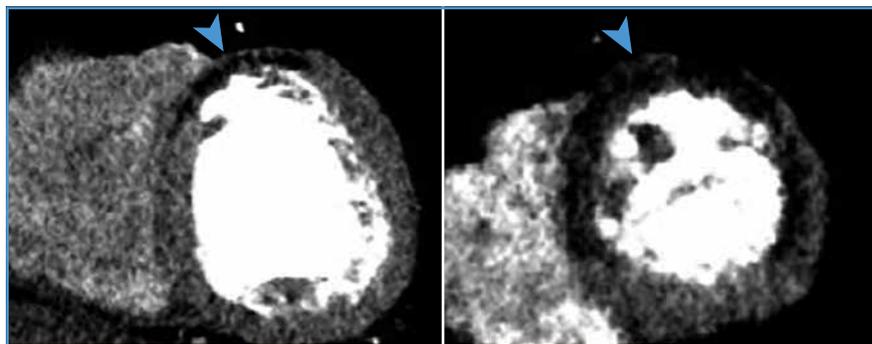


Fig. 3 : Images de perfusion myocardique acquises en scanner au cours du stress sous adénosine mettant en évidence une hypoperfusion myocardique antérieure (flèches) chez un patient qui présentait une sténose de l'IVA. Remerciements : L. Macron, Centre Cardiologique du Nord, Saint-Denis.

Ainsi, 5 083 patients présentant une suspicion d'insuffisance coronaire avec des lésions coronaires identifiées sur le scanner ont été inclus dans 38 centres internationaux de juillet 2015 à octobre 2017. Les modalités de prise en charge et les événements à 1 an ont été recueillis dans une *core lab* spécifique indépendant.

À 1 an, 449 (9 %) patients ont été perdus de vue. Une revascularisation coronaire a été réalisée chez 1 208 patients (38 %) ayant une FFR-CT  $\leq 0,8$  et chez 89 patients ayant une FFR-CT  $> 0,8$  (risque relatif 6,87). Un événement cardiaque majeur (décès, infarctus, syndrome coronaire aigu avec revascularisation urgente) est survenu chez 55 patients. Parmi eux, 43 avaient une FFR-CT  $\leq 0,8$  et 12 une FFR-CT  $> 0,8$  (RR: 1,81). Un décès toute cause ou un infarctus est survenu chez 38 patients (1,2 %) ayant une FFR-CT  $\leq 0,8$  et chez 10 patients (0,6 %) avec une FFR-CT  $> 0,8$  (RR: 1,92). Un décès d'origine cardiovasculaire ou un infarctus est survenu chez 25 patients (0,8 %) ayant une FFR-CT  $\leq 0,8$  et chez 3 patients (0,2 %) avec une FFR-CT  $> 0,8$  (RR: 4,22).

## 2. Caractéristiques de la plaque

L'année 2019 a également été marquée par de nombreuses publications qui mettent en évidence le caractère pronostique de l'étude des composants de la plaque, au-delà du simple degré de sévérité de la sténose.

>>> Dans l'étude multicentrique italienne CAPIRE, une cohorte de 544 patients avec une suspicion de coronaropathie ont bénéficié d'une angiographie coronaire par scanner [7]. Les patients ont été divisés en un groupe à faible risque (0 ou 1 facteur de risque, à l'exception du diabète) et un groupe à risque élevé ( $\geq 3$  facteurs de risque). Différents aspects complexes d'analyse de la plaque ont été étudiés et le critère de jugement clinique est un critère combiné (syndrome coronaire aigu [SCA], décès cardiaque + SCA, décès cardiaque + SCA + revascularisation).

Ainsi, 522 patients ont eu un suivi moyen de  $37 \pm 10$  mois. Les patients ayant  $\geq 3$  facteurs de risque ont un volume d'athérome plus élevé, mais la prévalence de plaques non calcifiées volumineuses ne diffère pas dans les 2 groupes. La présence de plaques volumineuses non calcifiées est associée de manière indépendante à la survenue d'événements cliniques (SCA).

>>> Une étude asiatique a évalué les relations existant entre la sévérité d'une sténose coronaire et les caractéristiques des plaques à haut risque (surface luminale minimale  $< 4 \text{ mm}^2$ , volume de plaque  $\geq 70 \%$ , plaque à faible atténuation, remodelage positif, signe du *napkin-ring*, calcification focale), mais également les implications pronostiques de ces caractéristiques des plaques à haut risque [8]. Un total de 772 vaisseaux chez 299 patients ont été évalués par angiographie coronaire non invasive et FFR. Les patients ont été suivis 5 ans pour la survenue d'événements cardiovasculaires (revascularisation guidée par une ischémie myocardique, infarctus, décès cardiaque). Les résultats montrent que la proportion de lésions ayant  $\geq 3$  caractéristiques de plaques à haut risque est significativement réduite à mesure que la FFR augmente (58,6 %, 46,5 %, 36,8 %, 15,7 %, et 3,5 % pour FFR  $\leq 0,60$ , 0,61 à  $\leq 0,70$ , 0,71 à  $\leq 0,80$ , 0,81 à  $\leq 0,90$ , et  $> 0,90$ , respectivement ;  $p < 0,001$ ). La FFR et le nombre de caractéristiques de plaques à haut risque sont associés significativement au risque de survenue d'événements cardiovasculaires ( $p = 0,008$  et  $p = 0,023$ , respectivement).

Dans le groupe FFR  $> 0,8$ , les lésions ayant  $\geq 3$  caractéristiques de plaques à haut risque présentent un risque de survenue d'événements supérieur à celles ayant  $< 3$  caractéristiques (15,0 % vs 4,3 % ; RR: 3,964 ;  $p = 0,007$ ). La présence de  $\geq 3$  caractéristiques de plaques à haut risque est un facteur prédictif indépendant de survenue d'événements en analyse multivariée. En revanche, il n'y a pas de différence de taux d'événements

cardiovasculaires en fonction du nombre de caractéristiques de plaques à haut risque dans le groupe FFR  $\leq 0,8$ . Les auteurs concluent que les implications pronostiques du nombre de caractéristiques de plaques à haut risque diffèrent en fonction de la FFR. L'évaluation de la sévérité de la sténose associée à l'étude des caractéristiques de la plaque (vulnérabilité) pourrait permettre une meilleure stratification du risque que l'évaluation isolée d'un des 2 composants, particulièrement en cas de FFR  $> 0,8$ .

>>> L'étude écossaise SCOT-HEART a analysé les caractéristiques des plaques sur le scanner coronaire (remodelage positif, plaques à faible atténuation, degré d'obstruction, calcification) chez 1 769 patients (56 % d'hommes ; âge moyen  $58 \pm 10$  ans) qui ont été suivis 5 ans [9]. Au total, 608 patients (34 %) présentent des lésions avec  $\geq 1$  caractéristique de plaques à haut risque. La survenue de décès cardiovasculaires ou d'infarctus est 3 fois plus fréquente en cas de plaques à risque ( $n = 25/608$  [4,1 %] vs  $n = 16/1,161$  [1,4 %] ;  $p < 0,001$  ; RR: 3,01 ;  $p = 0,001$ ) et 2 fois plus fréquente en cas de sténose obstructive ( $n = 22/452$  [4,9 %] vs  $n = 16/671$  [2,4 %] ; RR: 1,99 ;  $p = 0,036$ ). Les patients ayant des lésions obstructives avec des caractéristiques de plaques à haut risque ont les taux d'événements les plus élevés (RR: 11,5 ;  $p < 0,001$ ).

>>> Van Rosendaal *et al.* ont analysé, non seulement la sévérité de la sténose coronaire, mais également intégré les paramètres de composition de la plaque, sa localisation, son extension, afin d'établir un score intégré de risque chez 2 134 patients ayant une suspicion d'insuffisance coronaire [10]. Les auteurs ont montré que ce nouveau score intégré offre une meilleure discrimination pronostique comparé à l'analyse seule de la sévérité de la sténose.

>>> Chez les patients tritonculaires ou avec une lésion du tronc commun, Collet *et al.* ont montré que les décisions de

## L'année cardiologique

revascularisation de différentes *Heart Team* (angioplastie, pontage, angioplastie et pontage équivalents) analysant les images en aveugle sont concordantes lorsque la décision est basée sur l'analyse du scanner ou celle de la coronarographie [11]. Ces données suggèrent que la seule analyse du scanner a le potentiel pour décider du type de revascularisation chez ces patients.

>>> L'inflammation de l'artère coronaire inhibe l'adipogenèse au niveau de la graisse périvasculaire. L'index d'atténuation de la graisse périvasculaire (IAGP) est un nouveau biomarqueur d'imagerie qui permet de détecter l'inflammation coronaire en cartographiant au scanner les modifications locales de l'atténuation de la graisse périvasculaire. Nous avons vu que l'étude CRISP-CT avait montré une valeur pronostique de cet indice [12]. Plusieurs études ont confirmé l'intérêt de mesurer la densité de la graisse péri-coronaire en scanner. Chez des patients stables présentant des plaques coronaires à risque au scanner, une augmentation de densité de la graisse péri-coronaire est associée à une captation focale du  $^{18}\text{F}$ -NaF à la tomographie par émission de positrons [13]. On sait que l'augmentation de densité de la graisse péri-coronaire est associée à l'inflammation vasculaire et la captation du  $^{18}\text{F}$ -NaF au taux de calcification des plaques. Ces nouveaux marqueurs vont permettre une analyse plus fine des plaques coronaires à risque.

### 3. Irradiation

Le registre international PROTECTION VI montre que la réduction des potentiels du tube (kV) permet de réduire très significativement la dose en coroscanner (jusqu'à 50-68 % de réduction de dose pour des potentiels  $\leq$  80 kV), mais également la quantité de contraste (13-25 % de réduction pour des potentiels  $\leq$  80 kV) [14]. Cette réduction des potentiels s'accompagne d'un maintien du nombre d'examen de qualité diagnostique, et d'une augmentation

significative des rapports signal/bruit et contraste/bruit. En fonction de critères d'éligibilité d'IMC, 58 % des patients de ce registre auraient pu bénéficier de potentiels bas de 90 kV et 44 % de 80 kV. Cette stratégie de réduction des potentiels du tube est efficace pour réduire la dose en coroscanner, de même que la quantité de contraste, sans altérer la qualité des images, mais elle reste pourtant très sous-utilisée.

### BIBLIOGRAPHIE

1. NAGEL E, GREENWOOD JP, McCANN GP *et al.* Magnetic Resonance Perfusion or Fractional Flow Reserve in Coronary Disease. *N Engl J Med*, 2019;380:2418-2428.
2. 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 (EAPCI). *Eur Heart J*, 2014;35:2541-2619.
3. ANDREINI D, MUSHTAQ S, PONTONE G *et al.* CT Perfusion Versus Coronary CT Angiography in Patients With Suspected In-Stent Restenosis or CAD Progression. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019. pii: S1936-878X(19)30590-X. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.05.031.
4. DRIESSEN RS, DANAD I, STUIJFZAND WJ *et al.* Comparison of Coronary Computed Tomography Angiography, Fractional Flow Reserve, and Perfusion Imaging for Ischemia Diagnosis. *J Am Coll Cardiol*, 2019;73:161-173.
5. PONTONE G, BAGGIANO A, ANDREINI D *et al.* Dynamic Stress Computed Tomography Perfusion With a Whole-Heart Coverage Scanner in Addition to Coronary Computed Tomography Angiography and Fractional Flow Reserve Computed Tomography Derived. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019. pii: S1936-878X(19)30250-5. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.02.015.
6. PATEL MR, NØRGAARD BL, FAIRBAIRN TA *et al.* 1-Year Impact on Medical Practice and Clinical Outcomes of FFRCT: The ADVANCE Registry. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019. pii: S1936-878X(19)30227-X. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.03.003.
7. ANDREINI D, MAGNONI M, CONTE E *et al.* Coronary Plaque Features on CTA Can Identify Patients at Increased Risk of Cardiovascular Events. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019. pii: S1936-878X(19)30611-4. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.06.019.
8. LEE JM, CHOI KH, KOO BK *et al.* Prognostic Implications of Plaque Characteristics and Stenosis Severity in Patients With Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*, 2019;73:2413-2424.
9. WILLIAMS MC, MOSS AJ, DWECK M *et al.* Coronary Artery Plaque Characteristics Associated With Adverse Outcomes in the SCOT-HEART Study. *J Am Coll Cardiol*, 2019;73:291-301.
10. VAN ROSENDAEL AR, SHAW LJ, XIE JX *et al.* Superior Risk Stratification With Coronary Computed Tomography Angiography Using a Comprehensive Atherosclerotic Risk Score. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019. pii: S1936-878X(18)31036-2. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.10.024.
11. COLLET C, ONUMA Y, ANDREINI D *et al.* Coronary computed tomography angiography for heart team decision-making in multivessel coronary artery disease. *Eur Heart J*, 2018;39:3689-3698.
12. OIKONOMOU EK, MARWAN M, DESAI MY *et al.* Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular risk (the CRISP CT study): a post-hoc analysis of prospective outcome data. *Lancet*, 2018;392:929-939.
13. KWIECINSKI J, DEY D, CADET S *et al.* Peri-Coronary Adipose Tissue Density Is Associated With  $^{18}\text{F}$ -Sodium Fluoride Coronary Uptake in Stable Patients With High-Risk Plaques. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019; pii: S1936-878X(19)30076-2. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.11.032.
14. STOCKER TJ, LEIPSIC J, HADAMITZKY M *et al.* Application of Low Tube Potentials in CCTA: Results From the PROTECTION VI Study. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019; pii: S1936-878X(19)30449-8. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.03.030.

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

## Astuces pour l'analyse critique d'article scientifique

# Comprendre les différents types de randomisation des études cliniques



**T. PEZEL**

Service de Cardiologie, CHU Lariboisière, PARIS;  
Unité Inserm-UMR 942, PARIS.

### Principe général et intérêts de la randomisation

La randomisation correspond à un tirage au sort permettant d'attribuer, pour chaque patient, l'intervention A ou B, de façon complètement aléatoire et imprévisible. Elle doit permettre de s'assurer que l'assignation d'un patient à un groupe donné ne pourra pas être prédite par l'investigateur, car cela pourrait favoriser l'attribution du traitement à certains patients afin d'améliorer les résultats de l'étude. La randomisation assure donc *a priori* la **comparabilité initiale des groupes** par une répartition uniforme et équilibrée de chacun des facteurs de confusion potentiels entre les deux groupes (exemple : autant de diabétiques, d'insuffisants rénaux... entre les deux groupes). Pour rappel, c'est en général sur le premier tableau de l'article que vous pouvez vous assurer que la comparabilité initiale des groupes est bien respectée, permettant d'**éviter un risque de biais de sélection**. De plus, nous avons vu ensemble l'importance

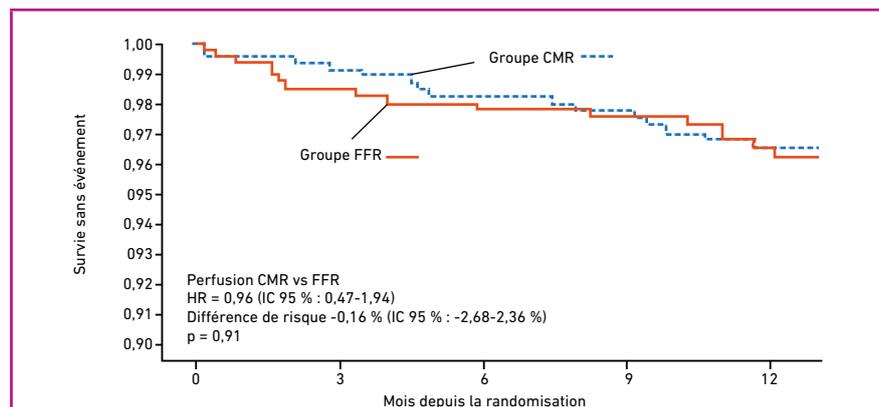
Dans la littérature, les études randomisées constituent le meilleur niveau de preuve d'*evidence-based medicine*. En effet, véritables preuves scientifiques, leur publication dicte directement la large majorité de nos recommandations. Cependant, si le principe général de la randomisation est souvent connu par les praticiens, les différents types de randomisation comme la randomisation stratifiée ou par bloc sont souvent plus flous. Ainsi, l'objectif de cet article vise à présenter les points clés à reconnaître entre les différents types de randomisation pour faciliter la lecture critique de ces études omniprésentes.

de l'analyse en intention de traiter (ITT) afin d'éviter un biais d'attrition (cf. *Réalités cardiológicas* n° 346). Or, il est capital de retenir que la randomisation est absolument indispensable pour pouvoir faire de l'analyse en ITT.

### Randomisation stratifiée

#### 1. Principe

La randomisation stratifiée correspond à un cas particulier de randomisation qui



- Cette étude de non-infériorité a montré qu'une stratégie guidée par IRM de stress est au moins aussi performante qu'une stratégie invasive guidée par FFR en termes de survenue d'événements cardiovasculaires à 1 an.
- Cependant, l'une des remarques régulièrement opposées aux études sur l'IRM de stress est qu'il y a une **différence d'expertise d'un centre à l'autre**, compte tenu des grandes différences possibles du nombre d'exams réalisés par une équipe. On peut donc parler d'un **risque de biais effet centre**.
- Or, les auteurs ont contrôlé ce risque en réalisant une **randomisation stratifiée sur le centre**. Cela signifie qu'il existait forcément autant de patients issus de chacun des centres (A, B, C...) dans le groupe IRM de stress que dans le groupe FFR.

**Encadré 1 :** Exemple de randomisation stratifiée sur le centre de l'étude MR-INFORM qui évaluait l'IRM de stress comparée à la FFR (étude MR-INFORM, *NEJM*, 2019).

# Astuces pour l'analyse critique d'article scientifique

consiste à **forcer la répartition équilibrée du ou des facteur(s) de stratification entre les deux groupes**. Les facteurs de stratification correspondent à des facteurs de confusion potentiels à risque pour l'étude (âge, sévérité de la maladie, comorbidités, ou encore le centre dans un essai multicentrique). En pratique, c'est l'équivalent d'une option informatique sur le logiciel de randomisation qui va permettre de répartir uniformément un facteur donné entre les deux groupes (exemple : si on stratifie sur le tabac, il y aura exactement le même nombre de fumeurs dans chaque groupe) (**encadré 1**).

## 2. Intérêts

La randomisation stratifiée assure donc la **comparabilité initiale des groupes sur le facteur de stratification**, ce qui supprime le risque de biais de sélection pour ce facteur. De plus, un intérêt moins connu de la randomisation stratifiée est le fait de pouvoir **augmenter la validité interne (fiabilité) des analyses en sous-groupes** de l'étude. En effet, en réalisant une randomisation stratifiée *a priori* sur les sous-groupes d'intérêts, on augmente la fiabilité des résultats de ces analyses en sous-groupes (car en stratifiant *a priori* sur ces critères, on prouve que le choix d'analyser le critère de jugement principal dans ces sous-groupes était prévu avant même que l'étude ne commence, et donc que l'on n'a pas choisi les sous-groupes significatifs *a posteriori*, pour nous arranger !). Attention, cela ne signifie pas pour autant que les auteurs ont le droit de conclure dessus : on ne peut jamais conclure sur une analyse en sous-groupes (cf. *Réalités cardiologiques* n° 348) !

- Chaque fois qu'un patient est recruté sur l'un des 3 centres il est placé dans un "bloc" de patients de taille  $n = 4$  au niveau du centre de randomisation.
- Puis, dès que 4 patients sont recrutés sur l'ensemble des centres, "on bloque le bloc" et on randomise ce bloc de 4 patients en attribuant de façon aléatoire l'intervention A à 2 patients, et l'intervention B aux 2 autres patients.
- Ensuite, on attend les 4 patients suivants pour refaire une randomisation sur les 4 suivants, et ainsi de suite... (d'où l'image d'une succession de plein de petites randomisations tous les  $n$  patients).

**Encadré 2 :** Comprendre le fonctionnement pratique d'une randomisation par bloc : exemple d'une étude multicentrique de 3 centres avec randomisation par bloc de taille  $n = 4$ .

## Principe de la randomisation par bloc

### 1. Principe

La randomisation "par bloc de taille (4, 6, 8...)" correspond à un cas particulier de randomisation qui équivaut à réaliser une "succession de plein de petites randomisations tous les  $n$  patients" de manière à **assurer une répartition équilibrée entre les deux groupes à chaque instant de l'étude** (et pas seulement à la fin de l'étude comme dans une randomisation simple) (**encadré 2**).

### 2. Intérêts

La randomisation par bloc permet de limiter le biais "effet-temps" qui correspond à un biais de sélection défini par le fait que le moment d'inclusion du patient peut modifier la mesure de son critère de jugement principal. Prenons un exemple pour comprendre avec une étude thérapeutique évaluant un nouveau traitement chez des patients avec BPCO (bronchopneumopathie chronique obstructive). Il est reconnu et prouvé que le même patient BPCO sera plus sévère, du fait d'exacerbations plus fréquentes liées aux infections virales

et bactériennes, l'hiver que l'été. Ainsi, en fonction du moment d'inclusion du patient (été ou hiver), l'efficacité du traitement risque de varier. Or, par définition, en cas de randomisation par bloc, on aura forcément autant de patients recrutés l'été dans le groupe A que dans le groupe B (et idem pour le recrutement hivernal).

## Conclusion

La randomisation est un outil méthodologique très puissant pour la réalisation d'étude mais chaque type de randomisation présente des spécificités à connaître afin d'apprécier au mieux la fiabilité des résultats que vous analyserez.

### POUR EN SAVOIR PLUS :

- NAGEL E, GREENWOOD JP, McCANN GP *et al.* MR-INFORM investigators. Magnetic Resonance Perfusion or Fractional Flow Reserve in Coronary Disease. *N Engl J Med*, 2019;380:2418-2428.
- SCHULZ KF *et al.* for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement : updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*, 2010.
- PEZEL T. Réussite à la lecture critique d'article scientifique. Paris, ed. Estem-Vuibert. 2018 ; 4<sup>e</sup> édition.

# Le **nouveau portail** de Performances Médicales

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

The screenshot displays the website's interface. At the top, the logo for 'performances médicales' is on the left, followed by navigation links: 'QUI SOMMES-NOUS', 'NOS REVUES', 'NOS ÉDITIONS SPÉCIALES', and 'NOS CONGRÈS'. The main banner features a large image of a hand holding a heart, with the text 'Revue de presse : Pronostic de l'angor sans lésion coronaire obstructive' and 'Par F. Diévert'. Below this is a red bar with the text 'RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES | REVUE DE PRESSE'. The central part of the page is a grid of 8 journal covers, each with a title, issue number, and specialty. Below each cover are two buttons: 'ACCÉDER AU SITE' and 'S'ABONNER À LA VERSION PAPIER'. At the bottom, the 'NOS CONGRÈS' section features three logos: JIFRO (Journées Interactives de Formation de Réalités Ophtalmologiques), JIRD (Journées Interactives de Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie), and JIRP (Journées Interactives de Réalités Pédiatriques). Each logo has a corresponding 'EN SAVOIR PLUS' button.

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

HYPERCHOLESTÉROLÉMIE

# Puissance et simplicité



 **TWICOR**  
Rosuvastatine/Ezétimibe  
**ALLER À L'OBJECTIF**

**TWICOR® 20 mg/10 mg** et **TWICOR® 10 mg/10 mg** sont indiqués dans le traitement de l'hypercholestérolémie primaire, en complément d'un régime alimentaire, chez les patients adultes convenablement contrôlés, en substitution des deux composants pris séparément de façon concomitante aux mêmes doses que dans l'association fixe.

Traitement de seconde intention.

Remboursement Séc. Soc. à 65% - Collect.

Pour plus d'informations sur TWICOR®, veuillez consulter la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

\*Une meilleure santé pour un monde meilleur

 **Mylan**

Better Health  
for a Better World\*