



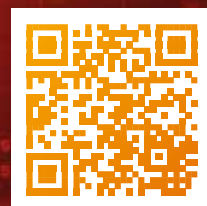
**Le dossier :**  
**Angor sans lésion coronaire significative**

**Le billet du mois de F. Diévert**

**Dépister précocement la toxicité cardiaque  
des anthracyclines**

**Comment évaluer un auricule gauche en échographie ?**

**Analyse intermédiaire et conditions d'arrêt précoce  
d'une étude**



## COMITÉ D'HONNEUR

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

## COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

## COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr B. Brebilla-Perrot, Dr J. Chapman,  
Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dacher,  
Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Dr F. Diévert,  
Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana,  
Dr L. Fermont, Dr J.M. 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. Massoué,  
Pr J.L. Monin, Dr M.C. Morice, Pr A. Pathak,  
Dr J.F. Paul, Dr D. Payen, Dr O. Pazioud,  
Dr F. Philippe, Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant,  
Dr Ph. Ritter, Pr J. Roncalli, Dr C. Scheublé,  
Dr L. 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: 1<sup>er</sup> trimestre 2020

## Sommaire

Février 2020

n° 351

## BILLET DU MOIS

- 3** 30 ans de cardiologie,  
30 ans de *Réalités Cardiologiques*  
(épisode 2, la saga des statines)  
F. Diévert

## LE DOSSIER

### Angor sans lésion coronaire significative

- 12** En pratique, on retiendra

- 13** Éditorial  
E. Teiger

- 15** Anomalies de la microcirculation:  
réalité clinique, évaluation  
et prise en charge thérapeutique  
R. Gallet

- 20** Angor spastique: épidémiologie,  
physiopathologie, diagnostic  
et traitement  
O. Varenne, A. Lafont, A. Jégou,  
Ph. Allouch, F. Picard

- 24** Connexions coronaires anormales:  
prise en charge des formes avec  
symptomatologie d'allure ischémique  
P. Aubry, X. Halna du Fretay, P. Dupouy,  
J.-M. Juliard, pour le groupe ANOCOR

- 32** Dissection coronaire spontanée:  
apport de l'imagerie endocoronaire  
dans le diagnostic et la prise en  
charge  
P. Motreff



## REVUES GÉNÉRALES

- 38** Dépister précocement la toxicité  
cardiaque des anthracyclines  
C. Charbonnel

- 44** Comment évaluer un auricule gauche  
en échographie cardiaque?  
Anatomie et fonction  
C. Chong-Nguyen, G. Ducrocq,  
J.-M. Juliard, J. Abtan, P. Aubry,  
E. Brochet

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

- 50** Comprendre le principe d'une  
analyse intermédiaire et les  
conditions d'arrêt précoce d'une  
étude  
T. Pezel

Un bulletin d'abonnement est en page 51.

Image de couverture:  
©deepadesigns/shutterstock.com

## ■ Billet du mois

# 30 ans de cardiologie, 30 ans de *Réalités Cardiológicas* (épisode 2, la saga des statines)

*“Rappelez-vous que le chemin du succès est toujours en construction.”*

~ Denis Waitley



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

**C**omme il est indiqué dans le précédent numéro de *Réalités Cardiológicas*, afin d'en honorer les 30 ans, nous proposons en plusieurs billets une synthèse des données qui ont marqué les 3 décennies écoulées en cardiologie. Après avoir précédemment abordé l'insuffisance cardiaque, maladie cardiaque parfois située au terme du développement des maladies cardiovasculaires (CV), dans ce numéro, nous allons aborder l'amont, c'est-à-dire la prévention des maladies CV et ce, par un domaine qui, initialement, n'était pas dévolu aux cardiologues : les lipides. Inversion des perspectives donc.

L'abord de "la lipidologie vue par les cardiologues" fera l'objet de 2 billets successifs. Le premier sera consacré à ce qui peut être appelé "la saga ou le succès des statines", le second sera consacré à "la saga du LDL et à la controverse infondée sur le cholestérol et les statines". Et ce, avant de poursuivre cette série par d'autres épisodes de l'histoire de la cardiologie des 30 dernières années.

Les trois décennies écoulées ont été marquées par l'investissement progressif des cardiologues dans la prise en charge des paramètres lipidiques, ou plutôt au départ, dans la prescription des statines puis dans l'abaissement du LDL cholestérol (LDL). Cette histoire a plusieurs particularités. Elle commence par une vraie controverse scientifique, suivie de sa résolution à partir de 1994 *via* l'avènement d'essais thérapeutiques contrôlés effectués avec des statines conduisant à un glissement de la prescription de fibrates par les lipidologues vers celle des statines par les cardiologues. S'ensuit alors une quasi-sacralisation des statines par de nombreux cardiologues faisant envisager un bénéfice clinique de ces molécules qui serait plus en rapport avec des effets non lipidiques que lipidiques.

Cette histoire est aussi marquée par ce qui fait la pratique quotidienne de nombreux médecins : le refus, par certains patients, de prendre une statine car "*Docteur, après ce que j'ai entendu à la télé, vous comprenez...*". Et ce, en dehors du contexte d'une controverse réellement scientifique, car la polémique niant l'efficacité des statines, et aussi le rôle du LDL dans la maladie athéromateuse et ses complications, n'a

## Billet du mois

pas de support scientifique fiable. Non, cette pseudo-controverse a toutes les caractéristiques d'une théorie du complot, celle qui fait "appel au peuple" contre des "élites manipulatrices". De plus, elle a la chance de trouver des "idiots utiles", comme disait Lénine, pouvant lui servir de relais, c'est-à-dire, par exemple, certains médias grand public, et de pouvoir se répandre *via* un usage inadapté d'internet.

### Commençons par la fin, c'est-à-dire par le point de la situation en 2020

En 2020, plusieurs éléments sont assez clairs et simples en matière de prise en charge de ce qui est dénommé dyslipidémie. Et ici, au lieu de considérer les données physiopathologiques, nous allons nous placer du côté du praticien, notamment du cardiologue : que peut-il attendre et comment doit-il prendre en compte les données d'un bilan biologique comprenant le LDL, le HDL et les triglycérides ?

#### 1. Le LDL : un authentique facteur de risque CV

Le premier élément est le rôle majeur du LDL cholestérol. Il a été démontré qu'il y a une relation linéaire et sans seuil entre le LDL et le risque d'événements CV majeurs, et il a surtout été démontré lors des 30 dernières années qu'à chaque diminution d'une mmol/L (0,39 g/L) de LDL pendant 5 ans correspond une réduction de 20 à 25 % des événements CV majeurs (décès CV, IDM et AVC), et ce, quel que soit le moyen utilisé pour obtenir cette baisse. Ainsi, la corrélation obtenue dans la première démonstration est devenue une causalité grâce à la deuxième démonstration.

Et donc, d'une part, le LDL est bien un facteur de risque CV – qui plus est, modifiable – et, d'autre part, il est difficile d'utiliser le terme ou concept d'hypercholestérolémie. On comprend aussi

que le terme de dyslipidémie n'est pas univoque : où commence le risque ? Pour quelle valeur plasmatique de LDL ? Et ce, sachant que la nocivité du LDL, ou plutôt de l'ApoB, est sous la dépendance de multiples autres facteurs.

#### 2. Le HDL : hors-jeu. Définitivement ou transitoirement ?

C'est en 1977 que le HDL est apparu comme un potentiel facteur protecteur des événements CV majeurs d'après les données de l'étude de Framingham. Dès lors, plusieurs traitements ont été développés ou promus dans l'objectif d'augmenter le HDL, d'autant que quelques études épidémiologiques semblaient confirmer les données obtenues dans l'étude de Framingham.

Cependant, hormis dans la seule étude VA-HIT effectuée avec le gemfibrozil, il n'a pas pu être établi de corrélation entre l'élévation du taux de HDL plasmatique sous traitement et la diminution du risque d'événements CV majeurs, et ce, même avec des traitements permettant de multiplier par 2 le taux de HDL.

Surtout, 3 études consécutives (en 2016, 2017 et 2018) ont complètement modifié la donne épidémiologique. À cet égard, l'étude CANHEART parue en 2016 est la plus emblématique. En effet, si les résultats de l'étude de Framingham concernant le HDL reposaient sur moins de 3 000 personnes et sur 142 événements, uniquement coronaires, l'étude CANHEART a suivi plus de 600 000 personnes et a pris en compte 4 éléments pour évaluer s'ils sont corrélés aux taux plasmatiques de HDL : la mortalité totale (18 000 décès colligés), la mortalité CV, la mortalité par cancer et la mortalité par une autre cause qu'un cancer ou une maladie CV. Et qu'a mis en évidence cette étude ? Que toutes les causes de mortalité sont plus élevées non seulement quand le HDL est bas, mais aussi quand il est élevé, faisant parler de "valeurs optimales" autour de 0,50 g/L. Les 2 études parues ensuite ont confirmé ces données. Les

différences majeures entre ces 3 études et les études préalables étaient d'avoir inclus un nombre de patients considérable en faisant des symboles de l'apport des données massives (big data) en médecine, permettant d'obtenir une meilleure précision dans l'évaluation de la corrélation pour les valeurs très hautes de HDL et d'avoir pris en compte d'autres types de mortalité que la mortalité coronaire.

On comprend, avec ces résultats, que le HDL sort de l'hypothèse lipidique : il ne peut pas être considéré comme un facteur de risque ni même comme un marqueur de risque (protecteur en l'occurrence) puisque la relation entre l'événement étudié et la valeur du paramètre n'est pas linéaire. Il ne peut pas être considéré comme un marqueur du risque coronaire puisque ces taux sont corrélés aussi à d'autres causes de mortalité que coronaire. Il est donc le marqueur de quelque chose, mais de quoi ? Les hypothèses sont diverses, allant du terrain génétique aux conditions sociales notamment.

On comprend aussi que toutes les grilles d'évaluation du risque CV incluant le HDL donnent des résultats biaisés.

On comprend pourquoi, depuis au moins 2016, les recommandations européennes pour la prise en charge des lipides ont indiqué que le HDL n'est pas une cible thérapeutique et qu'en 2019, les valeurs de HDL à prendre en compte ne sont plus indiquées.

L'histoire est-elle écrite ? Difficile à dire car plusieurs données fondamentales indiquent que certaines sous-fractions du HDL joueraient un rôle dans la genèse de l'athérome et de ses complications et qu'un traitement ciblé sur ces sous-fractions pourrait apporter un bénéfice clinique. Il reste à le démontrer. Dans l'attente, la valeur du HDL fournie par les bilans biologiques standard est à considérer avec une grande réserve pour l'interprétation du risque CV ou du risque vital global.

### 3. Les triglycérides : ne sortiront-ils de leur ambiguïté qu'à leurs dépens ?

La situation des triglycérides est ambiguë à plusieurs titres :

>>> Le premier est que, si une corrélation est parfois établie entre leur valeur et le risque d'événements CV majeurs, cette corrélation perd souvent de son poids après ajustements sur diverses variables comme le diabète et le HDL.

>>> Le deuxième est qu'il n'a pas pu être établi de corrélation entre la diminution de la triglycéridémie et une diminution du risque d'événements CV majeurs. Ainsi, par exemple, il existe un modèle pur de baisse des triglycérides, l'étude ORIGIN, dont les résultats sont parus en 2012. Cet essai thérapeutique contrôlé, conduit en double aveugle contre placebo, a enrôlé plus de 12 000 patients (diabétiques ou prédiabétiques) pour évaluer l'effet d'acides gras oméga-3 (1 g/j). Le seul paramètre lipidique ayant été significativement modifié a été la triglycéridémie avec une baisse de 14,5 % sans modification du HDL et du LDL, et c'est en cela qu'il s'agit donc d'un modèle pur d'évaluation de la baisse des triglycérides. Au terme de 6,2 ans de suivi, et alors que plus de 1 100 événements du critère primaire (décès CV) et plus de 2 000 événements CV majeurs ont été enregistrés, il n'y a eu aucune différence significative avec le placebo concernant la mortalité CV, la mortalité totale, la mortalité subite ou les événements CV majeurs.

En 2018, l'étude REDUCE-IT, évaluant un acide gras oméga-3 particulier et à 4 g/j, en prévention secondaire, a cependant montré une réduction significative du risque d'événements CV majeurs, avec, en parallèle, une diminution des triglycérides, mais aussi une diminution du LDL. Quelle est la part de la diminution des triglycérides dans le résultat constaté ? Nul ne peut l'affirmer.

Ainsi, en 2020, si l'on considère que les triglycérides peuvent être un marqueur

du risque CV, le premier traitement à proposer est un traitement qui... diminue le LDL, et donc une statine. C'est ce qu'ont proposé les recommandations de 2019 pour la prise en charge des lipides élaborées par l'ESC et l'EAS. En parallèle, ces recommandations ont indiqué que les triglycérides ne sont pas une cible thérapeutique et qu'il existait juste une valeur optimale sans plus. En d'autres termes, les triglycérides en 2020 sont plus à considérer comme un marqueur du risque CV que comme un facteur de risque CV.

Qu'en est-il du risque de pancréatite en cas de nette élévation des triglycérides ? Là encore, le statut des triglycérides est ambigu puisqu'aucune étude n'a pu démontrer de façon fiable que diminuer la triglycéridémie diminue le risque de pancréatite. Plus encore, une méta-analyse (*JAMA*, 2012 ; 804-811) a montré que les fibrates qui diminuent les triglycérides augmentent significativement le risque de pancréatite, et ce, alors que les statines, qui ont un effet modeste sur les triglycérides, diminuent significativement le risque de pancréatite... à en perdre son latin, pour ceux qui le possèdent encore.

L'histoire est-elle écrite ? Là aussi, difficile à dire car plusieurs données fondamentales indiquent que les triglycérides pourraient jouer un rôle dans la maladie athéromateuse et ses complications, notamment dans certaines situations cliniques. Il est donc possible d'envisager qu'un traitement diminuant les triglycérides puisse diminuer le risque CV, mais cela sera peut-être uniquement chez certains types de patients et non chez tous, mais quel type de patients ? Nous saurons probablement dans les années à venir s'il est bénéfique de diminuer les triglycérides car au moins 2 classes thérapeutiques ciblant certains ARNm impliqués dans le métabolisme des triglycérides (*via* l'ANGPTL-3 et l'Apo-CIII) sont en cours d'évaluation : ces traitements permettent d'obtenir pendant plusieurs mois consécutifs

une baisse de plus de 50 % des triglycérides. Enfin, un essai thérapeutique contrôlé dénommé PROMINENT évalue, en double aveugle contre placebo, un fibrate chez 10 000 diabétiques ayant des triglycérides compris entre 2 et 5 g/L et ayant un HDL inférieur à 0,40 g/L. L'étude sera arrêtée lorsque 1 092 patients auront eu un événement CV majeur et son résultat pourrait être disponible dans les 2 ans à venir. Si les résultats de ces études ne montraient pas de bénéfice de la baisse des triglycérides, ceux-ci sortiraient donc de leur statut ambigu à leurs dépens, pour paraphraser le cardinal de Retz.

### ■ Comment en est-on arrivé là ?

Dans le développement qui suit, nous ne reviendrons pas sur l'histoire du HDL et des triglycérides, synthétisée juste avant, mais uniquement sur celle des statines et donc du cholestérol total et du LDL.

Si l'histoire des lipides et de leur implication dans la maladie athéromateuse est encore en cours d'écriture, notamment concernant plusieurs acteurs (Lp(a), triglycérides, sous-fractions du HDL, ApoB...) ou marqueurs (non-HDL...), celle du LDL et de sa place centrale dans la prise en charge du risque justifie d'être soulignée, tant elle a marqué les 30 dernières années pour les cardiologues. Et ce, alors que ces derniers étaient peu impliqués dans la prescription des traitements hypolipémiants au début des années 1990. Et pour cause.

### 1. La première controverse. Mais celle-ci, scientifiquement fondée

Si les cardiologues ont été précocement sensibilisés par les lipidologues et les épidémiologistes à la relation entre paramètres lipidiques et événements coronaires, la grande majorité d'entre eux était peu interventionniste dans ce domaine avant la 2<sup>e</sup> partie des années 1990 et cela probablement pour 2 raisons principales.

## I Billet du mois

>>> La première était que la relation entre paramètres lipidiques et événements coronaires reposait sur des modèles complexes de physiopathologie, de rapports entre diverses lipoprotéines faisant intervenir leur part relative dans le bilan lipidique, leur taille (non mesurable en clinique), leur oxydation potentielle ainsi que de nombreux autres paramètres dévolus au domaine de la recherche. Comme il n'y avait pas de concrétisation simple de ces hypothèses pour la pratique, faute de démonstration de leur bien-fondé par des essais thérapeutiques contrôlés justifiant une prise en charge validée des paramètres lipidiques, cette dernière était alors principalement dévolue à des spécialistes d'un domaine paraissant complexe : la lipidologie.

>>> La seconde raison est qu'il n'y avait alors pas de résultats d'essais thérapeutiques permettant d'affirmer qu'un traitement modifiant les paramètres lipidiques apporte un bénéfice clinique net. En la matière, le plus grand essai entrepris, dit étude OMS ou WHO Clofibrate study, avait enrôlé plus de 10 000 personnes pour évaluer en double aveugle contre placebo les effets à 5 ans du clofibrate. Ses premiers résultats ont été difficiles à comprendre, car même s'il s'agissait d'un essai en double aveugle contre placebo, lors des résultats, la population incluse avait été divisée en 3 groupes, l'un sous traitement et les 2 autres sous placebo, en différenciant les patients selon qu'ils avaient des valeurs élevées ou basses de cholestérol. Le résultat affiché en 1978 était une réduction des événements coronaires, mais essentiellement des infarctus du myocarde (IDM) non fatals, sans effet sur les IDM fatals. Surtout, en 1992, dans une lettre parue dans le *Lancet*, d'autres résultats de cette étude furent publiés qui montraient sous clofibrate une augmentation de la mortalité totale (OR : 1,31 ; IC 95 % : 1,07-1,59) et un effet neutre sur la mortalité coronaire (OR : 1,18 ; IC 95 % : 0,87-1,60)... de quoi être sceptique à tout le moins.

Mais la cause n'était pas perdue pour autant et, là aussi, pour au moins 2 grandes raisons :

>>> La première était que l'analyse de l'ensemble des essais thérapeutiques disponibles indiquait qu'il y avait une corrélation entre la diminution du cholestérol total ou avec la diminution d'un autre marqueur faisant alors son apparition, le LDL, et la diminution des événements coronaires, fatals ou non. Plusieurs hypothèses ont dès lors été avancées pour expliquer l'absence de diminution, voire l'augmentation de mortalité totale constatée dans les principaux essais disponibles : des effets adverses spécifiques aux traitements alors utilisés, un niveau de cholestérol atteint trop bas et donc un risque spécifique à trop diminuer le cholestérol, un effet hasard pouvant être lié aux méthodes imparfaites de ces premiers essais thérapeutiques contrôlés...

>>> La seconde raison fut l'arrivée, au milieu des années 1980, d'une nouvelle classe pharmacologique : les statines. Leur importance essentielle était qu'elles permettaient une baisse plus importante du cholestérol total et du LDL que les autres classes pharmacologiques alors disponibles. De ces 2 éléments allait naître le protocole de l'étude 4S qui, en novembre 1994, constitua une avancée majeure, bien qu'initialement et relativement passée inaperçue pour les cardiologues.

### 2. Le choc 4S, passant initialement presque inaperçu

La genèse de l'étude 4S est simple et repose sur le raisonnement suivant : si le cholestérol total et le LDL sont impliqués dans la survenue des événements coronaires majeurs, si le risque d'événements coronaires mortels est très élevé, notamment comme part relative de la mortalité totale, si un traitement permet, avec une tolérance *a priori* bonne, de baisser fortement le LDL, alors, il doit être possible de démontrer que ce traitement peut diminuer la mortalité totale. Il était donc

possible de concevoir un modèle d'étude caractérisé par des critères d'inclusion particuliers (haut risque CV, LDL élevé) permettant de démontrer, enfin, qu'un traitement diminuant le cholestérol diminue la mortalité totale.

Et ainsi, dans l'étude 4S ont été enrôlés des patients en prévention CV secondaire à risque CV élevé car scandinaves, ayant des taux élevés de LDL cholestérol, et ce, pour recevoir soit une statine, soit un placebo, dans une étude dont l'objectif principal était d'évaluer l'effet d'un traitement hypolipémiant sur la mortalité totale.

Et pour la première fois, l'hypothèse fut validée en novembre 1994. L'étude 4S est ainsi devenue une référence historique et symbolique en démontrant pour la première fois qu'un traitement agissant sur les lipides peut réduire la mortalité totale. Toutefois, cela a été permis parce que, conformément à l'hypothèse née de l'analyse des essais antérieurs, ce traitement réduit la mortalité coronaire et que, dans la population sélectionnée, la mortalité coronaire représentait les 3/4 des causes de décès : ainsi, en diminuant la mortalité coronaire de 42 %, il avait été possible de diminuer la mortalité totale de 30 %, et ce de façon significative car en parallèle il n'y avait eu aucune modification de la mortalité non cardiovasculaire.

La présentation des résultats de cette étude a quelques particularités. D'abord, alors qu'on pourrait penser qu'il s'agit d'un essai de lipidologie, son résultat a été présenté dans un congrès de cardiologie, l'American Heart Association. Ensuite, contrairement à ce que certains prétendent, les médecins présents lors de la présentation des résultats ne se sont pas levés et n'ont pas pleuré à leur l'annonce. Plus encore, ce résultat est initialement passé relativement inaperçu dans la communauté cardiologique. Pour vous en convaincre, reprenez les journaux médicaux français ayant fait le compte rendu de l'AHA en 1994. À votre grande surprise vous constaterez qu'à l'époque

un seul avait réellement fait part de ces résultats, de leur importance et de leurs implications. Il s'agissait déjà de *Réalités Cardiologiques*. Pour mémoire, un des premiers comptes rendus de cette étude paru sur un support français avait pour titre "*Simvastatine : une ligne de plus sur l'ordonnance du coronarien*" : on a connu plus enthousiaste, n'est-ce pas ?

Il est donc faux de prétendre qu'il y avait un potentiel complot ourdi par les cardiologues et l'industrie pharmaceutique pour imposer les statines comme traitement de masse, notamment en France où lorsqu'un traitement était prescrit dans ce qui était appelé une anomalie lipidique, cela était majoritairement un fibraté. Il suffit de regarder les données de l'époque pour se convaincre de la vacuité du discours rétrospectif qui prône le complot.

## ■ Le règne des statines

Mais alors, pourquoi les cardiologues, si peu convaincus voire initialement peu informés des résultats de l'étude 4S et de ses implications, sont-ils devenus en une dizaine d'années (1994-2005) de forts prescripteurs de statines ? Et ce, alors que plusieurs des premières études concernant les statines étaient surtout menées et discutées par des spécialistes issus du monde de la lipidologie. Plus encore, pourquoi, en parallèle, les lipidologues abandonnèrent-ils très progressivement la prescription des fibrates pour favoriser celle des statines ? Il y a probablement plusieurs réponses à cette question et nous en envisagerons quelques-unes.

>>> Une première est qu'après 4S, les résultats de la plupart des études évaluant des hypolipémiants ont été présentés initialement dans des congrès de cardiologie plutôt que dans des congrès de lipidologie ou d'endocrinologie.

>>> Une deuxième est que les résultats de ces études étaient quasiment tous favorables au traitement par statine.

>>> Une troisième est qu'il a ainsi été démontré que les statines réduisent le risque CV dans pratiquement toutes les situations cliniques rencontrées, depuis la phase précoce post-syndrome coronaire aigu jusqu'à la prévention primaire de patients ayant un LDL bas. Les statines sont ainsi devenues progressivement un traitement du risque CV plutôt qu'un traitement des "dyslipidémies". Plus encore, il s'agit d'un traitement d'utilisation simple car quasi indépendante à la fois du bilan lipidique et du raisonnement physiopathologique complexe propre à la lipidologie.

>>> Une quatrième est que tous les essais thérapeutiques conduits jusqu'à 2015 pour évaluer des hypolipémiants autres que les statines ont été des échecs à l'exception toutefois de l'étude VA-HIT ayant évalué le gemfibrozil.

### 1. Un ensemble d'études positives avec les statines, malgré quelques échecs

Ainsi, alors que l'on pouvait craindre que les modalités spécifiques de l'étude 4S fassent que son résultat ne puisse être étendu à des patients différents de ceux qu'elle avait inclus, notamment à des patients à risque CV moindre, pratiquement toutes les études faites avec des statines ont montré un résultat favorable en matière de diminution des événements CV majeurs. Ces résultats ont concerné la prévention CV secondaire hors antécédent d'IDM (LIPID) ou avec une cholestérolémie relativement basse pour l'époque (CARE) et la prévention CV primaire avec une cholestérolémie élevée (WOSCOPS, MEGA), ou avec un HDL bas (AFCaps/TexCaps), ou avec un diabète (CARDS), ou avec une HTA (ASCOT) ou avec un LDL bas (JUPITER, HOPE 3) et aussi les sujets âgés (PROSPER). De même, la plupart des études évaluant une dose élevée de statines contre une dose moins élevée ont eu des résultats favorables et ce, tant dans le post-syndrome coronaire aigu (PROVE IT) que dans la maladie coronaire stable (TNT)...

Quelques études importantes n'ont cependant pas eu de résultat significatif en matière de critère primaire évalué.

>>> Le premier échec fut celui de l'étude ALLHAT-LLT conduite en ouvert et dans laquelle la différence de LDL entre les 2 groupes comparés (pravastatine contre soins usuels) n'a été que de 9 %. Cette étude avait un objectif ambitieux puisque son critère primaire était la mortalité totale dans une population de prévention primaire. On comprend *a posteriori* que l'objectif était probablement inatteignable avec une diminution si faible du LDL, ce d'autant que la diminution (non significative) des événements CV majeurs n'a été que de 9 %. Cette diminution relative du risque d'événements CV se situe toutefois sur la droite de régression reliant baisse de LDL et réduction des événements CV comme il est précisé dans l'étude. Ce résultat ne remet donc pas en cause l'hypothèse lipidique postulant que la diminution relative des événements CV est proportionnelle à la baisse du LDL, nous le verrons plus tard.

>>> Le deuxième échec est celui, concordant, de 2 études conduites chez des patients ayant une insuffisance cardiaque, les études GISSI-HF et CORONA. Ces 2 études ont inclus dans leur critère primaire la mortalité totale ou la mortalité CV et aucune n'a montré de bénéfice. Cependant, l'hypothèse sur laquelle reposaient ces études était que, du fait de potentiels effets pléiotropes des statines, il devait être possible avec ces traitements de modifier le cours évolutif de l'insuffisance cardiaque par un effet spécifique sur le myocarde. Cette hypothèse n'a donc pas été confirmée par ces études. Et cet échec provient probablement du fait que l'essentiel de la mortalité totale et CV a été le fait de complications spécifiques à l'insuffisance cardiaque, les événements coronaires ayant une part relativement faible dans les événements CV majeurs pris en compte. Cette explication *a priori* la plus plausible des échecs de ces études

## **Billet du mois**

fait que l'hypothèse lipidique n'est pas remise en cause par ces études allant au-delà d'une prévention d'un risque passant par une action sur les lipides. Un trop grand espoir avait alors probablement été mis sur de potentielles qualités intrinsèques des statines.

>>> Le troisième échec est, lui, plus problématique : c'est celui enregistré dans 2 études conduites chez des patients en insuffisance rénale traitée par dialyse, les études 4D et AURORA. Dans ces 2 études, il n'y a eu aucun bénéfice clinique des statines alors que l'hypothèse évaluée était bien une hypothèse lipidique. Pourquoi cet échec est-il problématique ? Pour plusieurs raisons. D'abord, parce qu'il est préconisé d'utiliser préférentiellement les statines, notamment en matière d'utilité, chez les patients ayant le risque CV le plus élevé. Or, le risque d'événements CV majeurs chez les insuffisants rénaux dialysés est un des plus importants qui puissent être en clinique, approchant les 10 % par an. Ensuite et corollairement, ces 2 études démontrent que, chez les patients ayant un des risques CV les plus élevés qui soit, une intervention pharmacologique diminuant le LDL ne permet pas de diminuer ce risque alors que la mortalité CV représente plus de 60 % des causes de décès chez ces patients : le cas de l'insuffisance rénale dialysée constitue donc un échec mal compréhensible de la prévention CV à visée lipidique. Est-ce que l'intervention lipidique intervient trop tard dans le cours évolutif de la maladie athéromateuse ? Est-ce que les événements athérothrombotiques majeurs chez les insuffisants rénaux dialysés ont un autre déterminisme que lipidique ? Il n'y a aujourd'hui pas d'explication claire à ces échecs, mais deux implications pratiques : la première est que, chez les patients en dialyse rénale, un traitement par statine ne doit pas être proposé, et la seconde est qu'un tel traitement doit être arrêté s'il est en cours puisqu'il n'y a aucune preuve qu'il soit cliniquement bénéfique dans cette situation clinique.

### **2. Les échecs des autres classes thérapeutiques**

Alors que les études effectuées avec les statines enregistraient des succès consécutifs – aux quelques exceptions près rappelées plus avant qui, hors cas de l'insuffisance rénale dialysée, ne remettaient pas en cause l'hypothèse lipidique – les études effectuées avec d'autres hypolipémiants enregistraient toutes en parallèle des échecs, à une exception près.

La principale classe thérapeutique évaluée en parallèle aux statines a été celle des fibrates. Or, les essais thérapeutiques contrôlés ayant évalué ces molécules ont été des échecs. Ce fut ainsi le cas de l'étude BIP ayant évalué le bésafibrate, qui avait été promu comme permettant aussi de diminuer le fibrinogène plasmatique, de l'étude FIELD ayant évalué le fénofibrate chez près de 10 000 diabétiques (la cible supposée des fibrates) suivis 5 ans et ayant totalisé 544 événements coronaires (critère principal) et de l'étude ACCORD ayant de nouveau évalué le fénofibrate chez des diabétiques, mais cette fois en sus d'une statine.

Le seule étude positive, en considérant le critère primaire évalué, a été l'étude VA-HIT parue en 1999. Cette étude a évalué le gemfibrozil à forte posologie (1,2 g/j) contre placebo chez des hommes en prévention CV secondaire ayant un HDL bas. Elle a montré une diminution significative des événements du critère primaire (IDM non fatals et décès coronaires). Sa particularité est que le LDL n'a pas varié significativement entre les groupes comparés, alors que le HDL a augmenté significativement et faiblement (de 6 %) et que les triglycérides ont diminué de 31 % sous traitement. Dans un article complémentaire, les auteurs de l'étude ont établi une corrélation entre l'augmentation du HDL et le bénéfice clinique obtenu. Il s'agit du seul cas de ce genre, et ce résultat n'a jamais été confirmé par un autre essai thérapeutique contrôlé. Ainsi, par exemple,

dans l'étude BIP, dans laquelle, sous bésafibrate, il y a eu une augmentation du HDL de 18 %, il n'y a pas eu de bénéfice clinique, notamment coronaire. Le résultat de l'étude VA-HIT reste donc à ce jour inexpliqué : effet hasard, effet spécifique du gemfibrozil, caractéristiques particulières de la population enrôlée... toutes les hypothèses restent recevables. Une conclusion pratique devrait cependant être que si l'on envisage de recourir à un fibrate, seul le gemfibrozil devrait être utilisé et à posologie élevée, car il est le seul fibrate à avoir démontré un effet favorable, certes avec un faible niveau de preuve.

Enfin, en parallèle, force a été de constater l'échec d'autres voies thérapeutiques augmentant principalement le HDL (et diminuant faiblement le LDL), comme l'acide nicotinique (dans les études AIM-HIGH et HPS2-THRIVE) et les inhibiteurs de la CETP. Avec cette classe, il y a même eu une augmentation de la mortalité totale sous torcetrapib dans l'étude ILLUMINATE (rapportée à un effet spécifique de la molécule) et ensuite une absence d'effet clinique particulier dans les études Dal-OUTCOMES avec le dalcatrapib et ACCELERATE avec l'evacetrapib. Le paradoxe étant que dans l'étude ACCELERATE, sous evacetrapib, le LDL avait diminué de 37 %, sans aucun bénéfice clinique à 2 ans de suivi moyen. Par contraste, les statines paraissaient donc être des traitements... exceptionnels.

### **3. Des résultats inattendus avec les statines conduisant à l'aphorisme "des statines pour tous"**

Un des résultats les plus emblématiques de l'utilité et de l'apport des statines a été celui enregistré dans l'étude HPS (résultats présentés en 2001, publiés en 2002). Pourquoi qualifier le résultat de cette étude d'emblématique ? Parce que son principe avait été d'inclure des patients en fonction de leur risque CV sans prendre en compte la valeur des paramètres lipidiques, notamment sans prendre en compte les valeurs de LDL,

puis de leur proposer soit une statine à dose fixe, soit un placebo et ceci, en double aveugle. Les investigateurs de l'étude avaient prévu un suivi moyen de 5 ans et d'enrôler plus de 20 000 patients afin de comptabiliser les événements et d'en comparer l'incidence dans les 2 groupes. Et le résultat fut sans équivoque : avec cette stratégie simple, l'étude a démontré qu'une dose fixe d'une statine (en l'occurrence la simvastatine à 40 mg par jour) permet, en 5 ans, d'obtenir des diminutions significatives des événements CV majeurs (diminution relative de 24 %) dont les AVC (diminution relative de 25 %), de la mortalité CV (diminution relative de 17 %), et plus encore de la mortalité totale (diminution relative de 13 %). Par ailleurs, les résultats obtenus en matière de réduction des événements CV majeurs ont été homogènes, quelles que soient les caractéristiques démographiques des patients (âge, sexe...), quelles que soient leurs caractéristiques lipidiques (LDL bas ou élevé, HDL bas ou élevé, triglycérides bas ou élevés) et cliniques (diabète ou pas, prévention CV primaire ou pas...).

Au terme de cette étude, il pouvait donc être conclu que les statines devaient être considérées comme un traitement du risque CV plutôt qu'un traitement des paramètres lipidiques. Une conclusion s'imposait : dès lors qu'un patient a un risque CV élevé, le premier traitement à proposer est une statine. Ce fut d'ailleurs l'esprit de plusieurs recommandations thérapeutiques depuis la fin des années 2000 (notamment dès 2009 au Canada) jusqu'au milieu des années 2010 (2013 aux États-Unis, 2014 en Angleterre) : évaluer le risque CV puis proposer une statine à forte dose en cas de risque CV élevé et à dose intermédiaire en cas de risque intermédiaire. Certaines recommandations n'indiquaient même plus de cible absolue de LDL à atteindre, mais des valeurs relatives de diminution du LDL, c'est-à-dire les valeurs relatives permises par l'utilisation d'une forte dose de statine (au moins 50 % de diminution du LDL) ou par l'utilisation d'une

dose intermédiaire (au moins 35 % de diminution du LDL). Ainsi, le seul traitement préconisé était une statine. Dans l'esprit de telles recommandations, la baisse relative du LDL ne devenait pas "un objectif" mais uniquement le marqueur de la dose de statine à utiliser. Plus encore, les recommandations anglaises de 2014 étaient très simples puisqu'elles indiquaient que, selon le niveau de risque, il fallait prescrire une certaine statine à une certaine dose.

#### **4. Les statines parées de vertus exceptionnelles**

Comme le suggèrent les recommandations citées, on comprend qu'entre 2005 et 2015, les statines ont été parées de vertus supposées exceptionnelles : ce fut bien l'ère des statines. Et, comme de plus, elles permettaient de diminuer le risque d'AVC ischémique, ce que les études d'observation épidémiologiques ne laissaient pas envisager, leur effet clinique fut logiquement attribué à des effets ne passant pas par leurs effets lipidiques, et donc il était devenu logique de penser que leur effet clinique devait être dû à des effets pléiotropes. Ainsi, jusqu'à 2015, pour certains médecins et certains cardiologues, le LDL sortait pratiquement du jeu, seule comptait l'utilisation des statines conduisant par exemple à la proposition suivante en matière de prise en charge : si un diabétique de type 2 est considéré comme étant à risque CV élevé, voire même comme ayant un risque CV équivalent à celui d'un patient non diabétique en prévention CV secondaire, le premier traitement à lui proposer, indépendamment de ces paramètres lipidiques, est une statine, et ce, afin de diminuer son risque CV. Et donc, pas de seuil lipidique pour envisager le traitement, pas de cible lipidique, et un bénéfice clinique certain avec une stratégie simple et validée.

On comprend que, dans l'esprit des cardiologues ayant suivi l'actualité thérapeutique de 1994 à 2015, les statines sont progressivement devenues un traitement

symbolique de leur fonction puisqu'elles permettent de la magnifier en diminuant le risque d'IDM, le risque d'AVC et le risque de décès vasculaire.

#### **5. Des méta-analyses successives pour démontrer ces "vertus exceptionnelles"...**

Dès 1994 et les résultats de l'étude 4S, un groupe de chercheurs dénommé CTT (Cholesterol Treatment Trialists) envisagea de mettre en commun les résultats des principaux essais thérapeutiques évaluant des hypolipémiants alors en cours : ils élaborèrent donc le principe et le protocole d'une méta-analyse collaborative prospective qui serait progressivement actualisée et devrait donner lieu à de multiples publications successives. Ces méta-analyses devaient aussi comprendre des essais effectués avec d'autres classes thérapeutiques que les statines, comme les fibrates, mais l'ensemble des publications produites par ce groupe a, de fait, concerné les essais conduits avec les statines. La première publication importante eut lieu en 2005 et porta sur 14 essais, conduits uniquement avec des statines et ayant enrôlé 90 056 participants. En parallèle, de multiples méta-analyses ont été régulièrement produites par diverses équipes. Il a ainsi été possible de disposer progressivement de très nombreuses méta-analyses évaluant tantôt l'effet global des statines, tantôt leur effet dans certaines populations (comme chez les patients en prévention CV primaire, chez les femmes ou chez les diabétiques par exemple) et tantôt leur effet sur certains critères (comme les AVC par exemple). Plusieurs de ces travaux ont aussi permis d'effectuer des méta-régressions afin d'évaluer la corrélation potentielle entre variation du LDL et variation des événements CV majeurs... sous statine.

Au fil de ces méta-analyses, il est progressivement apparu que les statines avaient été, dans l'histoire de la médecine, un des traitements les plus évalués dans des essais thérapeutiques

## **Billet du mois**

contrôlés, notamment en matière de situations cliniques diverses, dans des essais conduits le plus souvent en double aveugle contre placebo, et que l'évaluation de cette classe thérapeutique est une des plus larges qui soit avec plus de 300 000 patients inclus dans des essais thérapeutiques. Leur utilisation repose sur des bases fiables ayant un des plus hauts niveaux de preuve scientifique en médecine.

En synthèse, ces méta-analyses ont confirmé avec une puissance bien supérieure les principaux résultats obtenus dans l'étude HPS, c'est-à-dire que les statines réduisent la mortalité totale, la mortalité CV, les IDM, les AVC et les revascularisations et ce, quelles que soient les caractéristiques démographiques, cliniques et lipidiques des patients traités.

Quant aux méta-régressions, elles ont rapidement établi un lien puissant, stable et significatif, entre la diminution du LDL et le bénéfice clinique observé. Ce lien a une particularité importante puisqu'il **relie une diminution du LDL exprimée en valeur absolue à une diminution des événements CV majeurs, exprimée en valeur relative**. Ainsi, en une durée moyenne de traitement de 5 ans, toute diminution de 1 mmol/L (0,39 g/L) de LDL entraîne une réduction de 22 à 25 % des événements CV majeurs. Et ce, indépendamment de la valeur de base du LDL. Cette relation est vérifiée lorsqu'une statine est évaluée contre placebo, mais aussi lorsqu'une forte dose de statine est évaluée contre une plus faible dose. Ce résultat n'étant obtenu qu'avec les statines, il pouvait générer 2 hypothèses : le bénéfice clinique des statines est bien lié à la diminution du LDL qu'elles procurent ou le bénéfice clinique constaté est spécifique aux statines et donc à une de leurs propriétés mal expliquées, la baisse du LDL observée n'est que le reflet de leur puissance et de leur effet sur le LDL mais n'explique pas le bénéfice clinique observé. La suite de l'histoire

contribuera à rejeter cette deuxième hypothèse dans la deuxième partie des années 2010.

Pour reprendre l'histoire au tournant des années 2000-2010, et malgré les résultats obtenus dans les méta-analyse des CTT, il restait pour certains une potentielle ambiguïté, celle de la réalité d'une diminution de la mortalité totale en prévention CV primaire. En effet, avant 2011, hors la méta-analyse des CTT, il était paru 4 méta-analyses importantes ayant pris en compte les essais thérapeutiques contrôlés ayant évalué des statines en prévention CV primaire. Dans ces méta-analyses, la diminution relative de la mortalité totale était relativement faible, comprise entre 7 et 12 % et surtout, dans 2 méta-analyses, ce résultat était significatif mais ne l'était pas dans les 2 autres. Ainsi, ceux qui jugeaient que les statines étaient bénéfiques et utiles en prévention primaire parce qu'elles réduisent la mortalité totale avaient le choix entre 2 travaux soutenant leur thèse, ceux qui pensaient le contraire avaient eux aussi le choix entre 2 autres travaux soutenant la thèse inverse.

Devant cette incertitude, des membres de la collaboration Cochrane décidèrent à la fin des années 2000 d'effectuer une nouvelle méta-analyse qui trancherait le débat une fois pour toutes et pour une raison qu'ils jugeaient évidente : dans leur travail, ils ne retiendraient que les études de haute qualité méthodologique, et, comme ils l'écrivirent dans la discussion accompagnant la publication de leur travail en janvier 2011, ce travail pourrait permettre de valider leur opinion préalable qui était que les statines n'avaient pas d'effet significatif sur la mortalité totale en prévention primaire. Or, quelle ne fut pas leur surprise en menant ce travail statistique, non seulement les statines réduisent significativement la mortalité totale en prévention primaire, mais plus encore, en ne retenant que les essais thérapeutiques de bonne qualité, l'ampleur de

la baisse relative de mortalité était plus grande que celle constatée dans les travaux antérieurs avec une diminution relative de 16 % ! Tout l'objet de la discussion accompagnant leur publication fut alors de tenter d'expliquer en quoi le résultat de leur travail ne semblait pas conforme à la réalité qu'ils imaginaient préalablement (un paradoxe pour des méta-analystes...). Aussi, peu après, ils effectuèrent une deuxième méta-analyse, enrichie d'études plus récentes et qui fut publiée en janvier 2013. Ce deuxième travail confirma que les statines diminuent significativement la mortalité totale avec une baisse atteignant 17 % en valeur relative.

### **6.... à la statinomania**

Comment donc, à la vue de toutes ces données parues entre 1994 et 2013, ne pas envisager que la prescription des statines puisse être prioritaire et donc massive pour diminuer le risque CV ?

Ainsi, par esprit de provocation voire parfois par conviction, plusieurs publications se demandèrent s'il ne fallait pas mettre des statines dans l'eau du robinet, dans le biberon des nouveau-nés, s'il ne fallait pas en donner une avec chaque hamburger vendu dans les chaînes d'alimentation rapide ? Certains comparaient les statines, en matière de prévention du risque CV, à ce que les vaccins avaient été pour la prévention des infections, voire au plus grand progrès médical accompli depuis la découverte des antibiotiques...

Si ces éléments peuvent paraître caricaturaux, ils rendent compte d'une espèce d'euphorie – pour partie, on l'aura compris logiquement – qui gagna alors certains médecins, notamment des cardiologues. Certains articles de la presse américaine indiquaient même que *“tous les cardiologues nord-américains prennent une statine”*. Comment, dès lors, une telle euphorie ne pouvait-elle pas susciter une réponse inverse allant elle aussi parfois vers l'outrance ?

## La fin de l'ère symbolique des statines

En parallèle à ce succès, 3 éléments indiquaient que les statines allaient entrer en zone de turbulences :

>>> Le premier élément de cette turbulence fut le retrait de commercialisation en juillet 2001 de la cérivastatine. La cause en était un excès de rhabdomyolyses, dont certaines mortelles. Cet événement a rappelé, si besoin en était, que l'utilisation d'un traitement ne doit pas reposer sur une euphorie quelconque mais qu'elle s'inscrit toujours dans une évaluation du rapport entre les bénéfices espérés et les risques potentiels en prenant comme support les données acquises de la science et non pas les hypothèses et opinions.

Ce qui est intéressant dans l'histoire du retrait de la cérivastatine est d'essayer d'en comprendre la raison, et donc ce qui a pu être la cause du surcroît de rhabdomyolyses enregistré avec cette statine particulière et ce, notamment, par rapport aux autres statines. L'analyse des données publiées dans les suites du retrait de la molécule est en faveur d'un mésusage avec deux principaux éléments :

>>> Le premier a été celui de l'utilisation de doses élevées au-delà de ce qui était autorisé. Et ici, on peut penser à un réel problème concernant la promotion de cette molécule notamment par certains experts : elle était en effet promue comme ayant une excellente tolérance et une efficacité majeure. L'argument mis en avant était qu'il s'agissait d'une "statine microdosée" puisque la dose efficace était de 0,3 mg/j alors que les autres statines alors disponibles avaient des doses efficaces comprises entre 20 et 80 mg par jour, soit des doses plus de 100 fois supérieures. Ce contraste de dose laissait donc envisager, à tort, à certains que l'on pouvait utiliser la cérivastatine à de plus fortes doses que 0,3 mg/j, ce qui fut fait et augmenta le

risque de rhabdomyolyse, comme cela serait le cas si l'on utilisait par exemple la simvastatine à 80 ou 120 mg par jour (doses pour lesquelles le taux de rhabdomyolyse peut dépasser les 6 %) ou l'atorvastatine à 160 mg par jour.

>>> Le deuxième élément de mésusage a été que la cérivastatine est arrivée sur le marché de façon quasi contemporaine de la publication des résultats de l'étude VA-HIT conduite avec le gemfibrozil (cf. supra). De ce fait, notamment aux États-Unis, la cérivastatine a été assez fréquemment associée au gemfibrozil dans les prescriptions médicales, majorant le risque de rhabdomyolyse. Quoi qu'il en soit de ces 2 éléments explicatifs, retenons que l'usage des statines doit reposer sur des données validées par des essais thérapeutiques contrôlés en matière d'efficacité et d'innocuité relatives et non pas sur l'opinion que l'on peut se faire de ce que devrait être leur utilisation.

L'autre élément indiquant que les statines allaient entrer en zone de turbulence est la publicité médiatique faite à une controverse relevant de la théorie du complot. Cette controverse repose sur une prétendue collusion entre l'industrie pharmaceutique et les cardiologues pour masquer autant une prétendue inefficacité des statines que des effets adverses qui seraient rédhibitoires, et cela du fait d'un prétendu trucage des essais thérapeutiques contrôlés et de la rémunération des experts prétendument chargés par l'industrie d'en faire la promotion. Si cette controverse n'a aucun fondement scientifique, son relais dans les médias grand public a contribué à faire que de nombreux patients refusent de prendre un tel traitement voire l'arrêtent. Et ce, avec des conséquences sanitaires progressivement quantifiées, y compris chez les sujets âgés.

>>> Le troisième élément ayant contribué à désacraliser les statines est qu'à partir de 2015, plusieurs études allaient permettre d'envisager que leur effet clinique n'était certainement pas la résul-

tante d'un effet pléiotrope mais bien un effet lié à la diminution du LDL qu'elles procurent. Cette conclusion a été permise par la démonstration que d'autres molécules que les statines peuvent aussi diminuer significativement le risque d'événements CV majeurs et que cette diminution est tout aussi proportionnelle à la baisse du LDL, laissant peu de place à un potentiel effet pléiotrope. Ainsi, plus encore, après 2015, l'ensemble des données disponibles (essais thérapeutiques contrôlés, études en randomisation mendélienne...) allaient démontrer que le bénéfice clinique d'une intervention lipidique est directement proportionnel à la diminution du LDL et à la durée de cette diminution, ce qui permet une réduction de la mortalité totale, si le moyen employé pour obtenir une diminution du LDL n'a pas d'effets adverses spécifiques pouvant majorer la mortalité. Par cet élément, les statines redevenaient un traitement dont l'effet passe exclusivement par la diminution du LDL qu'il procure... exit les effets magiques ou pléiotropes. La boucle était bouclée.

Ces 2 derniers éléments (la controverse non scientifiquement fondée et le retour au premier plan du LDL) feront l'objet de l'épisode 3 de cette série dans le prochain numéro de *Réalités Cardiológicas*.

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.

## Le dossier – Angor sans lésion coronaire significative

### EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

#### Anomalies de la microcirculation : réalité clinique, évaluation et prise en charge thérapeutique

- La dysfonction microcirculatoire doit être envisagée chez tout patient présentant une ischémie myocardique sans lésion coronaire significative.
- L'examen de référence pour le diagnostic est la mesure de réserve coronaire lors d'une coronarographie.
- La dysfonction microcirculatoire est à nette prédominance féminine.
- Elle altère le pronostic et doit donc être prise en charge.

#### Angor spastique : épidémiologie, physiopathologie, diagnostic et traitement

- L'angor spastique doit être évoqué devant une symptomatologie angineuse de repos sans aucune manifestation à l'effort.
- Les complications de l'angor spastique comprennent les troubles du rythme ventriculaire, les troubles de la conduction auriculo-ventriculaire et la mort subite.
- Le diagnostic repose sur la clinique et éventuellement un sus-décalage transitoire du segment ST de l'ECG mais surtout sur la réalisation d'un test de provocation en milieu interventionnel après une coronarographie n'expliquant pas les symptômes.
- Le traitement repose sur le contrôle des facteurs de risque (en particulier le tabagisme) et les anticalciques.

#### Connexions coronaires anormales : prise en charge des formes avec symptomatologie d'allure ischémique

- Les connexions coronaires anormales avec un trajet interartériel peuvent être associées à une symptomatologie d'allure ischémique, angineuse ou autre.
- Une ischémie myocardique n'est pas toujours documentée.
- Le lien de causalité doit toujours être évalué entre la symptomatologie et l'anomalie coronaire.
- En cas de connexion coronaire anormale avec symptomatologie d'allure ischémique, une correction doit être proposée, avec en première ligne une chirurgie spécialisée. La place de la correction interventionnelle par angioplastie reste à définir.

#### Dissection coronaire spontanée : apport de l'imagerie endocoronaire

- L'imagerie endocoronaire a largement contribué à mieux connaître la dissection coronaire spontanée.
- Elle a permis d'identifier des signes angiographiques évocateurs qui font qu'aujourd'hui l'imagerie endocoronaire n'est plus indispensable dans la majorité des situations.
- Elle doit être utilisée le plus souvent possible en cas de doute diagnostique.
- Elle est d'une aide précieuse pour guider une revascularisation de sauvetage par angioplastie.

## Le dossier – Angor sans lésion coronaire significative

### Éditorial



**E. TEIGER**  
Service de Cardiologie  
CHU Henri Mondor, CRÉTEIL.

L'angor est une manifestation clinique en rapport généralement avec une ischémie du myocarde liée à une inadéquation des apports aux besoins en oxygène au niveau du tissu myocardique provoquée par l'exercice ou le stress. C'est de fait le symptôme caractéristique de la maladie athéroscléreuse coronaire. Mais, outre le fait qu'il s'agit d'un symptôme inconstant dans cette pathologie, il peut également survenir dans des situations où l'on ne retrouve pas de lésion coronaire significative des troncs coronaires épicaudiques, ce qui peut conduire à des difficultés de diagnostic et de prise en charge. C'est pourquoi il nous a semblé intéressant de faire le point sur ces situations particulières où la symptomatologie angineuse ne peut pas être associée directement à une obstruction coronaire, qu'il s'agisse des anomalies de la microcirculation, de la vasomotricité du trajet des artères coronaires ou d'une fragilité de la paroi artérielle.

De nombreuses études ont montré qu'un grand nombre de patients (jusqu'à 50 %) adressés en coronarographie pour douleur thoracique plus ou moins typique ne présentent pas d'athérome significatif. Dans les études les plus récentes, comme ISCHEMIA, 17 % des patients angineux ou présentant une ischémie myocardique documentée n'ont pas de lésion coronaire au coroscanner. On regroupe dans les dernières recommandations européennes cette population sous l'acronyme INOCA (*Ischemia and non obstructive coronary disease*). Ce groupe très hétérogène inclut les patients avec une atteinte de la microcirculation et ceux présentant un angor vasospastique, les deux mécanismes pouvant d'ailleurs fréquemment coexister.

La coronarographie ne permet que la visualisation du réseau coronaire épicaudique au mieux jusqu'aux pré-artérioles (200  $\mu$ m de diamètre). Or, comme le rappelle **Romain Gallet** dans son article sur la microcirculation, 90 % des résistances ajustables du réseau coronaire siègent en aval des artères épicaudiques de conductance et l'essentiel des adaptations physiologiques du débit coronaire se fait donc en aval de ce que l'on peut visualiser. Nous disposons aujourd'hui d'outils d'évaluation utilisables au cours de l'examen coronarographique, qui permettent d'affiner le diagnostic et d'orienter la prise en charge ultérieure. En cas de doute diagnostique, il paraît indispensable de compléter l'imagerie angiographique par ces évaluations physiologiques. Il faut donc s'habituer à voir dans les comptes rendus de coronarographie figurer des indices comme l'iCFR (*Invasive coronary flow reserve*) mesuré par un guide intrac coronaire spécifique lors d'un test de vasodilatation maximum et évaluant la réserve coronaire, l'IMR (*Index of microcirculatory resistance*) évaluant les résistances de la microcirculation ou l'IFR (*Instantaneous wave-free ratio*) qui comme la FFR (*Fractional flow reserve*), maintenant bien connue, permet d'évaluer la sévérité d'une lésion épicaudique mais également une atteinte de la microcirculation. L'intérêt et la place de ces différents paramètres sont discutés de façon synthétique dans cet article.

## Le dossier – Angor sans lésion coronaire significative

L'angor spastique lié à une vasomotricité anormale est connu depuis longtemps, initialement décrit par Prinzmetal dans sa forme typique qui ne s'accompagne pas de lésion coronaire angiographique. Les mécanismes sous-jacents, qui impliquent une dysfonction endothéliale et des anomalies du couplage fonctionnel entre l'endothélium et les cellules musculaires lisses de la média artérielle, sont retrouvés dès les phases précoces de l'athérosclérose et participent à la genèse de l'ischémie myocardique. L'article d'**Olivier Varenne et al.** fait le point sur cette pathologie souvent sous-diagnostiquée en raison d'une certaine réticence à utiliser les tests de provocation. L'équipe de Cochin montre que, dans sa large expérience, le test au Méthergin réalisé au cours d'une coronarographie est très bien toléré et doit être pratiqué largement en cas de suspicion clinique. La positivité du test doit conduire à la mise en route d'un traitement spécifique comportant des anticalciques. L'efficacité du traitement peut nécessiter le renouvellement des tests, ce qui évitera les complications sévères associées à un angor spastique non contrôlé.

En dehors de l'INOCA, d'autres causes d'angor doivent être recherchées car posant également des difficultés diagnostiques ou de prise en charge. C'est le cas des connexions coronaires anormales qui font partie des anomalies coronaires congénitales. Ces anomalies sont globalement rares, retrouvées chez moins de 0,5 % de la population générale. Diagnostiquées plus fréquemment en

raison de l'extension des indications du scanner coronaire, leur caractère pathologique est difficile à démontrer. Seuls certains trajets sont associés possiblement à une symptomatologie angineuse ou au risque de mort subite. C'est le cas en particulier des trajets rétropulmonaire et interartériel (entre l'aorte et les vaisseaux pulmonaires). Les données de la littérature sont encore très insuffisantes pour documenter de façon indiscutable les critères de sévérité et étayer les stratégies de prise en charge. L'article de **Pierre Aubry et al.** fait le point sur les différentes problématiques rencontrées pour la prise en charge de ces patients et propose un arbre décisionnel issu des réflexions du groupe ANOCOR (groupe de travail multidisciplinaire sur les anomalies coronaires congénitales) permettant d'orienter la démarche diagnostique et thérapeutique devant une suspicion d'angor potentiellement en rapport avec une connexion coronaire anormale au niveau aortique.

Autre situation à ne pas manquer en cas de syndrome coronaire aigu chez un sujet sans athérome à la coronarographie : la dissection coronaire spontanée. C'est une cause rare de syndrome coronarien aigu (SCA) puisqu'elle concerne seulement 1 % des patients pris en charge en salle de cathétérisme mais sa fréquence est de près de 30 % quand le SCA est illégitime, c'est-à-dire concernant la femme jeune sans facteur de risque cardiovasculaire. Le mécanisme est en rapport avec une fragilité de la paroi artérielle entraînant un hématome disséquant qui conduit à la compression extrinsèque de la lumière artérielle. Le développement des techniques d'im-

agerie endocoronaire auquel l'équipe de Clermont-Ferrand a largement contribué a permis de mieux appréhender la physiopathologie de cette entité clinique. Ces cas ne sont plus seulement l'apanage de la femme jeune en péripartum mais se rencontrent préférentiellement chez la femme d'environ 50 ans sans facteur de risque cardiovasculaire. La fragilité de la paroi artérielle s'explique fréquemment par une dysplasie fibromusculaire qui est souvent ignorée. L'importance de faire le diagnostic en s'aidant si besoin de l'IVUS (*Intravascular ultrasound*) ou de l'OCT (*Optical coherence tomography*) est primordiale car la thérapeutique est spécifique. Le traitement conservateur doit être la règle en évitant le *stenting* quand cela est possible en raison du risque d'aggravation de l'hématome pariétal et la compression. En l'absence d'occlusion artérielle ischémisante, une cicatrisation spontanée est généralement observée. En cas d'occlusion, une fenestration par voie percutanée peut permettre de lever l'occlusion comme cela a été montré par **Pascal Motreff et al.** dans leur série récente.

L'angor ne se limite pas à l'expression clinique de l'athérosclérose coronaire. La normalité ou pseudo-normalité du réseau coronaire à l'angiographie ne doit pas être considérée comme le point final des explorations en cas de symptomatologie suspecte, que ce soit dans un contexte chronique ou aigu. L'ensemble des outils d'imagerie et d'exploration à la disposition du clinicien d'aujourd'hui permet souvent de poser un diagnostic sur des situations cliniques jusque-là non étiquetées et donc mal prises en charge.

## ■ Le dossier – Angor sans lésion coronaire significative

# Anomalies de la microcirculation : réalité clinique, évaluation et prise en charge thérapeutique

**RÉSUMÉ :** Liée à l'altération fonctionnelle et/ou quantitative des microvaisseaux, la dysfonction microcirculatoire coronaire associe une ischémie myocardique à la normalité des artères épicaardiques en coronarographie. À nette prédominance féminine, cette pathologie est associée à une altération du pronostic, celle-ci étant en rapport avec une insuffisance de diagnostic et donc de prise en charge. Sa recherche par un test invasif (mesure de réserve coronaire lors d'une coronarographie) ou non invasif (PET-scanner, IRM) doit être réalisée en cas de tableau évocateur afin de proposer un traitement adapté.



**R. GALLET**

Service de Cardiologie interventionnelle,  
CHU Henri Mondor, CRÉTEIL

**D**epuis les années 1990, les pathologies cardiovasculaires sont devenues la première cause de mortalité dans le monde [1]. Néanmoins, le phénotype de cette maladie évolue. Ainsi, de plus en plus de patients bénéficiant d'une coronarographie pour l'exploration d'un angor ou d'une dyspnée avec identification d'une ischémie myocardique n'ont pas de lésion sur les artères coronaires épicaardiques [2, 3]. Malgré cette absence de lésion, le pronostic de ces patients n'est pas nécessairement bon.

En effet, si l'athérosclérose a longtemps été considérée comme une maladie touchant les artères épicaardiques [4], il est maintenant acquis que cette pathologie touche l'ensemble de la circulation coronaire, y compris les microvaisseaux. Ainsi, les symptômes et l'altération du pronostic observés chez ces patients malgré des artères épicaardiques normales sont dus à des anomalies de la microcirculation coronaire. Cette revue fait le point sur la physiopathologie, la clinique, l'évaluation et, enfin, la prise en charge de ces anomalies microcirculatoires.

## ■ Réalité clinique

### 1. Physiopathologie/épidémiologie

La circulation coronaire est composée de plusieurs segments de vaisseaux distincts dont la taille va progressivement diminuer. Ainsi, les artères proximales épicaardiques ( $> 400 \mu\text{m}$ ) donnent naissance aux pré-artérioles ( $100\text{-}400 \mu\text{m}$ ) et aux petites artérioles intramurales ( $10\text{-}100 \mu\text{m}$ ) qui vont interagir avec les capillaires ( $< 10 \mu\text{m}$ ) [5]. Les artères épicaardiques ont une fonction de conductance avec des résistances à l'écoulement minime, leur diamètre étant contrôlé par les forces de cisaillement et la fonction endothéliale.

À l'inverse, les pré-artérioles et artérioles sont responsables de la majorité des résistances à l'écoulement, et sont impliquées dans la régulation et la distribution du flux sanguin en réponse aux variations de pression de perfusion et de demande en oxygène. Ainsi, ces vaisseaux permettent de maintenir un débit sanguin coronaire constant en cas de diminution de la pression de perfusion

## Le dossier – Angor sans lésion coronaire significative

(par exemple, en rapport avec de l'athérosclérose des artères épicaardiques) ou en cas d'augmentation de la demande en oxygène (stress, effort). La dysfonction microcirculatoire va donc altérer l'augmentation du flux sanguin coronaire en réponse à l'augmentation de la demande en oxygène et pourra ainsi être responsable de symptômes de type ischémique.

### 2. Épidémiologie et facteurs de risque

Les facteurs de risque de dysfonction microcirculatoire semblent similaires à ceux de la maladie coronaire [6]. Parmi ces facteurs de risque, l'âge est associé à une augmentation de la différentielle de pression artérielle et à un remodelage artériel aboutissant à une diminution de la réserve coronaire [7]. À cela s'ajoutent une augmentation de la rigidité artérielle et un épaississement de la média. L'hypertension est quant à elle responsable d'un remodelage des petites artères avec augmentation des résistances vasculaires et raréfaction des microvaisseaux [8, 9].

Concernant le diabète, les complications microvasculaires en sont une des principales causes de morbidité (rétinopathie, néphropathie, neuropathie). Celles-ci sont également présentes au niveau cardiovasculaire et atteignent la microcirculation coronaire [10, 11]. De plus, l'hyperglycémie chronique altère les capacités vasodilatatrices endothélium-dépendantes et non endothélium-dépendantes des vaisseaux coronaires [12].

Il est important de noter que, contrairement à la maladie athéromateuse coronaire épicaardique, il existe pour la dysfonction microcirculatoire une nette prédominance féminine, en termes de prévalence mais également en termes de morbidité [6]. En effet, les femmes chez lesquelles une coronarographie est réalisée dans un contexte de syndrome coronaire aigu ont plus de chance de ne pas avoir de lésions signi-

ficatives que les hommes. Ces résultats faussement rassurants sont à l'origine d'une prise en charge inadéquate de ces patientes.

De la même façon, dans l'ischémie stable, le pourcentage de coronarographie sans lésion significative est 4 fois plus élevé chez les femmes (environ 40 %) que chez les hommes (10 %) [13]. Par ailleurs, que ce soit dans l'ischémie stable ou en post-syndrome coronaire aigu, les femmes ayant une coronarographie sans lésion significative ont une morbidité et un risque de réhospitalisation nettement supérieurs à ceux des hommes. Ce surrisque peut en partie être expliqué par le sous-diagnostic de la dysfonction circulatoire aboutissant à une insuffisance de traitement.

### 3. Clinique

Cliniquement, les patients souffrant de dysfonction microvasculaire peuvent présenter des symptômes angineux typiques mais également des manifestations plus atypiques telles que la dyspnée, la fatigabilité à l'effort ou l'insuffisance cardiaque. Par ailleurs, les symptômes peuvent se prolonger à l'arrêt de l'effort, voire survenir au repos, et l'association de plusieurs types de symptômes est fréquente. L'évolution naturelle de la dysfonction microvasculaire comprend une longue phase pendant laquelle la maladie est asymptomatique. Lorsqu'elle devient symptomatique, les symptômes angineux sont présents dans 30 à 60 % des cas [14].

Enfin, il faut noter que les dérivés nitrés sont moins efficaces dans cette pathologie car leur effet vasodilatateur concerne essentiellement les artères épicaardiques. Étant donné la variation importante de présentation de la dysfonction microvasculaire, des critères cliniques devant la faire suspecter ont été définis par le COVADIS (Coronary Vasomotor Disorders International Study Group) [15].

## Évaluation de la microcirculation

### 1. Non invasive

Le diagnostic non invasif repose sur l'analyse de la fonction vasomotrice par mesure du débit sanguin myocardique global et régional, au repos et en hyperhémie maximale, permettant ainsi d'évaluer la réserve de flux coronaire (CFR) et les résistances microvasculaires. La dysfonction microvasculaire est en pratique définie par une altération de la CFR ( $< 2$ ) sans lésion coronaire épicaardique.

#### ● Tests d'ischémie

La réalisation d'un test d'ischémie "traditionnel" est une recommandation de classe 1 pour les patients suspects de maladie coronaire. La positivité d'un test d'ischémie est également généralement requise pour le diagnostic de dysfonction microvasculaire. Néanmoins, plusieurs études ont démontré que l'échographie ou la scintigraphie de stress n'étaient ni sensibles ni spécifiques pour le diagnostic d'anomalies de la microcirculation [14, 16]. Ainsi, de nouveaux examens ont été évalués pour l'analyse des anomalies de la microcirculation.

#### ● PET

La tomographie par émission de positron est l'examen de référence pour la mise en évidence de la dysfonction microcirculatoire. Elle nécessite l'utilisation d'isotopes tels que l'azote 13, le rubidium-82, le 18F-flurpiridaz et l'oxygène 15. L'acquisition dynamique de l'extraction et la rétention de ces traceurs permet de calculer un débit sanguin myocardique en mL/min/g. Cette mesure de débit a été validée en comparaison à la technique expérimentale de référence qui est l'injection de microsphères [17]. Ce débit peut être mesuré à l'état basal ou en hyperhémie maximale permettant ainsi d'évaluer la réserve de flux coronaire. Par ailleurs, des évaluations segmentaires peuvent être réalisées en analysant la distribution relative du traceur de façon quantitative ou semi-quantitative [17, 18].

### ● IRM

L'IRM peut également être utilisée selon le même principe que la tomographie par émission de positron [19]. Néanmoins, l'analyse est techniquement difficile et longue. Le principe est de réaliser des séquences de perfusion utilisant le 1<sup>er</sup> passage au repos et après vasodilatation pharmacologique. Cette technique permet une analyse globale et régionale de la perfusion myocardique, de façon semi-quantitative ou quantitative [19]. L'avantage de l'IRM est une meilleure résolution spatiale, l'absence d'irradiation et la possibilité d'analyser dans le même temps les autres structures ainsi que la fonction cardiaque.

### ● Scanner

Le scanner peut maintenant être utilisé pour l'analyse de la fonction microcirculatoire [19]. Le principe est le même que pour l'IRM mais avec utilisation de produit de contraste iodé. L'avantage de cette technique est qu'elle permet l'analyse de la microcirculation et des artères coronaires épiscopiques lors du même examen, mais au prix d'une irradiation.

## 2. Invasive

Puisqu'elle permet l'analyse des coronaires et de la microcirculation, la coronarographie est un examen de choix pour le diagnostic de la dysfonction microvasculaire. Plusieurs indices peuvent être mesurés à l'aide de guides dédiés.

La mesure invasive de la réserve de flux coronaire (iCFR) est réalisée à l'aide d'un guide équipé d'un capteur Doppler ou par thermodilution permettant de mesurer le flux coronaire au repos et après vasodilatation (par adénosine, endothélium-indépendante ou par acétylcholine, endothélium-dépendante). Une iCFR anormale après adénosine ( $< 2,3$ ) ou un spasme après injection d'acétylcholine seront recherchés [15, 20].

L'index de résistances microvasculaires est défini par le quotient de la pression

coronaire distale divisée par l'inverse du temps de transit en hyperhémie maximale. Cette mesure nécessite l'utilisation d'un guide avec capteur de pression et de température. La valeur seuil d'augmentation de l'index de résistances microvasculaires est 25U [21].

L'iFR (*Instantaneous wave free ratio*) est un index évaluant la sévérité d'une sténose épiscopique par analyse de la pression en diastole. Cet examen peut également être utilisé pour l'analyse de la microcirculation [22]. On évaluera l'augmentation de flux coronaire au début de la diastole liée à la réexpansion des capillaires. Ainsi, cette mesure pourra mettre en évidence une raréfaction capillaire.

Concernant la fraction de réserve de flux, celle-ci est habituellement utilisée pour évaluer des sténoses épiscopiques mais pas pour évaluer la microcirculation. Il convient néanmoins de noter que la dysfonction microvasculaire peut être responsable d'une pseudo-normalisation de la FFR.

## Critères diagnostiques et classification

### 1. Diagnostic

Étant donné le polymorphisme des manifestations liées aux anomalies microcirculatoires, des critères diagnostiques ont été établis pour diagnostiquer un angor lié à une dysfonction microvasculaire [15]. Ceux-ci comprennent la présence de symptômes évocateurs associés à la documentation d'une ischémie myocardique, et ce, sans lésion coronaire épiscopique mais avec une altération de la microcirculation (*tableau I*).

### 2. Classification

La dysfonction microcirculatoire peut se rencontrer dans plusieurs situations (*tableau II*) [5].

#### Critères devant faire suspecter un angor d'origine microvasculaire

- Symptômes d'ischémie myocardique :
  - angor d'effort ou de repos ;
  - équivalent d'angor (blockpnée, dyspnée).
- Absence de lésion coronaire significative ( $< 50\%$  ou  $FFR \geq 0,80$ ) :
  - coronarographie ;
  - coroscanner.
- Ischémie myocardique documentée :
  - modifications ECG per-critiques ;
  - test d'ischémie positif cliniquement, électriquement ou en imagerie.
- Dysfonction microvasculaire :
  - altération de la CFR ;
  - spasme microvasculaire à l'acétylcholine (reproduction des symptômes, modification ECG, pas de spasme épiscopique) ;
  - augmentation des résistances microvasculaires (IMR  $> 25$ ) ;
  - *slow-flow* coronaire (TIMI FC  $> 25$ ).

**Tableau I :** Critères diagnostiques d'angor d'origine microvasculaire.

#### Classification de la dysfonction microvasculaire

MVD sans maladie coronaire obstructive ni pathologie myocardique : 1<sup>re</sup> étape fonctionnelle de la maladie coronaire liée aux FDRCV.

MVD associée à une pathologie myocardique : liée à la présence d'une hypertrophie, d'une fibrose interstitielle, d'un remodelage des artérioles et à une raréfaction capillaire.

MVD associée à une maladie coronaire obstructive : associée à la maladie coronaire stable ou aux syndromes coronaires aigus.

MVD liée aux procédures interventionnelles : survient après revascularisation coronaire et est liée à de l'embolisation distale et/ou une réaction vasospastique au niveau microvasculaire.

**Tableau II :** Classification des différents types de dysfonction microvasculaire (MVD). FDRCV : facteurs de risque cardiovasculaire.

>>> Tout d'abord elle peut être présente en l'absence de lésion coronaire épiscopique associée. Cette forme est présente chez des patients présentant des facteurs de risque traditionnels et un

## ■ Le dossier – Angor sans lésion coronaire significative

facteur de risque d'événement cardiovasculaire, d'une part, et de développement de lésions coronaires épicaardiques, d'autre part [23-25].

>>> La dysfonction microvasculaire peut également être présente en association avec une maladie artérielle coronaire. Elle est alors en partie responsable de la variabilité des symptômes angineux chez les patients. Elle peut également conduire à la persistance des symptômes après angioplastie d'une lésion significative chez des patients angineux. Dans le cas précis de l'infarctus du myocarde, la dysfonction microvasculaire liée à l'embolisation distale, à la vasoconstriction et à l'inflammation locale est responsable du *no-reflow* qui va empêcher une reperfusion efficace de la zone à risque et être ainsi un des principaux facteurs de mauvais pronostic post-infarctus [26].

>>> Le troisième cas est lié à la présence d'une maladie myocardique. En effet, certaines pathologies myocardiques caractérisées le plus souvent par une hypertrophie myocardique vont aboutir à une dysfonction microcirculatoire liée à l'hypertrophie elle-même, mais également à la fibrose interstitielle, la rigidification artérielle, la raréfaction capillaire, ces phénomènes étant liés, d'une part, à la maladie myocardique elle-même et, d'autre part, aux éventuels facteurs de risque cardiovasculaire surajoutés.

À cette dysfonction microcirculatoire s'ajoute une augmentation de la consommation myocardique en oxygène liée à l'hypertrophie myocardique pouvant aboutir à une inadéquation importante entre demande et apport. Parmi les pathologies myocardiques les plus fréquemment impliquées, on trouve l'hypertrophie liée au rétrécissement aortique serré, l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée et la cardiomyopathie hypertrophique.

Enfin, la dysfonction microvasculaire peut être la conséquence d'une intervention intracoronaire (angioplastie).

Dans ce cas, elle est la conséquence de l'embolisation distale de débris ou de thrombi et de vasoconstriction des microvaisseaux. La dysfonction microcirculatoire peut dans ce cas durer jusqu'à plusieurs semaines mais elle est généralement réversible.

### ■ Traitement

#### 1. Prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire

En raison de l'association étroite entre dysfonction microvasculaire et facteurs de risque cardiovasculaire, la prise en charge agressive de ces facteurs de risque est nécessaire. Cette prise en charge comprend l'arrêt total et définitif du tabac, le contrôle du poids et de la pression artérielle, l'équilibration des désordres métaboliques (diabète et dyslipidémie) ainsi que la reprise d'une activité physique [27]. Il a été démontré que le contrôle des facteurs de risque, notamment métabolique, était associé à une diminution de l'ischémie [28] et à une amélioration de la fonction microcirculatoire [29, 30].

#### 2. Traitement antiagrégant plaquettaire

L'aspirine est un traitement de base de l'athérosclérose coronaire [31]. Étant donné l'association forte entre l'athérosclérose coronarienne et la dysfonction microcirculatoire, l'aspirine est un élément important du traitement de la dysfonction microcirculatoire.

#### 3. Traitements vasodilatateurs et anti-ischémiques

Les bêtabloquants ainsi que les dérivés nitrés doivent être considérés en 1<sup>re</sup> intention comme traitements à visée anti-ischémique [31]. En cas de composante vasospastique importante, les inhibiteurs calciques peuvent être utilisés en remplacement des bêtabloquants. Ils peuvent également leur être associés en cas de contrôle insuffisant. Les antagonistes des

récepteurs de l'angiotensine II ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion pourraient avoir un effet sur la dysfonction microcirculatoire en bloquant l'activité vasoconstrictrice importante de l'angiotensine II.

### ■ Conclusion

La dysfonction microcirculatoire est une pathologie fréquente, altérant le pronostic et sous-diagnostiquée. À prédominance féminine, elle doit être systématiquement recherchée en cas de signes objectifs d'ischémie sans lésion significative à la coronarographie.

### BIBLIOGRAPHIE

1. BENJAMIN EJ, VIRANI SS, CALLAWAY CW *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 2018;137:e67-e492.
2. MADDOX TM, STANISLAWSKI MA, GRUNWALD GK *et al.* Nonobstructive coronary artery disease and risk of myocardial infarction. *JAMA*, 2014; 312:1754-63.
3. PATEL MR, PETERSON ED, DAI D *et al.* Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med*, 2010;362:886-895.
4. JESPERSEN L, HVELPLUND A, ABILDSTROM SZ *et al.* Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J*, 2012;33:734-744.
5. CAMICI PG, CREA F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med*, 2007;356: 830-840.
6. DEAN J, CRUZ SD, MEHTA PK *et al.* Coronary microvascular dysfunction: sex-specific risk, diagnosis, and therapy. *Nat Rev Cardiol*, 2015;12:406-414.
7. MOREAU P, D'USCIO LV, LUSCHER TF. Structure and reactivity of small arteries in aging. *Cardiovasc Res*, 1998;37:247-253.
8. D'USCIO LV, BARTON M, SHAW S *et al.* Structure and function of small arteries in salt-induced hypertension: effects of chronic endothelin-subtype-A-receptor blockade. *Hypertension*, 1997;30:905-911.

9. RIZZONI D, PALOMBO C, PORTERI E *et al.* Relationships between coronary flow vasodilator capacity and small artery remodelling in hypertensive patients. *J Hypertens*, 2003;21:625-631.
10. SUCATO V, EVOLA S, NOVO G *et al.* [Diagnosis of coronary microvascular dysfunction in diabetic patients with cardiac syndrome X: comparison by current methods]. *Recenti Prog Med*, 2013;104:63-68.
11. SUCATO V, EVOLA S, QUAGLIANA A *et al.* Comparison of coronary artery flow impairment in diabetic and hypertensive patients with stable microvascular angina. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014;18:3687-3689.
12. DI CARLI MF, JANISSE J, GRUNBERGER G *et al.* Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes. *J Am Coll Cardiol*, 2003;41:1387-1393.
13. DAVIS KB, CHAITMAN B, RYAN T *et al.* Comparison of 15-year survival for men and women after initial medical or surgical treatment for coronary artery disease: a CASS registry study. Coronary Artery Surgery Study. *J Am Coll Cardiol*, 1995;25:1000-1009.
14. SARA JD, WIDMER RJ, MATSUZAWA Y *et al.* Prevalence of Coronary Microvascular Dysfunction Among Patients With Chest Pain and Nonobstructive Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015;8:1445-1453.
15. ONG P, CAMICI PG, BELTRAME JF *et al.* International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol*, 2018;250:16-20.
16. MYGIND ND, MICHELSEN MM, PENA A *et al.* Coronary Microvascular Function and Cardiovascular Risk Factors in Women With Angina Pectoris and No Obstructive Coronary Artery Disease: The iPOWER Study. *J Am Heart Assoc*, 2016;5:e003064.
17. SCHINDLER TH, SCHELBERT HR, QUERCIOLO A *et al.* Cardiac PET imaging for the detection and monitoring of coronary artery disease and microvascular health. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2010;3:623-640.
18. SCHINDLER TH, ZHANG XL, VINCENTI G *et al.* Diagnostic value of PET-measured heterogeneity in myocardial blood flows during cold pressor testing for the identification of coronary vasomotor dysfunction. *J Nucl Cardiol*, 2007;14:688-697.
19. FEHER A, SINUSAS AJ. Quantitative Assessment of Coronary Microvascular Function: Dynamic Single-Photon Emission Computed Tomography, Positron Emission Tomography, Ultrasound, Computed Tomography, and Magnetic Resonance Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2017;10.
20. EGASHIRA K, INOU T, HIROOKA Y *et al.* Impaired coronary blood flow response to acetylcholine in patients with coronary risk factors and proximal atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*, 1993;91:29-37.
21. LEE JM, JUNG JH, HWANG D *et al.* Coronary Flow Reserve and Microcirculatory Resistance in Patients With Intermediate Coronary Stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 2016;67:1158-1169.
22. BROEDY CJ, HERNANDEZ-PEREZ F, SEGOVIA J *et al.* Identification of capillary rarefaction using intracoronary wave intensity analysis with resultant prognostic implications for cardiac allograft patients. *Eur Heart J*, 2018;39:1807-1814.
23. HERZOG BA, HUSMANN L, VALENTA I *et al.* Long-term prognostic value of <sup>13</sup>N-ammonia myocardial perfusion positron emission tomography added value of coronary flow reserve. *J Am Coll Cardiol*, 2009;54:150-156.
24. MURTHY VL, NAYA M, FOSTER CR *et al.* Coronary vascular dysfunction and prognosis in patients with chronic kidney disease. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2012;5:1025-1034.
25. ZIADI MC, DEKEMP RA, WILLIAMS KA *et al.* Impaired myocardial flow reserve on rubidium-82 positron emission tomography imaging predicts adverse outcomes in patients assessed for myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*, 2011;58:740-748.
26. MONTECUCCO F, CARBONE F, SCHINDLER TH. Pathophysiology of ST-segment elevation myocardial infarction: novel mechanisms and treatments. *Eur Heart J*, 2016;37:1268-1283.
27. STAMPFER MJ, HU FB, MANSON JE *et al.* Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med*, 2000;343:16-22.
28. SHAW LJ, BERMAN DS, MARON DJ *et al.* Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation*, 2008;117:1283-1291.
29. QUERCIOLO A, MONTECUCCO F, PATAKY Z *et al.* Improvement in coronary circulatory function in morbidly obese individuals after gastric bypass-induced weight loss: relation to alterations in endocannabinoids and adipocytokines. *Eur Heart J*, 2013;34: 2063-2073.
30. GUETHLIN M, KASEL AM, COPPENRATH K *et al.* Delayed response of myocardial flow reserve to lipid-lowering therapy with fluvastatin. *Circulation*, 1999;99:475-481.
31. TASK FORCE M, MONTALESCOT G, SECHTEM U *et al.* 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2013;34:2949-3003.

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

## Le dossier – Angor sans lésion coronaire significative

# Angor spastique : épidémiologie, physiopathologie, diagnostic et traitement

**RÉSUMÉ :** L'angor spastique est une forme particulière d'ischémie myocardique liée à une vaso-réactivité anormale des artères épicaudiques. Son diagnostic est difficile car les examens sont normaux en dehors des crises si l'on ne réalise pas de test de provocation après avoir constaté que les artères coronaires n'étaient pas significativement sténosées.

Une fois le diagnostic posé, le traitement anticalcique est très efficace et limite le risque de complications redoutables comme les troubles du rythme ventriculaire, les troubles de la conduction auriculo-ventriculaire et la mort subite.



**O. VARENNE, A. LAFONT,  
A. JÉGOU, Ph. ALLOUCH, F. PICARD**  
Service de Cardiologie, Hôpital Cochin, PARIS.

L'angor spastique a été décrit initialement par Prinzmetal comme une forme d'angor survenant exclusivement au repos, en 2<sup>e</sup> partie de nuit et associé à des modifications transitoires de la repolarisation à type de sus-décalage du segment ST à l'électrocardiogramme, avec parfois la survenue concomitante de troubles du rythme ventriculaire ou de troubles de la conduction auriculoventriculaire [1]. La cause de l'angor de Prinzmetal a été identifiée plus tard comme étant un vasospasme des artères coronaires grâce à l'angiographie coronaire.

Le phénomène de spasme coronaire peut survenir chez des patients ayant ou non une athérosclérose coronaire. Il peut être focal ou diffus sur une ou plusieurs artères épicaudiques [2]. Bien que le spasme coronaire puisse se compliquer de mort subite, de syndrome coronaire aigu, d'arythmie ventriculaire ou de syncope [3], sa fréquence exacte reste mal connue en raison de la grande variabilité

de recours aux tests de provocation dans l'arsenal diagnostique.

Récemment, la Société Européenne de Cardiologie a recommandé le recours aux tests de provocation du spasme coronaire chez les patients ayant présenté un syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST (SCA ST+) en cas d'artères coronaires angiographiquement saines ou avec un athérome n'expliquant pas les anomalies ECG [4]. Dans une série de 1 089 patients avec angor typique ou atypique et bénéficiant d'une coronarographie avec test de provocation, un spasme était documenté chez 20 % des patients avec infarctus du myocarde récent [5].

L'incidence exacte du spasme coronaire dépend également de la population étudiée, avec des taux plus élevés chez les populations asiatiques. Au final, l'incidence exacte du spasme coronaire en France demeure méconnue, mais elle

est probablement sous-évaluée du fait d'une très grande hétérogénéité dans le recours aux tests de provocation.

## ■ Physiopathologie

Le spasme coronaire est défini comme une réponse vasoconstrictrice coronaire anormale à un stimulus extérieur. Plusieurs mécanismes physiopathologiques ont été avancés, en particulier une dysfonction endothéliale aboutissant à une hypercontractilité des cellules musculaires lisses de la média. L'inflammation, le stress oxydatif, une réponse altérée du système nerveux autonome potentiellement expliqués par des anomalies génétiques ont également été mis en cause [6]. Le système Rho-kinase est impliqué dans la contractilité de ces cellules et joue donc un rôle central dans l'angor spastique en inhibant la phosphatase des cellules musculaires lisses et en augmentant la production de radicaux libres concourant à la dysfonction de l'endothélium coronaire. Cela explique l'efficacité clinique des inhibiteurs calciques et des inhibiteurs de la Rho-kinase.

L'autre élément physiopathologique fondamental dans la genèse du spasme coronaire est la dysfonction endothéliale. La perte du relargage de NO et d'autres substances vasodilatatrices endothéliales joue un rôle prépondérant dans la maladie spastique et explique l'efficacité des vasodilatateurs et de la trinitrine dans le traitement de la crise spastique.

## ■ Présentation clinique et facteurs de risque

La présentation clinique classique a été décrite par Prinzmetal *et al.* sous la forme d'une douleur angineuse infarctoïde, survenant en 2<sup>e</sup> partie de nuit en dehors de tout effort et associée à des modifications de l'ECG à type de sus-décalage géant du segment ST englobant l'onde T.

Néanmoins, elle ne se rencontre qu'exceptionnellement de nos jours. En pratique, 2 circonstances dominent le champ clinique :

- des patients avec une symptomatologie angineuse de repos et une coronarographie normale ou subnormale ;
- des patients avec un test de provocation anormal.

Il faut rappeler que le spasme coronaire peut se compliquer de troubles du rythme ventriculaire graves (tachycardie ventriculaire ou fibrillation ventriculaire), de troubles de conduction avec possible syncope, et parfois d'infarctus du myocarde et de mort subite [7, 8].

Le tabagisme est l'un des facteurs de risque les plus importants. L'angor spastique est aussi plus fréquent en cas de migraine, de phénomène de Raynaud et chez les patients asiatiques [9]. La présence d'une plaque d'athérosclérose détectée en coronarographie est également un élément associé à une augmentation de la vasoconstrictivité locale.

## ■ Diagnostic d'angor spastique ou de spasme coronaire

Récemment, un groupe d'experts (COVADIS) a publié une définition de l'angor spastique incluant 3 paramètres :

- les manifestations cliniques d'angor spastique ;
- la documentation d'une ischémie myocardique per-critique ;
- la démonstration d'un spasme coronaire significatif [10].

### 1. Clinique

Les critères cliniques comprennent les épisodes angineux de repos, en particulier la nuit et au petit matin, répondant à la trinitrine et contrastant avec une absence de symptôme à l'effort. Les épisodes douloureux peuvent être aggravés par l'hyperventilation et sont améliorés par les médicaments anticalciques. L'ECG per-critique, rarement disponible,

retrouve un sus-décalage du segment ST, un sous-décalage du segment ST ou une négativation des ondes T. Enfin, la démonstration d'un spasme spontané ou lors d'un test de provocation est un élément fondamental du diagnostic, en particulier si le spasme est  $\geq 90\%$ , si l'ECG se modifie et si le test reproduit les symptômes présentés par le patient.

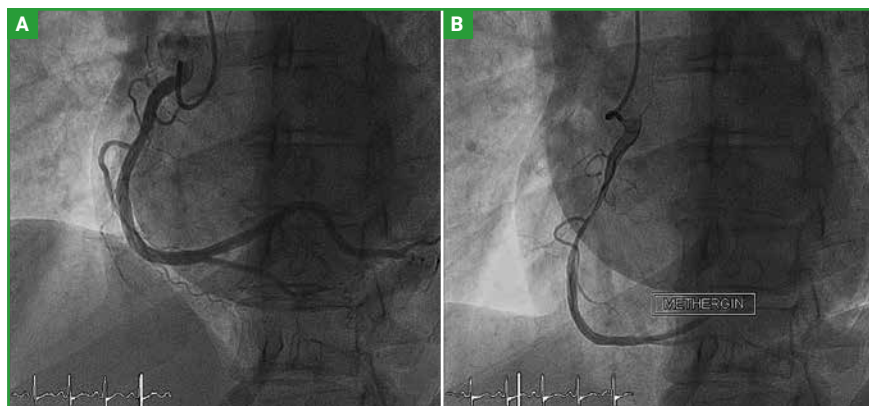
### 2. Tests de provocation du spasme coronaire

Les tests de provocation représentent un moyen diagnostique incontournable. En effet, la plupart du temps, le diagnostic est suspecté devant des douleurs thoraciques plus ou moins typiques d'angor et survenant au repos, et il est rare d'avoir un ECG per-critique. En cas de suspicion clinique forte, une coronarographie avec test de provocation (acétylcholine ou Méthergin) pourra être proposée (**fig. 1**). Les tests de provocation ne devraient pas être réalisés en dehors du contexte d'une coronarographie conventionnelle du fait de la possibilité de spasme réfractaire ne cédant pas sous vasodilatateur intraveineux ou sublingal.

Dans notre expérience à l'hôpital Cochin, sur une période de plus de 10 ans et près de 2 400 tests de provocation au Méthergin IV, les complications ont été détectées dans 0,2 % des cas et sont principalement des complications liées à la coronarographie (infarctus, accident vasculaire cérébral) (Aélion *et al.*, données non publiées). Il n'y a eu aucun cas de décès hospitalier lié à la réalisation des tests de provocation dans cette série monocentrique.

La réalisation du test de provocation ne peut se faire qu'en dehors de la phase aiguë d'un syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST et en l'absence de sténose significative sur l'angiographie coronaire. En cas d'hypertension artérielle mal équilibrée, il est également préférable de retarder la réalisation du test. La positivité (anormalité) du test repose sur l'association des 3 critères :

## Le dossier – Angor sans lésion coronaire significative



**Fig. 1 :** Patiente de 40 ans présentant des douleurs thoraciques de repos au petit matin et le soir. ECG normal. Tabagisme à 20 paquets-années. Antécédent de migraine traitée par antalgiques lors des crises. Réseau coronaire lisse à la coronarographie (A). Lors d'un test de provocation au Méthergin, survenue d'un spasme localisé à la coronaire droite moyenne avec reproduction des douleurs (B). Le spasme est levé par TNT sublinguale.

- une réduction de calibre coronaire focal ou diffus de 90 % ou plus;
- des modifications de l'ECG;
- une douleur angineuse compatible.

Le test est considéré comme litigieux en l'absence d'une ou de 2 des 3 composantes. Un test induisant une douleur angineuse et des modifications ECG sans anomalie angiographique est souvent associé à un angor microvasculaire. Le test de provocation doit être conclu par l'administration d'un dérivé nitré par voie intraveineuse ou sublinguale de manière systématique, y compris en cas de normalité de celui-ci.

### Traitement de l'angor spastique

Le traitement de l'angor spastique comprend une prise en charge systématique des facteurs de risque et en particulier du tabagisme, ainsi que la prise régulière d'un traitement anticalcique.

#### 1. Contrôles des facteurs de risque

Tous les facteurs de risque cardiovasculaire doivent être contrôlés car l'athérosclérose en elle-même peut favoriser la survenue de spasme coronaire. L'arrêt du tabac total et définitif doit être appliqué, tant actif que passif. Un traitement par

statines pour réduire le LDL cholestérol est également recommandé en cas de détection de plaques athéroscléreuses. Il est également important de réduire les facteurs parfois déclenchants des crises de spasmes : éviter les grands froids, les états de stress intense, la prise de cocaïne, de vasoconstricteurs nasaux, de bêtabloquants et de dérivés de l'ergot de seigle.

#### 2. Anticalciques

Le traitement médical est dominé par la prise d'anticalciques (dihydropyridines et non dihydropyridines), médicaments réduisant la contractilité des cellules musculaires lisses et ayant démontré une efficacité dans la prévention des crises angineuses spastiques [11]. Les anticalciques non dihydropyridines (vérapamil) sont plus souvent prescrits en 1<sup>re</sup> intention car mieux tolérés (moins d'hypotension). Lors des cas particulièrement sévères ou récidivants sous un anticalcique, l'association de 2 anticalciques est possible (vérapamil et diltiazem).

#### 3. Dérivés nitrés

Les dérivés nitrés, de par leur action spécifique sur les fibres musculaires lisses, sont particulièrement recommandés dans le traitement de la crise angineuse spastique. Leur efficacité est rapide et constitue même un test diagnostique. Ils peuvent

être administrés sous la forme de traitement de fond où ils réduisent le nombre de crises, en particulier sous la forme à longue durée d'action [12]. Leur tolérance au long cours n'est pas toujours optimale, avec des céphalées pouvant être importantes et des hypotensions artérielles parfois sévères. Les recommandations européennes favorisent les dérivés nitrés en association aux anticalciques en cas de récurrence de crise angineuse spastique sous monothérapie anticalcique [13].

#### 4. Statines

Les statines ont été testées et validées dans plusieurs études dans la prévention des spasmes coronaires [14]. Leur utilisation est particulièrement recommandée en cas de spasme sur plaque d'athérosclérose à la coronarographie.

#### 5. Antagonistes des récepteurs alpha 1 adrénergiques

Il existe peu de preuves de leur efficacité dans le traitement des patients avec angor spastique. Ces médicaments (prazosine) peuvent être réservés, en association aux anticalciques, à certains patients avec spasme réfractaire dans le cas où ils seraient bien tolérés.

#### 6. Inhibiteurs de la Rho-kinase

L'inhibition de la Rho-kinase est associée à une réduction de la contractilité des cellules musculaires lisses. Dans une étude menée chez des patients avec spasme provoqué, le traitement intrac coronaire par fasudil réduisait le spasme induit par l'acétylcholine et prévenait les récurrences de douleurs thoraciques [15]. Cette classe thérapeutique prometteuse n'est pour l'instant pas recommandée dans les dernières *guidelines* européennes et n'est de toute façon pas disponible en France.

#### 7. Nicorandil

Le nicorandil produit un effet voisin des dérivés nitrés et a été testé avec succès

dans l'angor spastique. Il est réservé aux angors spastiques réfractaires.

## 8. Place de l'angioplastie coronaire

En cas d'échec du traitement médical incluant 1 ou 2 anticalciques, un dérivé nitré et une statine, l'indication d'un traitement par angioplastie et *stenting* peut se poser. Il est bien sûr réservé aux spasmes focaux réfractaires survenant sur des plaques d'athérosclérose modérée [16].

## Évaluation du caractère réfractaire d'un spasme coronaire

La place des tests de provocation chez les patients spastiques traités est mal définie. Ces tests de provocation peuvent mettre en lumière une vasoconstrictivité anormale malgré le traitement anticalcique et conduire à une majoration de celui-ci, voire à une proposition d'angioplastie coronaire en cas de spasme focal [17]. La disparition de tout phénomène spastique sous traitement lors d'un nouveau test de provocation à l'inverse pousse à la poursuite du traitement ainsi validé.

## Pronostic du spasme coronaire

Le spasme coronaire non diagnostiqué, et donc non traité, peut se compliquer de troubles du rythme, de troubles de conduction et de mort subite alors que le pronostic global de l'angor spastique est bon sous traitement anticalcique. Dans une étude japonaise, le taux de survie à 1, 3, 5 et 10 ans était de 98 %, 97 %, 97 % et 93 % [18]. Il est cependant important de noter que les patients avec angor spastique souffrant d'un infarctus ou d'un syndrome coronaire aigu ont un pronostic moins bon que les autres [19].

## Conclusion

L'angor spastique est une entité nosologique bien codifiée, encore très sous-

diagnostiquée et d'origine plurifactorielle, dont le pronostic spontané est sévère alors que les traitements anticalciques sont très efficaces. La place centrale des tests de provocation réalisés au cours d'une coronarographie normale ou sans sténose significative coronaire est essentielle dans le diagnostic et l'évaluation du traitement. Les anticalciques sont le plus souvent efficaces et permettent de limiter les complications graves associées aux angors spastiques non diagnostiqués.

## BIBLIOGRAPHIE

1. PRINZMETAL M, KENNAMER R, MERLISS R *et al.* Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris; preliminary report. *Am J Med*, 1959;27:375-388.
2. OLIVA PB, POTTS DE, PLUSS RG. Coronary arterial spasm in Prinzmetal angina. Documentation by coronary arteriography. *New Engl J Med*, 1973;288:745-751.
3. NAKAMURA M, TAKESHITA A, NOSE Y. Clinical characteristics associated with myocardial infarction, arrhythmias, and sudden death in patients with vasospastic angina. *Circulation*, 1987;75:1110-1116.
4. IBANEZ B, JAMES S, ACEWALL S *et al.* 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2018;39:119-177.
5. BERTRAND ME, LABLANCHE JM, TILMANT PY *et al.* Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography. *Circulation*, 1982;65:1299-1306.
6. PICARD F, SAYAH N, SPAGNOLI V *et al.* Vasospastic angina: A literature review of current evidence. *Arch Cardiovasc Dis*, 2019;112:44-55.
7. RODRIGUEZ-MAÑERO OLORIZ T, LE POLAIN DE WAROUX JB *et al.* Long-term prognosis of patients with life-threatening ventricular arrhythmias induced by coronary artery spasm. *Europace*, 2018;20:851-858.
8. MEUNE C, JOLY LM, CHICHE JD *et al.* Diagnosis and management of out-of-hospital cardiac arrest secondary to coronary artery spasm. *Resuscitation*, 2003;58:145-152.
9. NAKAMURA Y, SHINOZAKI N, HIRASAWA M *et al.* Prevalence of migraine and Raynaud's phenomenon in Japanese patients with vasospastic angina. *Jpn Circ J*, 2000;64:239-242.
10. BELTRAME JF, CREA F, KASKI JC *et al.* Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). *Eur Heart J*, 2017;38:2565-2568.
11. CHAHINE RA, FELDMAN RL, GILES TD *et al.* Randomized placebo-controlled trial of amlodipine in vasospastic angina. Amlodipine Study 160 Group. *J Am Coll Cardiol*, 1993;21:1365-1370.
12. SCHROEDER JS, BOLEN JL, QUINT RA *et al.* Provocation of coronary spasm with ergonovine maleate. New test with results in 57 patients undergoing coronary arteriography. *Am J Cardiol*, 1977;40:487-491.
13. ROFFI M, PATRONO C, COLLET JP *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2016;37:267-315.
14. KIM MC, AHN Y, PARK KH *et al.* Clinical outcomes of low-dose aspirin administration in patients with variant angina pectoris. *Int J Cardiol*, 2013;167:2333-2334.
15. MASUMOTO A, MOHRI M, SHIMOKAWA H *et al.* Suppression of coronary artery spasm by the Rho-kinase inhibitor fasudil in patients with vasospastic angina. *Circulation*, 2002;105:1545-1547.
16. KHATRI S, WEBB GJ, CARERE RG ET DODEK A. Stenting for coronary artery spasm. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2002;56:16-20.
17. SUEA S, KOHNO H, MIYOSHI T *et al.* Spasm provocation tests performed under medical therapy: a new approach for treating patients with refractory coronary spastic angina on emergency admission. *Intern Med*, 2014;53:1739-1747.
18. YASUE H, TAKIZAWA A, NAGAO M *et al.* Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. *Circulation*, 1988;78:1-9.
19. CHO SW, PARK TK, GWAK HB *et al.* Clinical Outcomes of Vasospastic Angina Patients Presenting With Acute Coronary Syndrome. *J Am Heart Assoc*, 2016;5. pii: e004336.

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

## Le dossier – Angor sans lésion coronaire significative

# Connexions coronaires anormales : prise en charge des formes avec symptomatologie d'allure ischémique

**RÉSUMÉ :** Certaines connexions coronaires anormales (CCA) peuvent être associées à une symptomatologie d'allure ischémique. La preuve d'une ischémie myocardique documentée n'est pas facile à établir. Les recommandations actuelles, mettant en première ligne la correction chirurgicale pour les CCA symptomatiques, manquent de données contrôlées.

L'évaluation du lien de causalité entre la symptomatologie décrite et la CCA est une étape importante dans l'algorithme décisionnel, car une association fortuite est possible.

La prise en charge peut être différente selon l'âge. La correction percutanée semble émerger mais doit être évaluée à large échelle et suffisamment longtemps. Si la mise en place d'études randomisées paraît délicate, la construction de larges registres multicentriques observationnels est nécessaire pour améliorer à terme la prise en charge des CCA symptomatiques.



**P. AUBRY<sup>1</sup>, X. HALNA DU FRETAY<sup>2</sup>,  
P. DUPOUY<sup>3</sup>, J.-M. JULIARD<sup>1</sup>,  
pour le groupe ANOCOR\***

<sup>1</sup> Département de Cardiologie, Groupe Hospitalier Bichat-Claude-Bernard, PARIS.

<sup>2</sup> Unité Cardiologique de la Reine Blanche, Pôle Santé Oréliance, SARAN.

<sup>3</sup> Unité d'Imagerie cardiovasculaire interventionnelle, Hôpital Privé d'ANTONY.

\*Groupe ANOCOR: groupe de travail multidisciplinaire sur les anomalies coronaires congénitales.

### Connexions coronaires anormales : diagnostic et prise en charge en cas de symptomatologie d'allure ischémique

Les connexions coronaires anormales (CCA) sont des anomalies coronaires congénitales (ANOCOR). Une majorité des CCA restera asymptomatique. Seules certaines formes anatomiques peuvent être associées à une symptomatologie d'allure ischémique [1]. Une difficulté non rare est de rapporter la symptomatologie décrite à l'anomalie coronaire. Si un lien de causalité est établi, une correction peut être proposée. L'algorithme décisionnel utilisé pour la maladie coronaire athéromateuse n'est pas toujours adapté à ces anomalies congénitales. Seules seront abordées dans cet article les CCA diagnostiquées chez l'adolescent et l'adulte.

#### 1. Développement coronaire, circulation coronaire et connexions coronaires anormales

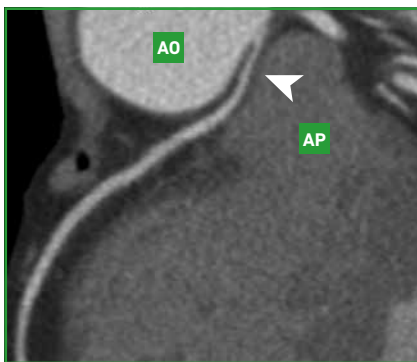
Il n'existe pas de *continuum* embryologique entre les vaisseaux coronaires en développement et leurs connexions aortiques [2]. Ces dernières ont lieu après la septation conotruncale (formation de l'artère pulmonaire et de l'aorte), élément important à la compréhension de certains trajets ectopiques. La cause d'une CCA en l'absence de pathologie des troncs artériels reste inconnue. La grande majorité des CCA se situe généralement au niveau des sinus aortiques, de l'artère controlatérale ou de la jonction sinotubulaire, rarement au niveau de l'aorte tubulaire, et exceptionnellement au niveau de l'artère pulmonaire.

En cas de connexion ectopique, l'artère coronaire va toujours rejoindre son

territoire myocardique dédié en empruntant des trajets variables par rapport aux troncs artériels. Les trajets prépulmonaires et rétroaortiques passent dans des espaces anatomiques suffisamment larges pour un calibre (3-5 mm), une forme (assez circulaire) et une connexion (angle  $> 45^\circ$  par rapport à l'aorte) habituels. La seule particularité de ces trajets est une distance anormalement longue entre la connexion aortique et la zone où l'artère retrouve son territoire myocardique habituel.

Le trajet rétopulmonaire (appelé aussi intraseptal) va cheminer derrière l'infundibulum pulmonaire dans un espace large (au niveau du sinus de Theile) puis remonter à la face antérieure du ventricule gauche en passant au contact du myocarde ventriculaire. À ce niveau, l'artère coronaire ectopique peut être enchâssée dans le myocarde.

Le dernier trajet, appelé préaortique ou interartériel, chemine entre l'aorte et les structures pulmonaires (tronc et infundibulum). L'artère coronaire doit alors s'adapter à un espace interartériel restreint (**fig. 1**). Il en résulte des modifications morphologiques sur la connexion (angulation  $< 45^\circ$ ), la forme de l'ostium (en fente ou ovoïde), le calibre initial (réduction variable) et la présence éventuelle d'un passage intramural aortique, c'est-à-dire un cheminement dans la paroi aortique.



**Fig. 1 :** Image scanographique (reconstruction curviline) d'une connexion coronaire droite anormale dans le sinus gauche. Aspect hypoplasique du trajet interartériel (flèche). AO : aorte ; AP : artère pulmonaire.

Pour les CCA au niveau aortique, la circulation sanguine est toujours antérograde. Les CCA au niveau pulmonaire sont exceptionnelles. En cas de connexion au niveau du tronc, d'un sinus ou d'une branche pulmonaire, le trajet ectopique est de longueur variable mais jamais interartériel. Chez l'adulte, la circulation sanguine se fait peu par voie antérograde en raison d'un flux rétrograde compétitif *via* l'artère controlatérale très développée.

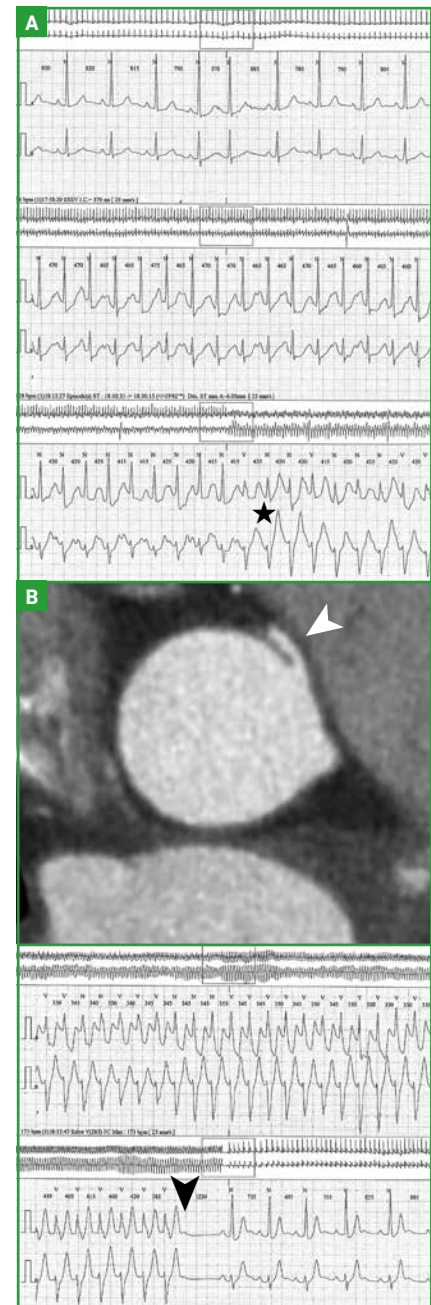
## 2. Symptomatologie d'allure ischémique

L'algorithme utilisé dans la maladie coronaire athéromateuse n'est pas toujours applicable aux CCA symptomatiques. La présentation peut être un angor mais aussi une précordialgie, une blockpnée, des palpitations, une lipothymie ou une syncope. La symptomatologie est particulièrement liée aux efforts physiques sportifs avant l'âge de 30 ans. L'interrogatoire peut être fluctuant ou imprécis chez un jeune. La population sportive de haut niveau peut sous-estimer ou masquer une symptomatologie.

Après l'âge de 35 ans, une symptomatologie d'allure coronarienne est la plus fréquente. Des modifications électriques et/ou biologiques (élévation importante de la troponine) postcritiques sont rarement observées. Aussi, un syndrome coronaire aigu est rarement révélateur d'une CCA. Une mort subite (MS) ou un arrêt cardiaque récupéré peuvent être le premier événement clinique, mais exceptionnellement après l'âge de 35 ans [3]. Même si les mécanismes conduisant à une fibrillation ventriculaire sont encore mal identifiés, une participation ischémique est très vraisemblable.

La problématique de la mort subite liée aux CCA ne sera pas abordée dans cet article. Par définition, un symptôme dit ischémique doit être associé à une preuve d'ischémie myocardique (marqueur biologique, ECG et/ou test fonctionnel).

Un trouble du rythme ventriculaire est considéré comme un marqueur ischémique dans un contexte de CCA (**fig. 2**). Une particularité de certaines CCA au



**Fig. 2 :** Palpitations avec oppression thoracique lors d'une course à pied. Enregistrement holter ECG (panel A) avec aspect de tachycardie ventriculaire (étoile) s'arrêtant à l'arrêt de l'effort (flèche noire). Femme de 53 ans ayant une connexion coronaire droite anormale (flèche blanche) dans le sinus gauche (panel B).

## Le dossier – Angor sans lésion coronaire significative

niveau aortique est l'impossibilité à mettre en évidence une ischémie myocardique avec les outils utilisés pour la maladie coronaire athéromateuse. Ce qui pose des difficultés d'interprétation de certaines recommandations proposant une stratégie à partir de symptômes, de symptômes ischémiques (associés à une preuve d'ischémie) ou d'ischémie myocardique documentée (associée ou non à une symptomatologie).

Il paraît aujourd'hui préférable de parler de symptomatologie d'allure ischémique n'incluant pas forcément une preuve d'ischémie myocardique. Cette position peut se comprendre car une absence d'ischémie myocardique documentée n'est pas corrélée à une absence de risque de MS, au contraire d'une symptomatologie suspecte [4-5]. Il est surprenant qu'en cas de CCA symptomatique, la gêne fonctionnelle ne soit pas toujours reproduite par un même effort physique intensif maintes fois répété, comme chez le sportif. Chez l'adulte  $\geq 35$  ans, de nombreuses CCA sont découvertes fortuitement au cours du bilan d'une maladie coronaire athéromateuse avérée ou suspectée [6]. En cas de lésions coronaires significatives sur l'artère ectopique, il faut juger de la responsabilité respective de la pathologie acquise et de la pathologie congénitale. Pour les CCA au niveau pulmonaire, une symptomatologie d'effort (dyspnée/angor) est fréquente et souvent associée à une ischémie myocardique documentée [7].

### 3. Formes pouvant être associées à une symptomatologie d'allure ischémique

Les CCA concernées sont les formes avec un trajet préaortique, appelé aussi interartériel, et celles avec une connexion pulmonaire [8]. Les CCA avec un trajet interartériel concernent surtout des connexions dans le sinus controlatéral, plus rarement dans l'aorte tubulaire lorsque la connexion est située au-dessus du sinus controlatéral (fig. 3). Si les CCA avec un trajet prépulmonaire ou rétroaortique peuvent être classées



**Fig. 3 :** Connexions coronaires anormales (flèches) pouvant être associées à une symptomatologie d'allure ischémique : coronaire gauche connectée dans le sinus controlatéral avec trajet préaortique (panel A), coronaire droite connectée dans le sinus droit avec trajet préaortique (panel B), coronaire droite connectée dans l'aorte ascendante avec trajet préaortique (panel C), coronaire gauche connectée dans le sinus pulmonaire antérieur (panel D).

sans risque, le caractère symptomatique de certaines CCA avec un trajet rétro-pulmonaire est parfois discuté.

### 4. Prévalences

Une revue de 100 000 scanners coronaires a rapporté une prévalence de CCA avec un trajet interartériel de 0,03 % pour la coronaire gauche et 0,32 % pour la coronaire droite [9]. Chez près de 5 000 adolescents candidats à une pratique sportive, une imagerie par résonance magnétique a identifié 2 CCA gauches et 17 CCA droites avec un trajet interartériel, soit une prévalence respective de 0,04 et 0,32 % [10]. La prévalence des formes avec un trajet interartériel varie selon l'artère : plus de 90 % pour les CCA droites et moins de 10 % pour

les CCA gauches [11]. La prévalence des CCA symptomatiques parmi toutes les CCA avec un trajet interartériel est mal connue.

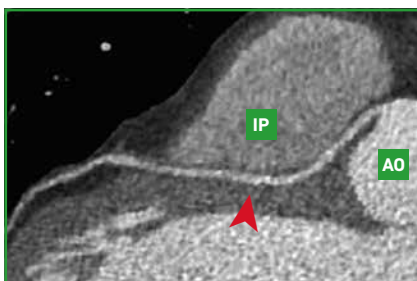
### 5. Physiopathologie de l'ischémie myocardique

L'ischémie myocardique expliquant une symptomatologie peut être rapportée aux modifications morphologiques associées à certains trajets ectopiques, en particulier les trajets interartériels. La réduction du flux coronaire, essentiellement en cas de demande myocardique supplémentaire, peut être liée à une réduction de surface, une perte de la géométrie circulaire, mais peut-être aussi à d'autres mécanismes encore peu étudiés : gêne au remplissage coronaire

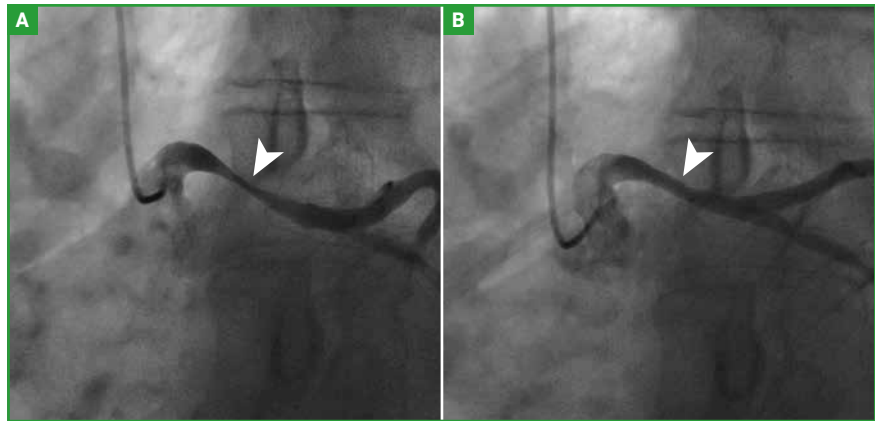
par une connexion à angle très aigu, variations dynamiques lors du cycle cardiaque (**fig. 4**), mouvements de la commissure proche de l'orifice ectopique, contraintes pariétales lors d'un passage intramural...

Un passage intramural aortique, pas toujours présent, est considéré comme un facteur anatomique de gravité, avec un possible effet délétère sur les conditions hémodynamiques et physiques secondaires à une élévation importante de la pression aortique, cause potentiellement de compression. Souvent citée dans la littérature, la compression coronaire extrinsèque par l'artère pulmonaire n'a pas encore été clairement démontrée.

D'autres mécanismes ischémiques connus (dissection, spasme ou thrombose coronaire) n'ont pas été rapportés à ce jour dans les CCA symptomatiques avec un trajet interartériel. De rares observations laissent penser qu'une CCA avec un trajet rétropulmonaire peut être symptomatique [12]. Ce trajet, concernant exclusivement le tronc commun ou l'artère interventriculaire antérieure, met en contact la moitié distale de la coronaire ectopique avec le myocarde septal. La coronaire peut passer à la surface du myocarde, mais aussi plus ou moins en profondeur avec un passage intramyocardique (**fig. 5**). On peut alors retrouver les modifications classiques (réduction modérée de calibre, variations dynamiques systolo-diastoliques) du pont myocardique.



**Fig. 5 :** Image scanographique (reconstruction curviligne) d'une connexion coronaire gauche anormale dans le sinus droit avec trajet rétropulmonaire. Enclassement modéré du tronc commun dans le myocarde (flèche). AO : aorte ; IP : infundibulum pulmonaire.



**Fig. 4 :** Images angiographiques d'une connexion coronaire gauche anormale dans le sinus droit. Modifications dynamiques au niveau du trajet interartériel (flèches). Panel A : systole ; panel B : diastole.

La difficulté d'induire une ischémie myocardique est bien connue, même en cas de CCA symptomatique [1]. La réduction de surface artérielle généralement < 70 % au niveau ostial peut expliquer les résultats des tests fonctionnels habituels. Il est conseillé d'utiliser un test fonctionnel avec une imagerie associée. Une ischémie myocardique documentée peut être intermittente avant même une correction de l'anomalie [13]. L'évaluation physiologique invasive reste limitée avec une valeur de *Fractional Flow Reserve* (FFR) rarement < 0,80, et avec une incertitude sur la valeur seuil [14].

Cette évaluation par injection intrac coronaire du vasodilatateur est délicate en cas de cathétérisme non sélectif. La mesure de la FFR à partir du scanner est en cours d'évaluation. Il reste mal expliqué qu'une symptomatologie puisse apparaître tardivement sans modification du phénotype anatomique. L'interprétation d'une ischémie myocardique doit tenir compte d'une éventuelle maladie coronaire associée, située soit au niveau du trajet ectopique, soit en aval.

Une prévalence élevée d'athérome est suggérée pour les trajets rétroaortiques, en particulier pour l'artère circonflexe, alors qu'un trajet préaortique avec passage intramural semble être protégé du risque d'athérome. La physiopathologie

de l'ischémie myocardique est plus compréhensible pour les CCA au niveau pulmonaire. Elle est expliquée par l'hypoperfusion chronique du myocarde sous la dépendance insuffisante de l'artère ectopique perfusée à contre-courant par la coronaire controlatérale.

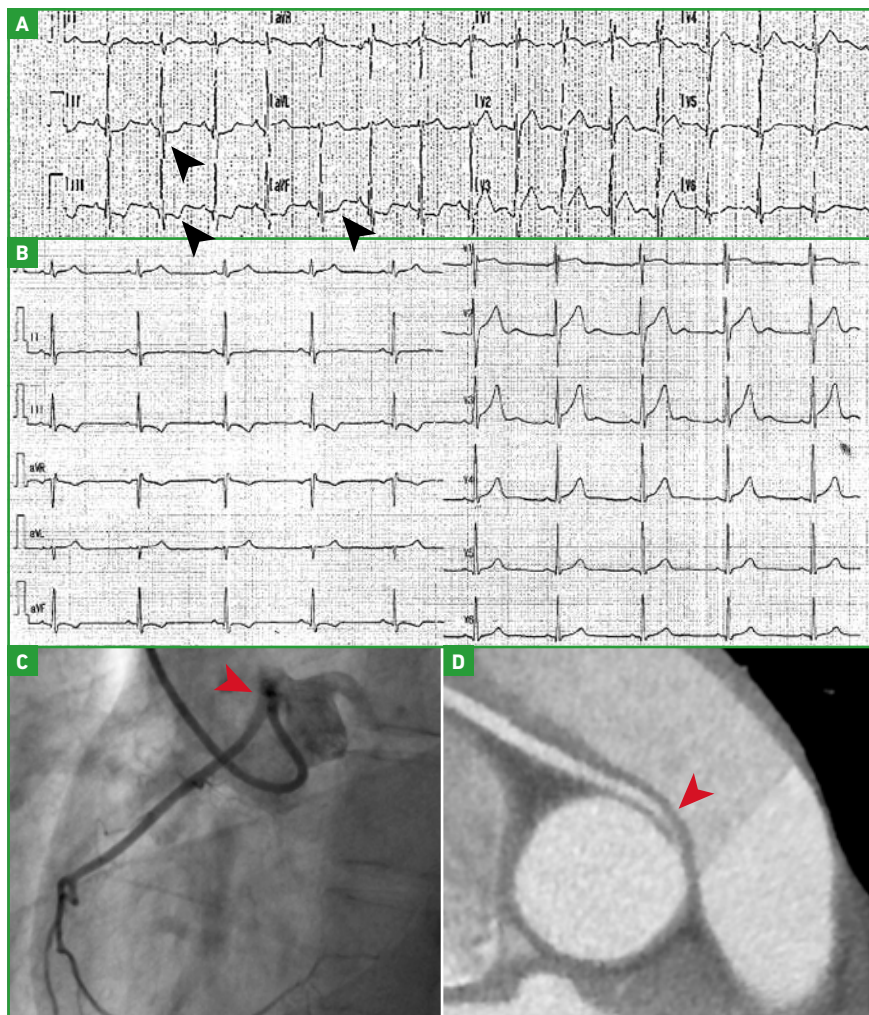
## 6. Imagerie

L'imagerie cardiaque est primordiale pour classer et prendre en charge certaines CCA. Mode diagnostique fréquent chez l'adulte, la coronarographie n'est plus considérée comme le *gold standard*. Le scanner coronaire est devenu la référence pour analyser une forme à risque ou pour confirmer un diagnostic (**fig. 6**). Il est utile particulièrement pour distinguer deux trajets parfois confondus : le trajet préaortique et le trajet rétropulmonaire.

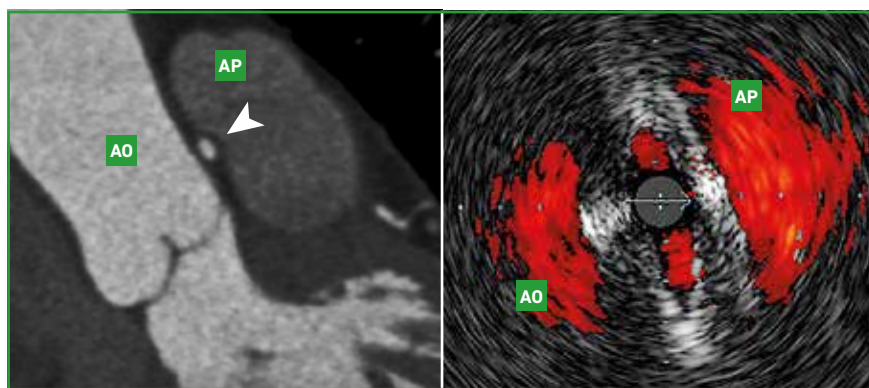
Le scanner peut analyser la forme de l'ostium et une éventuelle déformation du trajet ectopique initial. Une forme en fente (petit axe < 50 % du grand axe) et une réduction du calibre initial > 50 % évoquent un passage intramural aortique. Un passage intramyocardique d'une CCA rétropulmonaire est analysé au mieux par le scanner.

L'angle de connexion entre l'aorte et la coronaire est un autre élément anatomique à considérer. Il peut varier et

## Le dossier – Angor sans lésion coronaire significative



**Fig. 6 :** Palpitations avec oppression thoracique lors de la pratique de l'escalade chez un homme de 38 ans. Tracés ECG juste après l'effort (panel A) avec discret sous-décalage segment T inférieur (flèches noires) et au repos (panel B). Images angiographique (panel C) et scanographique (panel D) d'une connexion coronaire droite anormale (flèches rouges) dans le sinus gauche.



**Fig. 7 :** Image scanographique d'une connexion coronaire droite anormale (flèche) dans le sinus gauche avec trajet interartériel (panel A). Passage intramural aortique confirmé par échographie endocoronaire. AO : aorte; AP : infundibulum pulmonaire.

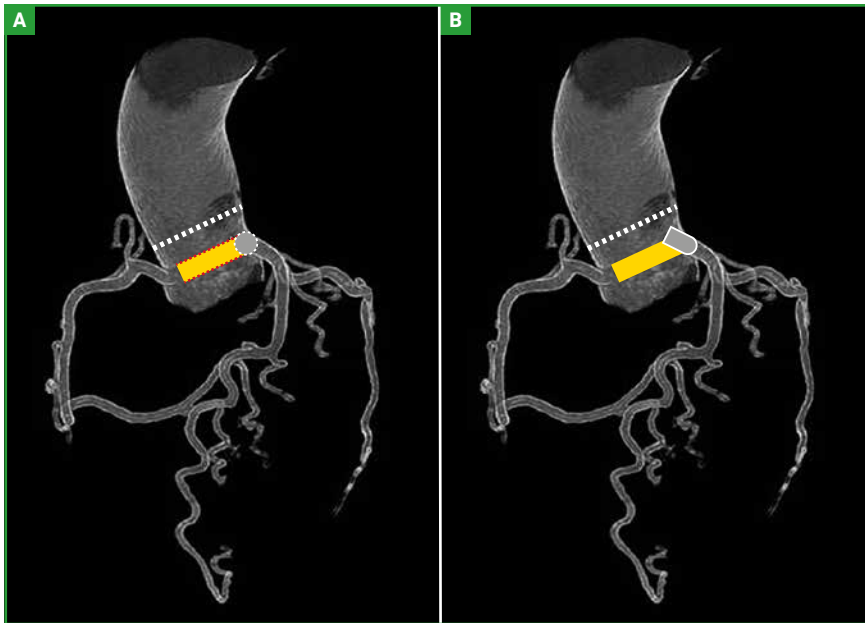
est généralement  $< 30^\circ$  en cas de passage intramural aortique. En visualisant la paroi coronaire, l'imagerie endocoronaire est le meilleur outil actuel pour infirmer ou confirmer ce dernier [15]. Cette imagerie, avec une préférence pour l'échographie endocoronaire plus facile d'utilisation, aide à la compréhension morphologique artérielle. En cas de trajet préaortique, la coronaire ectopique s'adaptant à l'espace prend une forme ovalaire lorsque l'artère arrive au contact de l'aorte. En cas de passage intramural associé, l'ostium a une forme en fente avec un grand axe supérieur au grand axe de référence (mesure juste en aval du trajet ectopique) et un petit axe  $\leq 2,0$  mm (fig. 7). La réduction de surface ostiale peut varier entre 20 et 70 %. L'échocardiographie et l'imagerie par résonance magnétique se prêtent mal à l'analyse morphologique des CCA chez l'adulte.

### 7. Évaluation du risque de mort subite

Il s'agit bien entendu du risque le plus important à considérer. Les CCA concernées sont les mêmes que celles associées à une symptomatologie d'allure ischémique. Si un risque de MS existe, sa probabilité de survenue est très faible en valeur absolue. Des estimations de l'incidence annuelle de MS sont de l'ordre de 0,3 % pour les CCA gauches et de 0,015 % pour les CCA droites [16].

Ces incidences sont particulièrement faibles par rapport aux autres cardiopathies congénitales incriminées dans la MS, avec généralement une incidence annuelle  $> 1$  %. Seule une très petite fraction des CCA à risque fera une MS, aussi il faut identifier des facteurs ou des marqueurs de risque accru. À ce jour, seuls une CCA gauche, un jeune âge et une pratique sportive intensive ont été identifiés [1].

La plupart des MS se produisent entre 10 et 30 ans, bien que des cas aient été décrits chez des individus plus âgés. Une symptomatologie d'allure ischémique, particulièrement d'effort, doit toujours



**Fig. 8 :** Représentation schématique des techniques chirurgicales pour corriger une connexion coronaire gauche anormale dans le sinus droit avec un passage intramural aortique (rectangle jaune). Panel A : traitement endoluminal avec exérèse d'une bandelette aortique intramurale associée à une ostioplastie; panel B : traitement exoluminal avec création d'un néo-ostium à l'aide d'un patch d'élargissement.

être prise en considération. Dans plus de 1/3 des cas, des symptômes prémonitoires ont été retrouvés chez les jeunes patients ayant fait une MS. Le surrisque des CCA gauches est habituellement expliqué par l'importance du territoire myocardique. Il n'a pas été encore identifié de marqueurs anatomiques pour stratifier le risque des CCA droites.

## 8. Recommandations

Les recommandations existantes sont nord-américaines, avec une mise à jour récente [8]. Elles ne sont adossées à aucune étude randomisée contrôlée. À noter que l'âge n'intervient pas dans la décision de correction. Une évaluation anatomique et physiologique est recommandée pour les CCA avec trajet interartériel, indépendamment de la présentation clinique (classe I, niveau de preuve C).

La distinction entre symptômes et symptômes ischémiques n'est pas très claire dans ces recommandations. Pour les CCA au niveau aortique, la chirurgie est

considérée comme le traitement de référence. Les CCA droites et gauches symptomatiques ou associées à une ischémie myocardique doivent être corrigées (classe I, niveau de preuve B). En l'absence de symptôme ou d'ischémie documentée, les CCA gauches peuvent être corrigées (classe IIa, niveau de preuve C), alors qu'il est laissé le choix entre la correction et la surveillance pour les CCA droites (classe IIb, niveau de preuve B). Le traitement médical anti-ischémique et la correction interventionnelle par angioplastie ne sont pas cités dans ces recommandations nord-américaines.

D'autres recommandations ont été publiées en 2017 par l'AATS (American Association for Thoracic Surgery), émanant des chirurgiens cardiaques nord-américains [17]. Les CCA droites et gauches symptomatiques ou associées à une ischémie myocardique doivent être corrigées (classe I, niveau de preuve B). En cas de haut risque chirurgical, la correction interventionnelle peut être une alternative (classe IIb, niveau de preuve C).

Il n'existe pas, à ce jour, de recommandations européennes équivalentes pour les CCA symptomatiques. Les recommandations sur l'activité sportive sont celles de l'AHA/ACC 2017 sur la qualification des athlètes ayant une cardiopathie congénitale [18] et de l'EAPC 2019 (European Association of Preventive Cardiology) sur la pratique sportive en cas de pathologie coronaire [19]. En cas de CCA symptomatiques avec un trajet interartériel, tous les sports en compétition, à l'exception des sports de faible intensité, doivent être proscrits (classe III, niveau de preuve C) pour les experts nord-américains, et les activités sportives de haute intensité doivent être découragées (classe II, niveau de preuve C) pour les experts européens. En cas de CCA au niveau pulmonaire et symptomatique, une correction chirurgicale est recommandée pour la CCA gauche (classe I, niveau de preuve B) et la CCA droite (classe I, niveau de preuve C) dans les recommandations nord-américaines [8].

## 9. Management

Malgré ces recommandations, la prise en charge chez l'adulte des CCA symptomatiques peut être difficile [20]. Les pratiques restent assez hétérogènes, expliquées en partie par nos connaissances encore limitées sur l'histoire naturelle ou corrigée des CCA [16]. Le rapport bénéfice/risque de la chirurgie n'a pas encore été clairement évalué, même si les séries chirurgicales ont montré en général une amélioration fonctionnelle après correction [21].

Nous ne disposons pas actuellement de score pour stratifier le risque individuel de MS, en particulier pour les CCA droites. Une même forme anatomique peut être responsable d'une MS précoce ou être parfaitement tolérée jusqu'à un âge très avancé. Chez le jeune adulte ( $\leq 30$  ans) généralement peu symptomatique, l'objectif thérapeutique est la prévention de la MS, alors que pour une population plus âgée, la correction d'une symptomatologie d'allure ischémique est la priorité.

## Le dossier – Angor sans lésion coronaire significative

L'absence fréquente d'ischémie myocardique documentée rend parfois difficile l'interprétation d'une symptomatologie, surtout si elle est atypique. Bien que des indications larges de correction soient prônées, les registres observationnels montrent que finalement assez peu de patients sont opérés. L'absence de données contrôlées, la réticence à pratiquer un geste opératoire considéré comme très technique et la morbidité chirurgicale sont des facteurs explicatifs. Il faut tenir compte du fait que les recommandations actuelles ont été élaborées en partie par des cardiologues et des chirurgiens pédiatriques, et qu'elles ne sont donc pas toujours adaptées à une population adulte. La revascularisation par pontage est déconseillée par risque d'involution du greffon artériel. Il n'est jamais possible de réaliser une réimplantation coronaire directement sur l'aorte en cas de CCA avec un trajet interartériel.

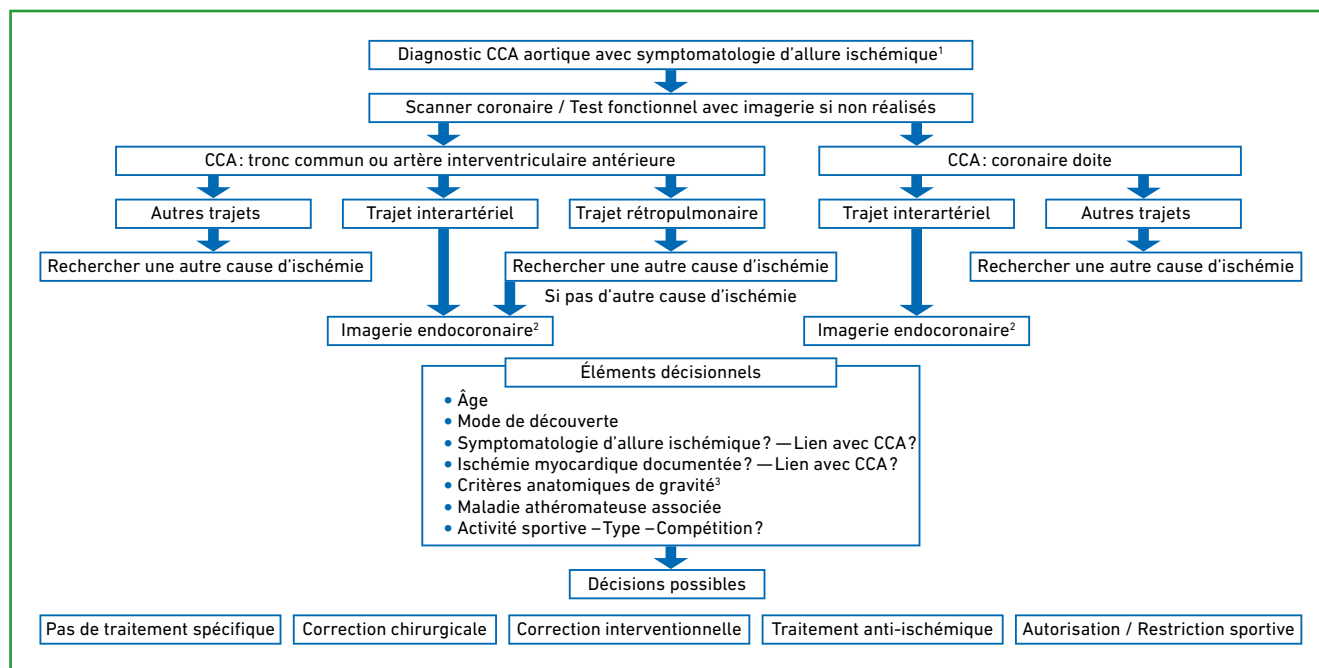
Il existe deux approches chirurgicales pour créer un nouvel ostium : soit par voie endo-aortique avec une exérèse de la

bandelette aortique intramurale (*unroofing*), soit par voie endo- et exo-aortique avec un patch d'élargissement (**fig. 8**). La première technique peut exposer à une dysfonction commissurale responsable d'une fuite aortique, la seconde à une thrombose précoce ou à une sténose cicatricielle ou un pseudo-anévrisme à distance.

Nous ne disposons pas de données contrôlées sur l'efficacité d'un traitement médical anti-ischémique. De manière empirique, un traitement bêtabloquant peut être proposé. En cas de symptomatologie d'allure ischémique, la place de l'angioplastie coronaire mérite d'être évaluée chez l'adulte > 30 ans, car un *stenting* est possible sans risque majeur périopercutur [22]. Les travaux sur cette approche interventionnelle sont encore limités. Une surveillance seule peut être une stratégie initiale acceptable selon le contexte. Une CCA symptomatique avec un trajet rétropulmonaire pose des problèmes spécifiques car la chirurgie n'est pas adaptée à ce type d'anomalie.

Le but de la chirurgie en cas de connexion pulmonaire est de rétablir 2 circuits coronaires systémiques. Selon le site de la connexion dans l'artère pulmonaire, une réimplantation dans l'aorte est généralement réalisée, associée si besoin à une plastie d'allongement. La pratique sportive intensive doit être déconseillée pour les CCA symptomatiques non corrigées.

En l'état de nos connaissances actuelles, il est préférable que la décision de corriger ou de ne pas corriger une CCA soit celle d'une équipe multidisciplinaire spécialisée. L'algorithme décisionnel actuellement utilisé au cours des réunions du groupe ANOCOR est présenté ici (**fig. 9**). Juger du lien de causalité entre la symptomatologie décrite et l'anomalie coronaire d'une part, et entre une ischémie myocardique documentée et l'anomalie coronaire d'autre part, sont deux étapes importantes lors de la discussion collégiale. Bien que non cité dans les recommandations, l'âge est un élément décisionnel important.



**Fig. 9 :** Arbre décisionnel pour une connexion coronaire anormale (CCA) au niveau aortique.

<sup>1</sup> Symptomatologie possible : angor, précordialgie, blockpnée, palpitations, lipothymie, syncope.

<sup>2</sup> Optionnelle (échographie endocoronaire plutôt que tomographie par cohérence optique).

<sup>3</sup> Critères anatomiques de gravité : ostium en fente, angle de connexion < 45°, réduction de surface > 50 %, passage intramural aortique.

## 10. Perspectives

Nos connaissances actuelles sur les CCA et les niveaux de preuve des recommandations montrent de nombreuses lacunes à combler. La prévalence à la naissance des CCA à risque serait proche de 3/1000, mais une minorité présentera une symptomatologie d'allure ischémique et une infime partie succombera d'une mort rythmique. Une découverte fortuite de l'anomalie coronaire est fréquente. En cas de symptomatologie d'allure ischémique rapportée à la CCA, une correction doit être discutée. Les résultats du traitement chirurgical chez les jeunes patients doivent être mieux connus à moyen et long terme. La place du traitement interventionnel reste à préciser pour une population plus âgée. La mise en commun, sous forme d'un registre national, des CCA à risque avec leurs particularités anatomiques, cliniques et thérapeutiques pourra nous aider dans le futur à offrir la meilleure prise en charge.

## BIBLIOGRAPHIE

1. AUBRY P, HALNA DU FRETAY X, CALVERT PA *et al.* Proximal anomalous connections of coronary arteries in adults. In: Rao PS, editor. Congenital heart disease: selected aspects. Intech 2012, <https://www.intechopen.com/books/congenital-heart-disease-selected-aspects/proximal-anomalous-connections-of-coronary-arteries-in-adults>
2. PÉREZ-POMARES JM, DE LA POMPA JL, FRANCO D *et al.* Congenital coronary arteries anomalies: a bridge from embryology to anatomy and pathophysiology—a position statement of the development, anatomy and pathology ESC Working Group. *Cardiovascular Research*, 2016; 109:204-216.
3. AUBRY P, HALNA DU FRETAY X, DEGRELL P *et al.* Sudden cardiac death and anomalous connections of the coronary arteries: what is known and what is unknown? *Ann Cardiol Angeiol*, 2017;66:309-318.
4. BASSO C, MARON B, CORRADO D *et al.* Clinical profile of congenital coronary artery anomalies with origin from the wrong aortic sinus leading to sudden death in young competitive athletes. *J Am Coll Cardiol*, 2000;35:1493-1501.
5. HOFFMAN JI. Abnormal origins of the coronary arteries from the aortic root. *Cardiol Young*, 2014;24:774-791.
6. AUBRY P, HALNA DU FRETAY X, DUPOUY P *et al.* Anomalous connections of the coronary arteries: a prospective observational cohort of 472 adults. The ANOCOR registry. *Eur Heart J*, 2015;36 (suppl 1):1138.
7. KOTTAYIL B, JAYAKUMAR K, DHARAN B *et al.* Anomalous origin of left coronary artery from pulmonary artery in older children and adults: direct aortic implantation. *Ann Thorac Surg*, 2011;91:549-554.
8. STOUT KK, DANIELS CJ, ABOULHOSN JA *et al.* 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2019; 73:1494-1563.
9. CHEEZUM MK, LIBERTHSON RR, SHAH NR *et al.* Anomalous aortic origin of a coronary artery from the inappropriate sinus of Valsalva. *J Am Coll Cardiol*, 2017; 69:1592-1608.
10. ANGELINI P, CHEONG BY, LENGE DE ROSEN VV *et al.* High-risk cardiovascular conditions in sports-related sudden death: prevalence in 5,169 schoolchildren via cardiac magnetic resonance. *Tex Heart Inst J*, 2018;45:205-213.
11. KOUTSOUKIS A, HALNA DU FRETAY X, DUPOUY P *et al.* Interobserver variability in the classification of congenital coronary abnormalities: a substudy of the anomalous connections of the coronary arteries registry. *Congenit Heart Dis*, 2017;12:726-732.
12. ANGELINI P, URIBE C. Anatomic spectrum of left coronary artery anomalies and associated mechanisms of coronary insufficiency. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2018;92:313-321.
13. BROTHERS J, CARTER C, MCBRIDE M *et al.* Anomalous left coronary artery origin from the opposite sinus of Valsalva: evidence of intermittent ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010;140:e27-e29.
14. DRIESEN BW, WARMERDAM EG, SIESWERDA GT *et al.* Anomalous coronary artery originating from the opposite sinus of Valsalva (ACAOS), fractional flow reserve- and intravascular ultrasound-guided management in adult patients. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2018;92:68-75.
15. ANGELINI P, FLAMM S. Newer concepts for imaging anomalous aortic origin of the coronary arteries in adults. *Cathet Cardiovasc Interv*, 2007;69:942-954.
16. PENALVER JM, MOSAC RS, WEITZ W *et al.* Anomalous aortic origin of coronary arteries from the opposite sinus: a critical appraisal of risk. *BMC Cardiovascular Disorders*, 2012;12:83.
17. BROTHERS JA, FROMMELT MA, JAQUISS RBD *et al.* Expert consensus guidelines: anomalous aortic origin of a coronary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2017; 153:1440-1457.
18. VAN HARE GF, ACKERMAN MJ, EVANGELISTA JA *et al.* Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: task force 4: congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 2015;66:2372-2384.
19. BORJESSON M, DELLBORG M, NIEBAUER J *et al.* Recommendations for participation in leisure time or competitive sports in athletes-patients with coronary artery disease: a position statement from the Sports Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J*, 2019;40:13-18.
20. MERY CM. Decision making in anomalous aortic origin of a coronary artery. *Congenit Heart Dis*, 2017;12:630-632.
21. PADALINO MA, FRANCHETTI N, HAZEKAMP M *et al.* Surgery for anomalous aortic origin of coronary arteries: a multicenter study from the European Congenital Heart Surgeons Association. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2019 Mar 20.
22. DEGRELL P, HALNA DU FRETAY X, DUPOUY P *et al.* Anomalous connection of the right coronary artery with interarterial course: preliminary prospective experience of stenting in a selected adult population. *J Am Coll Cardiol*, 2017;70 (Suppl. B):B139-140.

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

## Le dossier – Angor sans lésion coronaire significative

# Dissection coronaire spontanée : apport de l'imagerie endocoronaire dans le diagnostic et la prise en charge

**RÉSUMÉ :** La dissection coronaire spontanée ou SCAD (*Spontaneous Coronary Artery Dissection*) est une cause rare mais non exceptionnelle de syndrome coronarien aigu (SCA). Elle peut se compliquer de mort subite. Elle est à l'origine de 1 % de l'ensemble des SCA explorés par coronarographie mais son incidence atteint 25 à 30 % en cas de SCA "illégitime" touchant les femmes de moins de 60 ans sans facteur de risque athéromateux.

La physiopathologie est de mieux en mieux connue. La SCAD survient en cas de fragilité artérielle constitutionnelle (dysplasie fibromusculaire fréquemment associée), parfois favorisée par un stress mécanique (effort, émotion). Un hématome se forme spontanément dans les couches profondes de la média coronaire entraînant une compression extrinsèque de la lumière artérielle avec ou sans rupture intinale, pouvant se compliquer d'une occlusion.

Le diagnostic est parfois difficile, les options thérapeutiques sont délicates et le pronostic souvent redoutable.

L'imagerie endocoronaire a largement contribué à une meilleure appréhension de cette pathologie. Elle permet d'améliorer la sensibilité diagnostique, d'éviter les pièges de la revascularisation et certainement d'améliorer la survie.



**P. MOTREFF**  
Service de Cardiologie,  
CHU de CLERMONT-FERRAND.

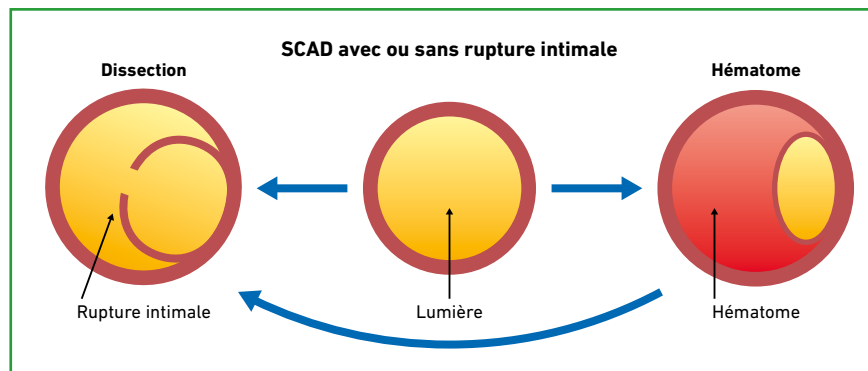
La dissection coronaire spontanée (SCAD) est une forme sévère et longtemps sous-diagnostiquée de syndrome coronarien aigu. Elle est due à la formation d'un hématome dans les couches profondes de la média. Cet hématome peut augmenter de volume, s'étendre sur un plan radial et longitudinal, entraînant une compression de la lumière artérielle. En cas de rupture intinale survient une dissection avec création d'un faux chenal. La dissection peut s'étendre aux branches collatérales, ralentir le flux intracoronaire, voire entraîner une occlusion (*fig. 1*).

Cette pathologie classée dans les MINOCA (*Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries*), que l'on pensait très rare, est aujourd'hui plus

souvent objectivée grâce à un recours quasi systématique à la coronarographie en cas de douleur thoracique avec libération de troponines et à une utilisation plus large de l'imagerie endocoronaire en cas d'ambiguïté diagnostique. Sa physiopathologie est aussi mieux connue.

Jusqu'au début des années 2000, la SCAD n'était rapportée qu'à travers des cas isolés ou de courtes séries [1], considérée à tort comme touchant essentiellement des jeunes femmes en péripartum. La prise en charge thérapeutique était empirique avec recours compassionnel à la chirurgie de pontage pour les formes les plus graves.

Les travaux récents et consensus d'experts ont permis de mieux connaître



**Fig. 1 :** Images en coupe d'une coronaire saine, d'une dissection coronaire spontanée avec rupture intinale, d'une dissection avec hématome intrapariétal comprimant la lumière sans rupture intinale.

cette maladie et d'en améliorer le pronostic. Nous savons aujourd'hui que :

- La SCAD touche essentiellement les femmes (plus de 90 %), âgées en moyenne de 50 ans, sans facteur de risque athéromateux [2-5]. Une dysplasie fibromusculaire comme terrain favorisant est retrouvée dans la littérature dans 50 à 86 % des cas [6, 7]. Elle ne survient dans le péripartum que dans 5 % des cas.
- Le diagnostic doit être évoqué en cas de douleur thoracique avec libération de troponines à fortiori si le SCA paraît illégitime.
- La confirmation du diagnostic lors de la coronarographie est simple en cas de rupture intinale mais plus difficile en cas d'hématome intrapariétal isolé [8].
- Le pronostic est lié à la localisation, à l'extension de la SCAD et au caractère occlusif de la lésion.
- La prise en charge doit être la moins invasive possible [9-12]. Un traitement conservateur se limitant à une monothérapie antiagrégante plaquettaire par aspirine et bêtabloquant est à privilégier. La cicatrisation spontanée est quasiment la règle lors des contrôles réalisés à 3 mois. En cas d'instabilité clinique et/ou hémodynamique avec occlusion coronaire proximale, une revascularisation percutanée peut être tentée,

à condition d'en connaître les pièges et les limites. La place de la chirurgie est limitée, reposant davantage sur l'assistance circulatoire dans les situations les plus dramatiques que sur un pontage en urgence dont les résultats sont aléatoires.

- L'application de ces principes thérapeutiques ainsi que le diagnostic de formes mineures explique une amélioration très significative du pronostic comme le confirme le registre français DISCO en cours de publication (373 SCAD, 91 % de femmes, 51 ans d'âge moyen et aucun décès hospitalier).

- Une fois la phase aiguë passée, le pronostic de la SCAD est généralement bon, avec toutefois un risque de récurrence de l'ordre de 5 % [7].

Ces données, désormais connues et répandues, doivent beaucoup à l'imagerie endocoronaire qui a permis ces dernières années d'améliorer le diagnostic et de transformer la prise en charge de la SCAD.

## ■ Imagerie endocoronaire

Deux techniques d'imagerie endocoronaire sont disponibles. L'IVUS (*Intravascular UltraSound*) ou échographie endocoronaire est la technique la plus ancienne. Elle permet de visualiser la lumière et la paroi du vaisseau avec une résolution de 100 microns. Elle est réa-

lisée au décours d'un examen coronarographique grâce à une sonde de 1 mm de diamètre qui progresse sur un guide d'angioplastie introduit dans la coronaire à explorer. Elle permet de visualiser un hématome intrapariétal, une dissection (vrai et faux chenaux séparés par un *flap* intimal).

L'OCT (*Optical Coherence Tomography*) ou tomographie par cohérence optique repose également sur une acquisition par retrait hélicoïdal d'une sonde qui émet une lumière proche des infrarouges, laquelle est traitée une fois réfléchie comme le sont les ultrasons en IVUS. Comparée à l'IVUS, l'OCT offre une résolution 10 fois supérieure, de l'ordre de 10 microns. Cette finesse de résolution rend le diagnostic de SCAD et le bilan lésionnel beaucoup plus précis. En contrepartie, la pénétration du signal est plus limitée en profondeur et cette imagerie impose une injection à fort débit d'une quantité de produit de contraste permettant d'obtenir transitoirement une transparence endocoronaire indispensable au recueil de l'image.

Si le défaut de pénétration du signal en OCT n'est pas préjudiciable pour l'examen d'une SCAD, l'injection de contraste à fort débit et le risque d'aggravation de la SCAD est à considérer dans ce contexte. Toutefois, nous n'avons pas déploré d'iatrogénie dans notre expérience de plus de 30 SCAD explorées en OCT.

## ■ Contributions de l'imagerie endocoronaire

### 1. Diagnostic positif

Selon l'adage qui veut que l'on ne trouve que ce que l'on cherche et que l'on ne cherche que ce que l'on connaît, l'imagerie endocoronaire a grandement participé à augmenter l'incidence du diagnostic de SCAD.

Le diagnostic de SCAD est simple en angiographie en cas de rupture intinale.

## Le dossier – Angor sans lésion coronaire significative

Il est possible de visualiser le *flap* sous la forme d'une image claire clivant la lumière en deux. Il est beaucoup plus délicat en l'absence de rupture (fig. 2). L'hématome isolé provoque une compression extrinsèque de la lumière entraînant une réduction de calibre lisse, parfois étendue, voire une occlusion coronaire. Le recours à l'imagerie endocoronaire en cas d'ambiguïté a permis d'améliorer la sensibilité diagnostique [13].

L'IVUS ou l'OCT ont une sensibilité optimale pour visualiser un hématome intrapariétal (hyposignal homogène aux bords mousses, clivant la média et comprimant la lumière) et/ou une dissection (*flap* intimal intraluminal plus ou moins

étendu), le tout au niveau d'une artère épargnée par l'athérosclérose (fig. 3).

L'expérience acquise à partir de l'imagerie de haute résolution rend le diagnostic après une simple coronarographie hautement probable dès lors que sont observés au moins 3 des 5 signes angiographiques suivants [14] :

- absence de lésion athéromateuse en dehors de l'artère touchée par la SCAD ;
- présence d'un *flap* intimal ;
- retenue de produit de contraste entre 2 injections dans la fausse lumière. Ces 2 derniers signes ne sont retrouvés qu'en cas de rupture intimale ;
- réduction lisse du diamètre luminal avec aspect de "phasme" ou de "queue

de radis". La compression par l'hématome est d'autant plus forte que l'on s'éloigne de branches collatérales expliquant la forme biconcave de la réduction de calibre laquelle rappelle la silhouette d'un phasme. La compression peut aussi entraîner une occlusion distale avec épuisement progressif de la lumière en queue de radis (fig. 4) ;

– enfin, les anomalies, contrairement à celles liées à l'athérosclérose, débutent et/ou finissent en regard d'une branche collatérale dont la naissance est un point de renfort et limite l'extension longitudinale de la SCAD.

Les connaissances issues d'un recours large à l'imagerie endocoronaire font que l'on dépiste plus souvent des formes sans rupture intimale alors que ces hématomes restaient sous-diagnostiqués. Les signes angiographiques maintenant connus permettent en pratique, dans la majorité des cas, de s'affranchir de l'IVUS ou de l'OCT, et ce d'autant plus que la présentation clinique est suspecte (MINOCA de la femme jeune).

La confirmation diagnostique est apportée par un contrôle à distance (au 3<sup>e</sup> mois), montrant une normalisation de l'angiographie.

### 2. Diagnostic différentiel

Si nous avons pu montrer qu'un SCA illégitime (femme de moins de 60 ans sans facteur de risque) sur 3 est consécutif à une SCAD, 2 sur 3 sont plus classiquement causés par l'athérothrombose.

Dans ce contexte, la coronarographie seule ne permet pas toujours de trancher. Or, la prise en charge est radicalement différente et exige un diagnostic précis. Un SCA athéromateux relèvera le plus souvent d'un *stenting* sous antiagrégation plaquettaire optimale alors qu'une SCAD impose de se limiter à la seule aspirine, en évitant tout geste interventionnel en dehors d'une situation de sauvetage.

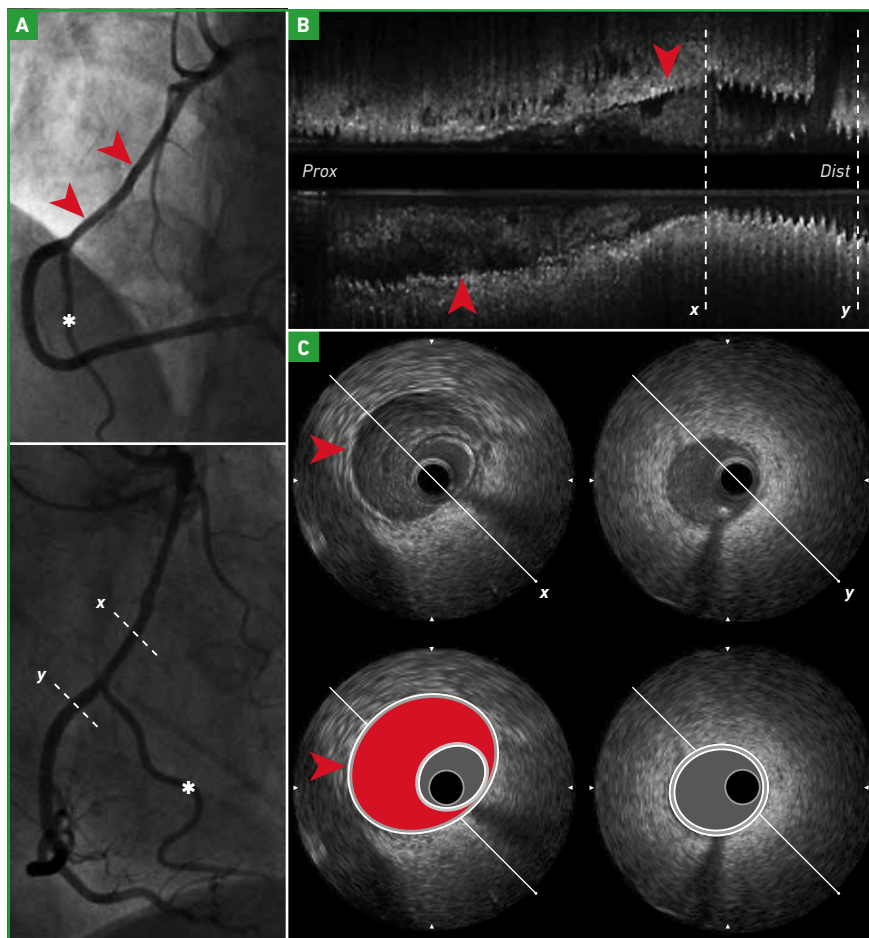
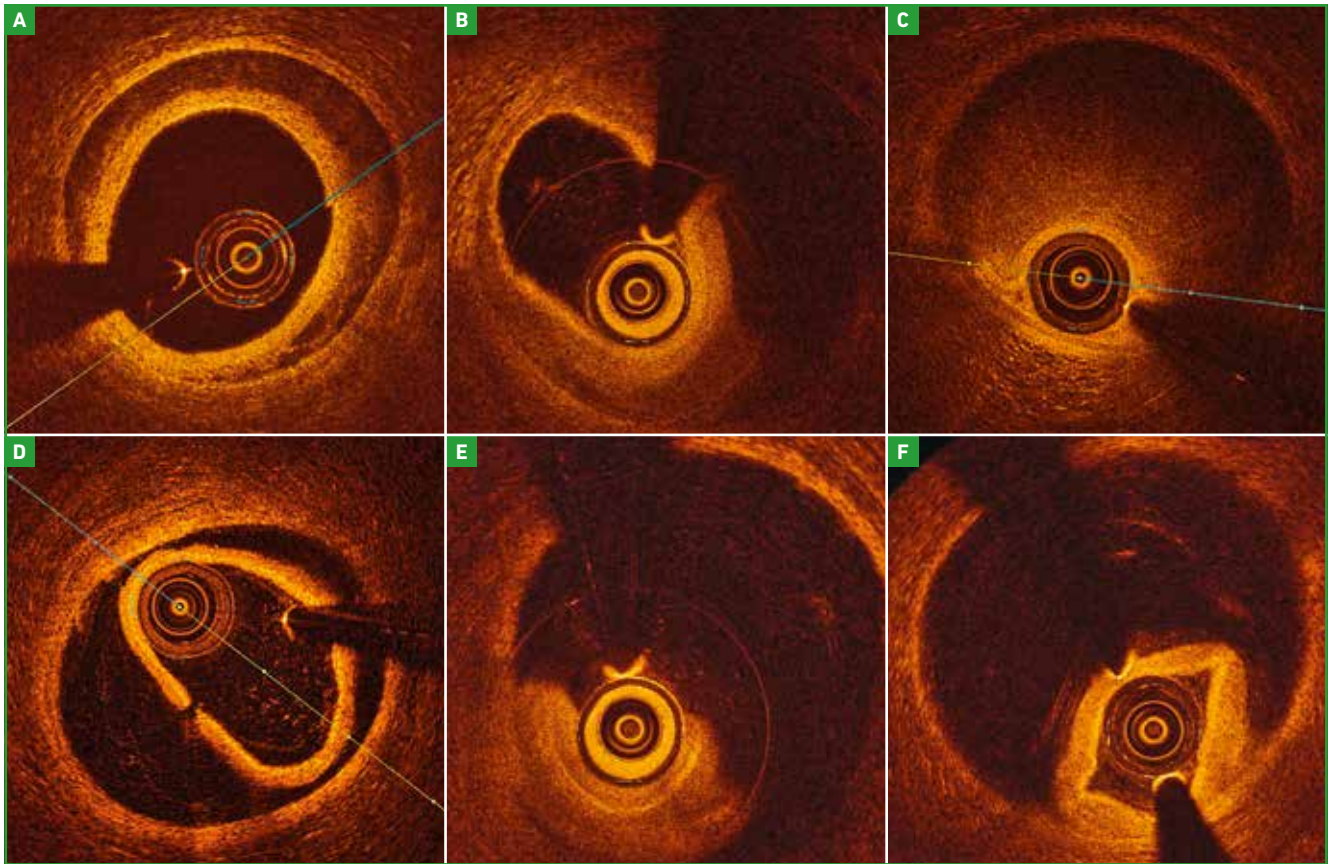
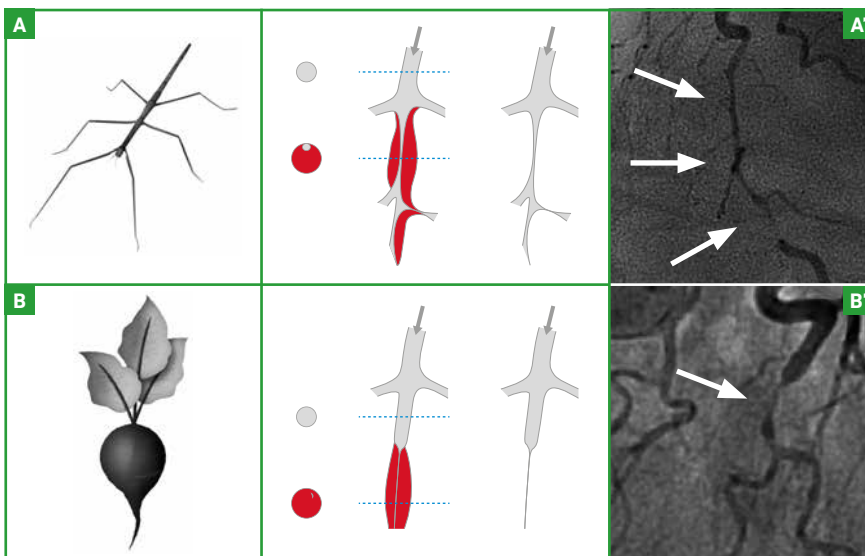


Fig. 2 : Hématome spontané intrapariétal au niveau d'une coronaire droite, étendu entre deux branches marginales (A) avec imagerie endocoronaire (IVUS) en vue longitudinale (B) et en coupes (C) révélant une compression lissale sans rupture intimale (x) en amont d'un segment sain (y).



**Fig. 3 :** Imageries OCT de différentes dissections coronaires spontanées. Trois exemples d'hématomes circonférentiels avec compressions luminales croissantes (**A, B, C**). Image de dissection avec sonde dans la vraie lumière alors que le faux chenal est circulant (**D**), sonde dans la fausse lumière (**E**), même coronaire explorée par sonde introduite sur deuxième guide cette fois-ci dans la vraie lumière (**F**).



**Fig. 4 :** Aspect angiographique de "phasma" avec compression luminale biconcave par hématome spontané d'autant plus importante que distante de collatérale (**A**) ou de "queue de radis" avec épuisement progressif du luminogramme en distalité (**B**).

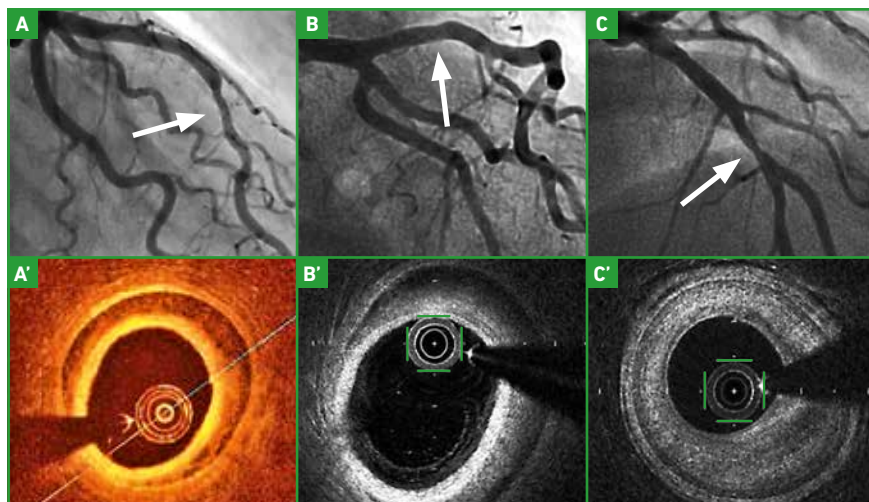
L'imagerie dans ce contexte est essentielle au diagnostic différentiel (*fig. 5*).

### 3. Outil thérapeutique

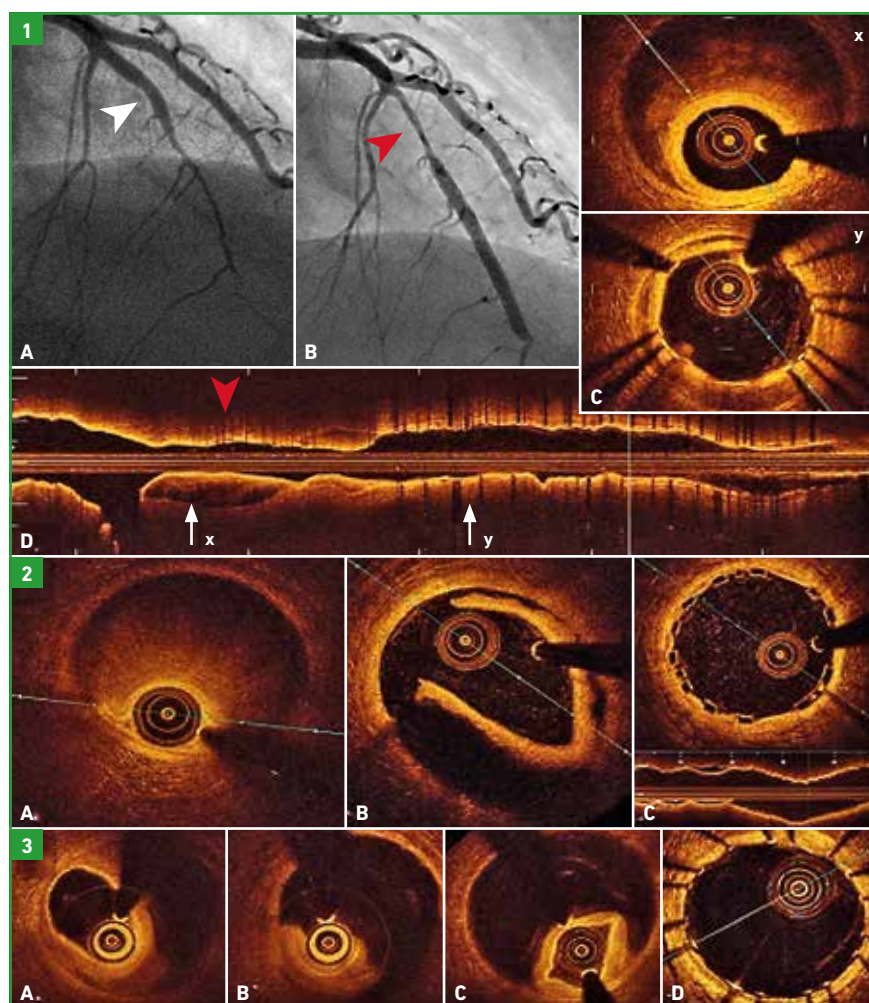
L'imagerie endocoronaire a beaucoup apporté dans la prise en charge des SCAD, que ce soit pour mieux connaître les pièges de l'angioplastie, pour guider la revascularisation de sauvetage ou pour contrôler l'évolution à distance (*fig. 6*).

Les observations en IVUS ou OCT des pièges thérapeutiques ont participé à privilégier autant que possible un traitement conservateur sans geste interventionnel [15]. On comprend mieux, grâce à l'image précise de la lumière et de la paroi coronaire, les risques représentés par la progression d'un guide ou d'un stent dans le faux chenal [16].

## Le dossier – Angor sans lésion coronaire significative



**Fig. 5 :** Contribution de l'OCT en cas d'ambiguïté angiographique face à des sténoses modérées sans retard circulatoire (tableaux cliniques de SCA sans sus-décalage du segment ST) avec aspect typique d'hémotome intramural : hyposignal circconférentiel (A, B), distinct d'une plaque athéromateuse (isosignal) avec épaissement intima-média (C).



Par ailleurs, le *stenting* d'un hémotome pariétal en l'absence d'athérome expose à une progression parfois dramatique de la compression en amont et/ou aval, une extension aux branches collatérales.

L'imagerie a permis de conceptualiser et de valider une option thérapeutique salvatrice en cas d'occlusion proximale par un hémotome compressif, qui est la fenestration au ballon coupant. Nous avons pu rapporter le premier cas de fenestration guidée par OCT puis la première série française multicentrique de 11 patientes ainsi traitées [17, 18].

Enfin, l'imagerie endocoronaire a pu être utile pour contrôler l'évolution favorable de la SCAD à distance. On observe en fonction du délai une régression, voire une disparition de l'hématome pariétal et une cicatrisation de l'intima en cas de rupture.

### En pratique

Si l'apport de l'imagerie endocoronaire a transformé les connaissances, les possibilités diagnostiques et thérapeutiques de la SCAD, elle n'est en pratique pas incontournable. En effet, nous la réservons en pratique aux doutes diagnostiques et ambiguïtés angiographiques afin de ne pas méconnaître une autre étiologie.

**Fig. 6 :** Contribution de l'OCT pour appréhender les pièges et guider la revascularisation :

1. Exemple d'extension rétrograde de l'hématome après implantation malencontreuse d'un stent (A et B). L'OCT montre l'hématome en amont du segment stenté (x), refoulé par le stent (y), que ce soit en coupes (C) ou sur vue longitudinale (D). La **flèche blanche** montre le bord proximal de la lésion, la **flèche rouge** montre le déplacement rétrograde de l'hématome après l'implantation du stent. C et D montrent une vue OCT de l'hématome intramural (x = déplacement de l'hématome, y = site d'implantation du stent).

2. Images d'une angioplastie de sauvetage d'un hémotome compressif (A) par *scoring balloon* (B) puis après implantation d'un stent biorésorbable (C).

3. Images d'une angioplastie de sauvetage d'une dissection coronaire spontanée occlusive. OCT montrant la présence du guide dans la vraie lumière (A) avec une progression distale dans la fausse lumière (B) amenant à recourir à un 2<sup>e</sup> guide (C) permettant un *stenting* dans la vraie lumière (D).

L'imagerie nous paraît indispensable pour encadrer un geste interventionnel en évitant des pièges aux conséquences dramatiques (progression du matériel dans le faux chenal, extension de l'hématome par *stenting*) et guidant une fenestration.

Le recours à l'imagerie est de moins en fréquent avec l'expérience car le traitement est le plus souvent conservateur et les contrôles à distance n'ont que peu d'intérêt clinique et d'impact sur la prise en charge.

## BIBLIOGRAPHIE

- MOTREFF P, SOUTEYRAND G, DAUPHIN C *et al.* Management of spontaneous coronary artery dissection: review of the literature and discussion based on a series of 12 young women with acute coronary syndrome. *Cardiology*, 2010;115:10-18.
- GIACOPPO D, CAPODANNO D, DANGAS G *et al.* Spontaneous coronary artery dissection. *Int J Cardiol*, 2014; 175:8-20.
- HAYES SN, KIM ESH, SAW J *et al.*; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Genomic and Precision Medicine; and Stroke Council. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Current State of the Science: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 2018;137:e523-e557.
- SAW J, MANCINI GBJ, HUMPHRIES KH. Contemporary Review on Spontaneous Coronary Artery Dissection. *J Am Coll Cardiol*, 2016;68:297-312.
- ADLAM D, ALFONSO F, MAAS A *et al.*; Writing Committee. European Society of Cardiology, acute cardiovascular care association, SCAD study group: a position paper on spontaneous coronary artery dissection. *Eur Heart J*, 2018;39:3353-3368.
- SAW J, RICCI D, STAROVOYTOV A *et al.* Spontaneous coronary artery dissection: prevalence of predisposing conditions including fibromuscular dysplasia in a tertiary center cohort. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013;6:44-52.
- SAW J, HUMPHRIES K, AYMONG E *et al.* Spontaneous Coronary Artery Dissection: Clinical Outcomes and Risk of Recurrence. *J Am Coll Cardiol*, 2017;70:1148-1158.
- SAW J, MANCINI GB, HUMPHRIES K *et al.* Angiographic appearance of spontaneous coronary artery dissection with intramural hematoma proven on intracoronary imaging. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2016;87:E54-61.
- ALFONSO F, PAULO M, LENNIE V *et al.* Spontaneous coronary artery dissection: long-term follow-up of a large series of patients prospectively managed with a "conservative" therapeutic strategy. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012;5:1062-1070.
- SHAMLOO BK, CHINTALA RS, NASUR A *et al.* Spontaneous coronary artery dissection: aggressive vs. conservative therapy. *J Invasive Cardiol*, 2010;22:222-228.
- TWEET MS, HAYES SN, PITTA SR *et al.* Clinical features, management, and prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Circulation*, 2012;126:579-588.
- HASSAN S, PRAKASH R, STAROVOYTOV A *et al.* Natural History of Spontaneous Coronary Artery Dissection With Spontaneous Angiographic Healing. *JACC Cardiovasc Interv*, 2019;12:518-527.
- ALFONSO F, PAULO M, GONZALO N *et al.* Diagnosis of spontaneous coronary artery dissection by optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol*, 2012;59:1073-1079.
- MOTREFF P, MALCLES G, COMBARET N *et al.* How and when to suspect spontaneous coronary artery dissection: Novel insights from a single-centre series on prevalence and angiographic appearance. *EuroIntervention*, 2017;12:e2236-e2243.
- GILHOFER TS, SAW J. Spontaneous coronary artery dissection: a review of complications and management strategies. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2019;17:275-291.
- COMBARET N, SOUTEYRAND G, AMONCHOT A *et al.* Contribution of guidance by optical coherence tomography (OCT) in rescue management of spontaneous coronary artery dissection. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2013;14:714.
- MOTREFF P, BARBER-CHAMOUX N, COMBARET N *et al.* Coronary artery fenestration guided by optical coherence tomography before stenting: new interventional option in rescue management of compressive spontaneous intramural hematoma. *Circ Cardiovasc Interv*, 2015;8:e002266.
- MOTREFF P, RONCHARD T, SANGUINETI F *et al.* Coronary Artery Fenestration: A Promising Technique for Rescue Management of Spontaneous Intramural Hematoma With Luminal Compression. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018;11:1905-1907.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : consulting pour Abbott Vascular et Terumo Medical.

## I Revues générales

# Dépister précocement la toxicité cardiaque des anthracyclines

**RÉSUMÉ :** Les anthracyclines sont des molécules fréquemment utilisées par les oncologues. À long terme, elles exposent le cœur à un risque d'insuffisance cardiaque, ce risque étant étroitement lié à la dose cumulée reçue par le patient.

On assiste de nos jours à une augmentation de l'incidence des cancers et, parallèlement, à une amélioration de leur pronostic (en raison des progrès constants de l'oncologie). Les cardiologues vont donc être de plus en plus sollicités pour prendre en charge des patients en rémission de leur cancer mais qui vont développer des complications cardiaques liées aux anthracyclines. Dans ce contexte, il paraît intéressant de développer des outils de dépistage précoce de cette toxicité. Parmi les outils proposés, la troponine I et la mesure de la déformation longitudinale globale en échocardiographie semblent être les paramètres les plus séduisants.



**C. CHARBONNEL**

Service de Cardiologie, Hôpital de Versailles,  
LE CHESNAY.

Les anthracyclines sont des chimiothérapies efficaces dans certains types de cancer comme le cancer du sein, les lymphomes et les leucémies aiguës (LA). S'il existe différents types de toxicité cardiaque des anthracyclines (aiguë, subaiguë et chronique), cet article n'abordera que la toxicité chronique.

La principale traduction de cette toxicité est l'apparition d'une dysfonction systolique du ventricule gauche qui peut évoluer vers une insuffisance cardiaque clinique dont le pronostic est très mauvais [1]. Le risque de développer une altération de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) après un traitement par anthracyclines a récemment été évalué à 9 % [2]. Cette altération apparaît généralement dans l'année suivant la chimiothérapie mais peut également survenir très à distance, justifiant un suivi prolongé des patients ayant reçu des anthracyclines.

L'association d'une incidence de cancer en augmentation et d'un pronostic

oncologique en amélioration explique que les cardiologues vont être de plus en plus confrontés à des "survivants" de cancer qui vont développer une toxicité cardiaque des chimiothérapies. Dans ce contexte, bénéficier d'outils fiables de dépistage est primordial.

### ■ Physiopathologie [3]

Les anthracyclines (doxorubicine, épirubicine, daunorubicine, par exemple) sont des "agents intercalants". Cela signifie que la molécule agit sur la cellule cancéreuse en s'immisçant entre les paires de bases de l'ADN, interférant ainsi avec sa réplication. Elles inhibent la topoisomérase 2, enzyme clivante capitale dans la recombinaison de l'ADN. À terme, le noyau se charge en ADN de "mauvaise qualité" emmenant la cellule vers la voie de l'apoptose.

On observe également, sous anthracyclines, un dysfonctionnement mitochondrial aboutissant à la production

de radicaux libres, toxiques pour la cellule. Au niveau cardiaque, le mécanisme semble essentiellement médié par l'inhibition de la topoisomérase 2 $\beta$ .

## Facteurs de risque de toxicité cardiaque

Il est démontré que certains facteurs tels qu'un âge > 65 ans ou < 18 ans, le sexe féminin, une radiothérapie thoracique, une cardiopathie préexistante (hypertensive, diabétique, valvulaire, ischémique...), l'association à d'autres chimiothérapies potentiellement toxiques (trastuzumab notamment) et l'insuffisance rénale augmentent le risque de développer une toxicité.

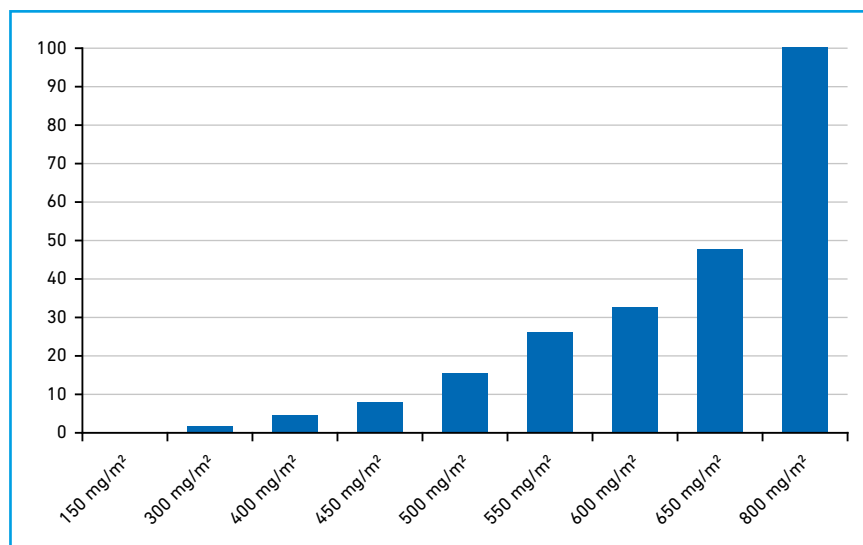
La dose cumulée d'anthracyclines est également un facteur majeur (**fig. 1**). Une bonne connaissance de ces facteurs permettra de personnaliser le suivi des patients les plus à risque.

## Définition de la toxicité cardiaque des anthracyclines

Le spectre d'atteinte cardiaque peut aller de l'altération asymptomatique de la fonction systolique du ventricule gauche jusqu'à l'insuffisance cardiaque clinique. La définition de la cardiotoxicité peut donc être, selon les études :

- clinique (apparition de signes d'insuffisance cardiaque). À titre d'exemple, cela représente un éventail allant de 5 % après une dose cumulée de 400 mg/m<sup>2</sup> à 48 % après 700 mg/m<sup>2</sup> [4]. À noter que l'apparition d'une insuffisance cardiaque clinique est exceptionnelle en dessous de 200 mg/m<sup>2</sup> ;
- subclinique (généralement une altération de la FEVG évaluée en échocardiographie, en IRM ou en scintigraphie).

La toxicité clinique étant assez rare, c'est souvent une altération de la FEVG qui, dans les études, est prise comme critère définissant une cardiotoxicité. Retenons qu'une baisse de plus de 10 % de la FEVG



**Fig. 1 :** Incidence (en %) de la toxicité cardiaque des anthracyclines en fonction de la dose cumulée administrée (d'après [4]).

sous une valeur absolue de FEVG < 53 % est la définition la plus communément admise [5].

## Outils de dépistage

### 1. Biomarqueurs

#### >>> Les peptides natriurétiques (BNP et NT-ProBNP)

Il existe dans la littérature plus d'une trentaine d'études s'intéressant à la valeur prédictive du BNP ou du NT-ProBNP [6]. Ces études donnent des résultats contradictoires. Retenons que la majorité des études ne retrouve pas de corrélation entre le niveau de BNP ou NT-ProBNP, d'une part, et le développement d'une cardiotoxicité, d'autre part [7, 8]. Ces résultats rendent difficile l'utilisation en routine des peptides natriurétiques [5, 9].

#### >>> Les troponines

Là encore, la littérature comprend plus d'une trentaine d'études [6]. Si les résultats de ces études tendent à montrer que la troponine possède une capacité de

prédiction plus robuste que les peptides natriurétiques, la grande hétérogénéité des études sur le type de troponine (T ou I, ultrasensible ou non), le seuil utilisé, le *timing* de dosage (avant chaque cycle de chimiothérapie, après chaque cycle, un seul ou plusieurs dosages...) ne permet pas de définir un schéma d'utilisation clair pour le clinicien. Retenons qu'une élévation de la troponine (de préférence la troponine I qui recueille le plus haut niveau de preuve) en cours de chimiothérapie sélectionne probablement une population de patients plus à risque de développer une cardiotoxicité. Il existe certainement une place pour la troponine dans une approche multiparamétrique incluant les paramètres échocardiographiques [5].

#### >>> Les autres biomarqueurs

Il s'agit essentiellement de marqueurs d'inflammation (CRP, usCRP, IL6), de stress oxydatif (myéloperoxydase) ou d'insuffisance cardiaque (STS2, galec-tine-3) et de facteurs de croissance (*growth differentiation factor* [GDF]-15, *placenta growth factor* [PGF]). Ces biomarqueurs sont encore à considérer

## Revue générale

comme des voies de recherche et non comme des outils que le clinicien pourrait utiliser en routine.

### 2. Les paramètres échocardiographiques

L'étude des paramètres de fonction diastolique du ventricule gauche, des vitesses en Doppler tissulaire et de la réserve contractile en échographie de stress s'est révélée décevante et n'est pas recommandée en routine.

#### >>> La déformation longitudinale globale

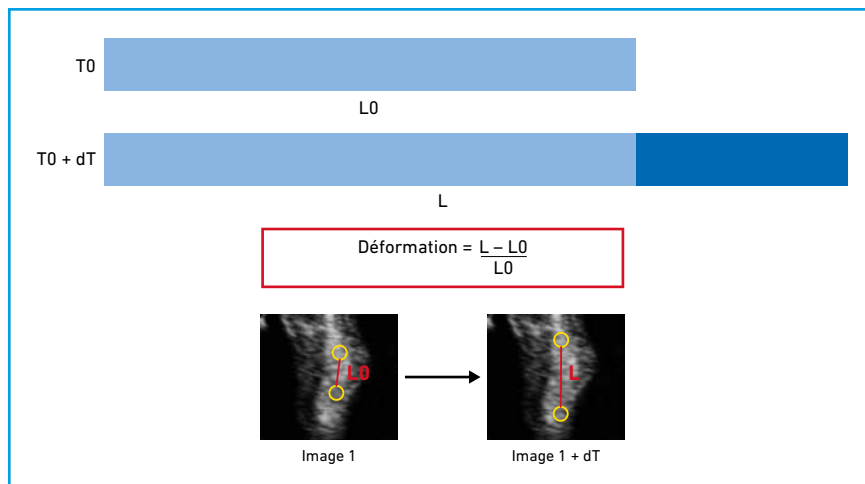
##### ● La théorie

Depuis quelques années, la mesure de la déformation longitudinale globale (DLG) par *speckle tracking* (que l'on pourrait traduire par "suivi des pixels") s'est imposée comme un paramètre simple et reproductible d'évaluation fine de la fonction systolique du ventricule gauche. Cette technique est basée sur le fait que chaque pixel de l'image a un niveau de gris spécifique qui le distingue des autres pixels. Ainsi, la machine est capable de suivre le déplacement de chaque pixel dans le temps.

Prenons l'exemple de 2 pixels myocardiques espacés d'une distance  $L_0$  à un temps  $T_0$ . Après quelques millisecondes ( $dT$ ), ces mêmes pixels seront espacés d'une nouvelle distance  $L$ . Par définition, la déformation est une valeur sans dimension exprimée en pourcentage et représentant la différence entre  $L$  et  $L_0$  normalisée par rapport à la longueur initiale  $L_0$ . La déformation peut donc s'écrire  $L-L_0/L_0$  (fig. 2). À l'échelle du myocarde, la DLG représente une intégration de l'ensemble des déformations observées au cours du cycle cardiaque dans la direction longitudinale.

##### ● La pratique

Concrètement, cette technique est basée sur l'acquisition en fenêtre apicale de

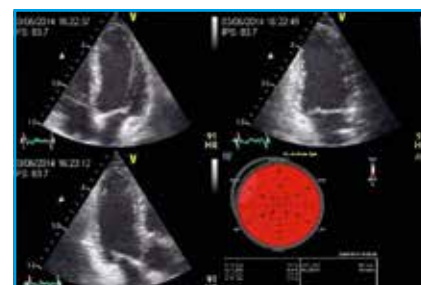


**Fig. 2 :** Schématisation du calcul de la déformation. Soit une longueur  $L_0$  au temps  $T_0$  et une nouvelle longueur  $L$  quelques millisecondes plus tard ( $dT$ ), la déformation est la différence entre  $L$  et  $L_0$  normalisée par rapport à  $L_0$  et exprimée en % (négative en cas de raccourcissement et positive en cas d'allongement).

boucles en 4, 2 et 3 cavités (fig. 3). Une grande précaution doit être apportée afin d'obtenir des boucles à haute cadence image avec un myocarde bien visible et un apex bien dégagé. La prise de la pression artérielle est aussi importante, la DLG étant dépendante de la charge. Une fois les boucles enregistrées, on délimite le myocarde à l'aide de marqueurs et la machine va se charger de suivre dans le temps chaque pixel de ce myocarde. Ce *tracking* doit être vérifié par l'opérateur et, au besoin, corrigé. Lorsque l'échogénicité est insuffisante, il faut parfois renoncer à obtenir une valeur de DLG. Enfin, même si un effort a été fait par les différents constructeurs pour "standardiser" la méthode de mesure de la DLG, il est recommandé de suivre les patients sur une même machine afin d'obtenir des valeurs comparables d'un examen à un autre.

Le lecteur retiendra schématiquement une valeur normale de DLG de  $-20\% \pm 2\%$ .

Les articles ayant étudié la DLG comme paramètre prédictif de développer une cardiotoxicité sont résumés dans le **tableau I**. Ils aboutissent tous à la conclusion que la DLG a un pouvoir prédictif dans la détection de la cardiotoxicité.



**Fig. 3 :** Acquisition en fenêtre apicale de boucles en 4 (en haut à gauche), 2 (en haut à droite) et 3 cavités (en bas à gauche) et représentation des déformations longitudinales régionales en œil-de-bœuf (en bas à droite).

##### ● La valeur de DLG avant traitement est-elle intéressante ?

Oui, plusieurs études [10, 11] tendent à montrer qu'une baisse de DLG avant traitement semble être associée à un risque plus important de développer une cardiotoxicité. Cette valeur est donc importante à prendre en considération.

##### ● Quelle valeur de DLG permet de dépister une cardiotoxicité ?

Il est difficile d'avoir une réponse claire à cette question. Il y a en effet deux manières d'interpréter la DLG dans le suivi d'un patient sous chimiothérapie. Une cardiotoxicité peut être prédite soit par une valeur absolue de DLG prise à un moment

| Études                              | N  | Type de cancer                               | Chimiothérapie                | Radiothérapie | Taux de cardio-toxicité | Timing de réalisation de la DLG                     | Valeur seuil choisie | Sensibilité | Spécificité |
|-------------------------------------|----|----------------------------------------------|-------------------------------|---------------|-------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------|-------------|-------------|
| <b>Valeur absolue de DLG</b>        |    |                                              |                               |               |                         |                                                     |                      |             |             |
| Sawaya <i>et al.</i> [12]           | 81 | Sein                                         | Anthracyclines<br>Trastuzumab | 60 %          | 32 %                    | 3 mois                                              | > -19 %              | 74 %        | 73 %        |
| Negishi <i>et al.</i> [13]          | 81 | Sein                                         | Anthracyclines<br>Trastuzumab | 62 %          | 30 %                    | 6 mois                                              | > -20,5 %            | 96 %        | 66 %        |
| De Almeida Gripp <i>et al.</i> [14] | 49 | Sein                                         | Anthracyclines<br>Trastuzumab | 53 %          | 10 %                    | 3 mois                                              | > -16,6 %            | 80 %        | 95 %        |
| El-Sherbeny <i>et al.</i> [15]      | 61 | Sein                                         | Anthracyclines<br>Trastuzumab | 90 %          | 29,5 %                  | 3 mois                                              | > -18 %              | 92,5 %      | 83 %        |
| Charbonnel <i>et al.</i> [11]       | 86 | Lymphome et<br>leucémie aiguë<br>(LA)        | Anthracyclines                | 15 %          | 7 %                     | Après 150 mg/m <sup>2</sup><br>d'anthracyclines     | > -17,45 %           | 67 %        | 97 %        |
| Arciniegas Calle <i>et al.</i> [16] | 66 | Sein                                         | Anthracyclines<br>Trastuzumab | 76 %          | 20 %                    | Après le 1 <sup>er</sup> cycle<br>de chimiothérapie | > -14,06 %           | 91 %        | 83 %        |
| <b>Réduction relative de DLG</b>    |    |                                              |                               |               |                         |                                                     |                      |             |             |
| Fallah-Rad <i>et al.</i> [17]       | 42 | Sein                                         | Anthracyclines<br>Trastuzumab | 97 %          | 24 %                    | 3 mois                                              | ≥ 10,1 %             | 79 %        | 82 %        |
| Negishi <i>et al.</i> [13]          | 81 | Sein                                         | Anthracyclines<br>Trastuzumab | 62 %          | 30 %                    | 6 mois                                              | ≥ 11 %               | 65 %        | 94 %        |
| Sawaya <i>et al.</i> [18]           | 43 | Sein                                         | Anthracyclines<br>Trastuzumab | 12 %          | 21 %                    | 3 mois                                              | > 10 %               | 78 %        | 79 %        |
| Baratta <i>et al.</i> [19]          | 36 | Sein et<br>lymphome                          | Anthracyclines<br>Trastuzumab | 0 %           | 19,4 %                  | 3 mois                                              | ≥ 15 %               | 86 %        | 86 %        |
| Mornos <i>et al.</i> [20]           | 74 | Sein et<br>ostéosarcome<br>Lymphome<br>et LA | Anthracyclines                | 0 %           | 13 %                    | 6 semaines                                          | ≥ 13,1 %             | 79 %        | 73 %        |
| Kang <i>et al.</i> [21]             | 75 | Lymphome                                     | Anthracyclines                | 0 %           | 18,7 %                  | Après le 3 <sup>e</sup> cycle<br>de chimiothérapie  | > 15,9 %             | 86 %        | 75 %        |
| Florescu <i>et al.</i> [22]         | 40 | Sein                                         | Anthracyclines                | 0 %           | 35 %                    | Après le 3 <sup>e</sup> cycle<br>de chimiothérapie  | > 9 %                | 84 %        | 80 %        |
| De Almeida Gripp <i>et al.</i> [14] | 49 | Sein                                         | Anthracyclines<br>Trastuzumab | 53 %          | 10 %                    | 3 mois                                              | > 14 %               | 100 %       | 93 %        |

**Tableau I :** Synthèse des études sur l'apport de la DLG dans la prédiction de la toxicité cardiaque des anthracyclines.

donné dans le suivi, soit par une baisse relative de la DLG entre un examen donné et celui réalisé avant chimiothérapie.

Les recommandations [5] ont tranché pour une baisse relative de DLG par rapport à la DLG mesurée avant chimiothérapie. Une baisse de plus de 15 % est associée à un risque significatif de développer une toxicité cardiaque (**fig. 4**).

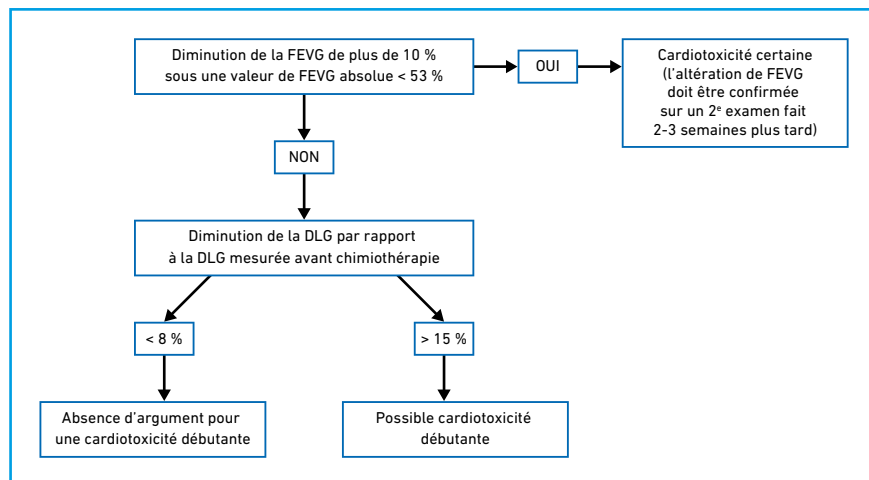
#### ● **Quel est le bon rythme de surveillance échographique ?**

Les recommandations [5] sont en faveur de la réalisation d'une échographie avant traitement et d'une seconde en fin de traitement tant que la dose cumulée d'anthracyclines n'a pas dépassé 240 mg/m<sup>2</sup>. En revanche, dès que le patient reçoit plus de 240 mg/m<sup>2</sup>, les experts recom-

mandent de réaliser une échographie avant chaque cycle suivant.

Dans un travail monocentrique mené dans notre hôpital sur 86 patients [11], nous avons pu montrer qu'il pourrait être intéressant de réaliser la première échographie de suivi plus tôt, c'est-à-dire après une dose cumulée de 150 mg/m<sup>2</sup>. Ainsi, une valeur de DLG > -17,45 %

## Revue générale



**Fig. 4 :** Algorithme diagnostique dans le suivi échographique des patients traités par anthracyclines (d'après [5]).  
DLG : déformation longitudinale globale ; FEVG fraction d'éjection du ventricule gauche.

prédit avec une bonne spécificité (97 %) le développement futur d'une cardiotoxicité (**tableau I**). Ces résultats restent néanmoins à confirmer dans une étude multicentrique de plus grande ampleur.

### 3. IRM cardiaque : apport du T1-mapping

Il existe plusieurs travaux récents sur l'intérêt du T1-mapping (cartographie précise de la relaxation longitudinale du myocarde) dans le dépistage précoce de la toxicité cardiaque. Muehlberg *et al.* [23] ont réalisé des IRM cardiaques chez 30 patients atteints de sarcome et recevant des anthracyclines. Le T1 natif du myocarde (c'est-à-dire la valeur T1 du myocarde avant injection de gadolinium) obtenu 48 heures après le début de la chimiothérapie semble être en mesure de prédire l'évolution vers une cardiotoxicité. Ces résultats sont encore à confirmer.

### Pourquoi dépister précocement les patients ?

Il existe dans la littérature des arguments pour penser qu'une introduction précoce des traitements classiques de l'insuffisance cardiaque ( $\beta$ -bloquants et/

ou inhibiteurs de l'enzyme de conversion [IEC]) permettrait de stopper le développement de la cardiotoxicité. Ainsi Cardinale *et al.* [24] ont pu montrer chez 201 patients atteints de cardiotoxicité (définie par une altération de la FEVG  $\leq 45$  %) que plus le traitement cardioprotecteur (énalapril  $\pm$  carvedilol) était débuté tôt (idéalement dans les 4 mois suivant le diagnostic de cardiotoxicité), plus les patients avaient de chances d'être répondeurs (c'est-à-dire d'augmenter leur FEVG au-dessus de 50 %). Les répondeurs étaient également les patients qui avaient le moins de complications cardiovasculaires dans le suivi.

Un essai multicentrique est actuellement en cours et teste l'intérêt d'un traitement cardioprotecteur guidé par une altération de la DLG. Cette étude prévoit de randomiser 320 patients à haut risque de cardiotoxicité en une stratégie de surveillance de la DLG et de la FEVG et une stratégie conventionnelle de surveillance de la FEVG uniquement. Les patients développant une altération significative de la DLG entre 2 examens (chute de plus de 12 % de la DLG) recevront un traitement cardioprotecteur. Si les résultats sur les premiers patients ont été publiés en milieu d'année 2018 [25], les conclusions définitives de l'étude ne sont pas encore publiées.

## BIBLIOGRAPHIE

1. FELKER GM, THOMPSON RE, HARE JM *et al.* Underlying Causes and Long-Term Survival in Patients with Initially Unexplained Cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 2000;342:1077-1084.
2. CARDINALE D, COLOMBO A, BACCHIANI G *et al.* Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*, 2015; 131:1981-1988.
3. HENRIKSEN PA. Anthracycline cardiotoxicity. *Heart*, 2018;104:971-977.
4. SWAIN SM, WHALEY FS, EWER MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*, 2003;97:2869-2879.
5. PLANA JC, GALDERISI M, BARAC A *et al.* Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 2014;27:911-939.
6. TIAN S, HIRSHFIELD KM, JABBOUR SK *et al.* Serum biomarkers for the detection of cardiac toxicity after chemotherapy and radiation therapy in breast cancer patients. *Front Oncol*, 2014;4:277.
7. DAUGAARD G, LASSEN U, BIE P *et al.* Natriuretic peptides in the monitoring of anthracycline induced reduction in left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail*, 2005; 7:87-93.
8. KY B, PUTT M, SAWAYA H *et al.* Early Increases in Multiple Biomarkers Predict Subsequent Cardiotoxicity in Patients With Breast Cancer Treated With Doxorubicin, Taxanes, and Trastuzumab. *J Am Coll Cardiol*, 2014;63:809-816.
9. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2016;37:2768-2801.
10. MOUSAVI N, TAN TC, ALI M *et al.* Echocardiographic parameters of left ventricular size and function as predictors of symptomatic heart failure in patients with a left ventricular ejection fraction of 50 – 59% treated with anthracyclines. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015;16:977-984.
11. CHARBONNEL C, CONVERS-DOMART R, RIGAudeau S *et al.* Assessment of global longitudinal strain at low-dose anthracycline-based chemotherapy, for

the prediction of subsequent cardiotoxicity. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2017;18:392-401.

12. SAWAYA H, SEBAG IA, PLANA JC *et al.* Assessment of Echocardiography and Biomarkers for the Extended Prediction of Cardiotoxicity in Patients Treated With Anthracyclines, Taxanes, and Trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2012;5:596-603.
13. NEGISHI K, NEGISHI T, HARE JL *et al.* Independent and Incremental Value of Deformation Indices for Prediction of Trastuzumab-Induced Cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr*, 2013;26:493-498.
14. DE ALMEIDA GRIPP E, ESCUDINI DE OLIVEIRA G, FEIJÓ LA *et al.* Global Longitudinal Strain Accuracy for Cardiotoxicity Prediction in a Cohort of Breast Cancer Patients During Anthracycline and/or Trastuzumab Treatment. *Arq Bras Cardiol*, 2018;110:140-150.
15. EL-SHERBENY WS, SABRY NM, SHARBAY RM. Prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *J Echocardiogr*, 2019;17:76-83.
16. ARCINIEGAS CALLE MC, SANDHU NP, XIA H *et al.* Two-dimensional speckle tracking echocardiography predicts early sub-clinical cardiotoxicity associated with anthracycline-trastuzumab chemotherapy in patients with breast cancer. *BMC Cancer*, 2018;18:1037.
17. FALLAH-RAD N, WALKER JR, WASSEF A *et al.* The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57:2263-2270.
18. SAWAYA H, SEBAG IA, PLANA JC *et al.* Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol*, 2011;107:1375-1380.
19. BARATTA S, DAMIANO MA, MARCHESI ML *et al.* Serum markers, conventional doppler echocardiography and two-dimensional systolic strain in the

diagnosis of chemotherapy-induced myocardial toxicity. *Argent J Cardiol*, 2013;81:133-138.

20. MORNOS C, PETRESCU L. Early detection of anthracycline-mediated cardiotoxicity: the value of considering both global longitudinal left ventricular strain and twist. *Can J Physiol Pharmacol*, 2013; 91:601-607.
21. KANG Y, XU X, CHENG L *et al.* Two-dimensional speckle tracking echocardiography combined with high-sensitive cardiac troponin T in early detection and prediction of cardiotoxicity during epirubicin-based chemotherapy. *Eur J Heart Fail*, 2014;16:300-308.
22. FLORESCU M, MAGDA LS, ENESCU OA *et al.* Early detection of epirubicin-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer. *J Am Soc Echocardiogr*, 2014;27:83-92.
23. MUEHLBERG F, FUNK S, ZANGE L *et al.* Native myocardial T1 time can predict

## POINTS FORTS

- Une détection précoce de la toxicité cardiaque des anthracyclines est possible.
- La mesure de la DLG semble être le paramètre le plus robuste et reproductible.
- Une valeur basale de DLG basse avant chimiothérapie doit alerter le clinicien sur un risque accru de développement d'une toxicité cardiaque.
- Une baisse de plus de 15 % de la DLG par rapport à cette même DLG mesurée avant chimiothérapie identifie les patients très à risque de développer une toxicité cardiaque.
- Une stratégie combinée de dépistage associant un biomarqueur et un paramètre échocardiographique peut se concevoir avec une préférence pour la troponine I et la DLG.
- L'introduction d'un traitement cardioprotecteur ( $\beta$ -bloquant et/ou IEC) guidé par une baisse de DLG est en cours d'évaluation.

development of subsequent anthracycline-induced cardiomyopathy. *ESC Heart Fail*, 2018;5:620-629.

24. CARDINALE D, COLOMBO A, LAMANTIA G *et al.* Anthracycline-induced cardiomyopathy. Clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2010;55:213-220.
25. NEGISHI T, THAVENDIRANATHAN P, NEGISHI K *et al.* Rationale and Design of the Strain Surveillance of Chemotherapy for Improving Cardiovascular Outcomes: The SUCCOUR Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018;11:1098-1105.

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

## I Revues générales

# Comment évaluer un auricule gauche en échographie cardiaque ? Anatomie et fonction

**RÉSUMÉ :** L'évaluation de l'auricule gauche (AG) en échographie, et plus spécifiquement en échocardiographie transœsophagienne (ETO), est essentielle, non seulement avant une cardioversion électrique ou une ablation des tachycardies supraventriculaires, mais aussi avant les procédures interventionnelles mitrales et la fermeture percutanée de l'AG. L'analyse doit être rigoureuse et systématique, d'abord morphologique (forme, nombre de lobes, dimensions) dans différentes incidences (0°, 45°, 90°, 135°), ensuite fonctionnelle (Doppler pulsé), et avec une recherche de contraste spontané et de thrombus. L'analyse en ETO 2D et plus récemment en ETO 3D permet cette analyse précise de l'AG, et joue un rôle primordial dans le guidage de la fermeture percutanée de l'AG, de la ponction transseptale jusqu'au contrôle final de la prothèse larguée.



**C. CHONG-NGUYEN, G. DUCROCQ,  
J.-M. JULIARD, J. ABTAN, P. AUBRY,  
E. BROCHET**  
Service de Cardiologie, Hôpital Bichat, PARIS.

La fibrillation auriculaire (FA) survient chez 0,4 % à 1 % de la population générale. Les accidents emboliques dans la FA sont en général expliqués par la présence de thrombi dans l'auricule gauche (AG) [1]. L'évaluation de l'AG chez les patients présentant une FA permet de déterminer le risque cardioembolique, notamment avant les cardioversions ou les ablations.

### ■ Anatomie de l'auricule gauche

L'AG est un appendice de l'oreillette gauche qui s'abouche en regard de la veine pulmonaire supérieure gauche dont elle est séparée par l'éperon de Wolff. L'AG est composé en distalité de trabéculations formées et de muscles pectinés. La paroi entre les trabéculations est très fine. Il existe des variations considérables dans la taille, la morphologie et les relations avec les structures cardiaques et extracardiaques adjacentes. L'AG s'étend

à partir des parois antérieure et latérale de l'oreillette gauche. Son extrémité a généralement une direction antéro-supérieure, chevauchant le tronc de l'artère pulmonaire ou la chambre de chasse du ventricule droit puis le tronc commun ou l'artère circonflexe. L'ostium est souvent ovalaire mais peut également avoir d'autres formes : ronde, triangulaire ou en goutte d'eau [2]. L'AG présente une structure tubulaire souvent polylobée : 2 lobes dans 54 %, 3 lobes dans 23 %, 1 lobe dans 20 % et 4 lobes dans 3 % des cas [3]. Plus le nombre de lobes est élevé, plus le risque de formation de thrombi augmente et ce, indépendamment du risque thromboembolique clinique ou de la stase.

Différentes formes de l'auricule gauche ont été décrites initialement en IRM cardiaque mais cette classification est également utilisée en ETO (*fig. 1*) [4] :  
– la forme la plus commune est la forme en **aile de poulet** (*chicken wing*) (48 %),

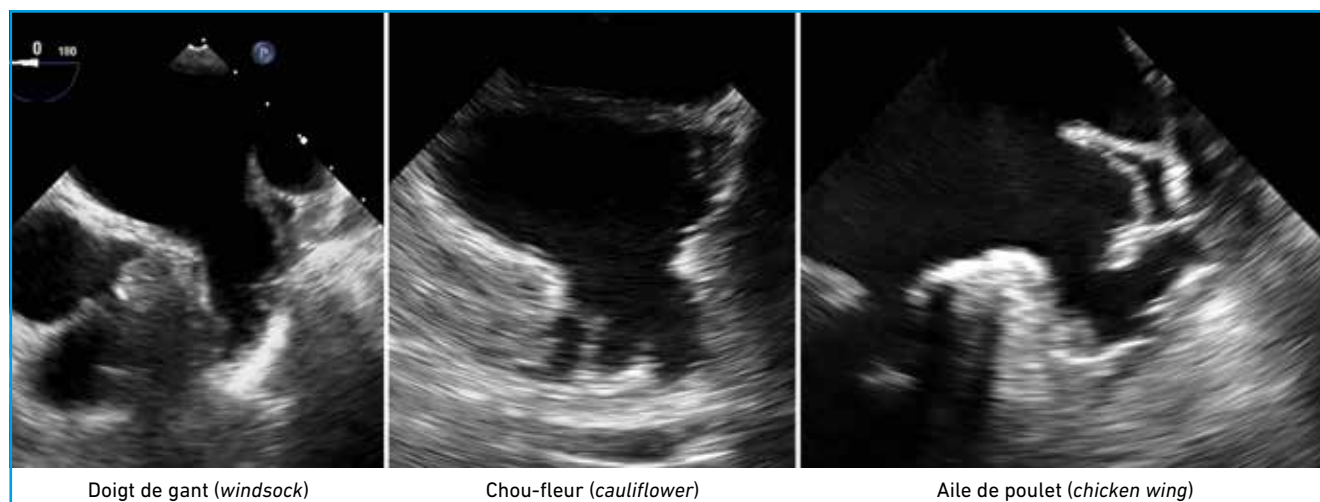


Fig. 1 : Exemples de forme anatomique de l'auricule gauche.

avec un lobe principal présentant une angulation marquée avec le corps de l'AG;

- la forme en **cactus** (30 %), avec un lobe central dominant et des lobes secondaires supérieurs et inférieurs;
- la forme en **doigt de gant** (*windsock*) (19 %), avec un lobe central dominant;
- la forme en **chou-fleur** (*cauliflower*) (3 %), morphologiquement la plus associée aux événements emboliques, avec une petite profondeur, un nombre variable de lobes sans lobe dominant, une structure interne complexe et un orifice souvent large.

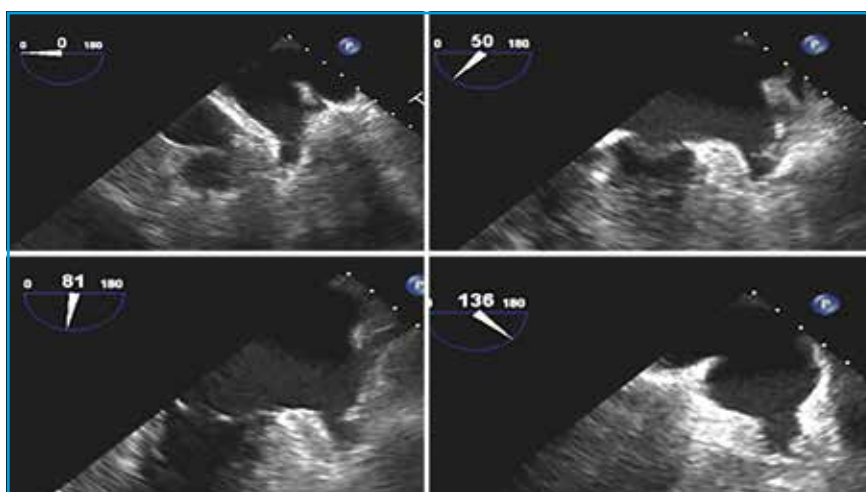


Fig. 2 : Incidences d'évaluation de l'auricule gauche en échographie transœsophagienne (0°, 45°, 90°, 135°).

## Évaluation échographique de l'auricule gauche

L'échographie transœsophagienne (ETO) est actuellement la technique de référence pour l'étude de l'AG, structure caractérisée par de grandes variations morphologiques. L'analyse échographique doit être systématique et méticuleuse.

### 1. Analyse morphologique

La variabilité anatomique de l'AG implique d'utiliser de multiples incidences en **imagerie 2D** pour l'évaluation morphologique. Le recueil de

4 incidences (**0°, 45° petit axe, 90°, 135° grand axe**) (**fig. 2**) permet une analyse standardisée. Le caractère multilobé, la forme anatomique et les muscles pectinés sont mieux analysés dans les incidences grand axe.

L'**imagerie 3D** est de développement relativement récent. Elle améliore l'évaluation de l'anatomie de l'AG. Bien que l'ETO 2D procure des images de plus haute résolution, l'ETO 3D permet une évaluation plus compréhensible de l'AG en se soustrayant aux limitations de l'imagerie 2D, comme des coupes inadéquates.

Le mode 3D zoom permet d'avoir une vue "en face" de l'orifice de l'AG et une meilleure séparation et différenciation des structures adjacentes, tout en permettant l'analyse de la morphologie souvent complexe de l'AG. Le mode de reconstruction multicoupe permet de détailler la morphologie de l'AG et de ses dimensions.

Le mode **X-plan** ou multiplan permet également d'obtenir une coupe 2D simultanée dans 2 ou 3 incidences (**fig. 3**). Ce mode est très utile pour bien différencier les muscles pectinés d'un éventuel thrombus.

## Revue générale



Fig. 3 : Mode X-plan ou biplan en échographie transœsophagienne.

L'analyse des dimensions de l'AG est difficile car son anatomie est variable. Les mesures de l'AG (ostium [10-40 mm], zone d'ancrage d'une prothèse ou *landing zone*, profondeur [16-51 mm]) sont en général réalisées avant les procédures de fermeture percutanée de l'AG (fig. 4A). Ces mesures doivent être effectuées après s'être assuré que la pression auriculaire gauche est > 10 mmHg, car les dimensions de l'AG sont très sen-

sibles à la volémie afin de ne pas sous-dimensionner les prothèses. L'ostium se mesure entre l'artère circonflexe et l'éperon de la veine pulmonaire. La zone d'ancrage de la prothèse se mesure 1 cm en dessous de la circonflexe et 1 cm en dessous de l'éperon. La profondeur se mesure à partir de la zone d'ancrage jusqu'au fond de l'AG. Les mesures du diamètre de l'AG se font également en 3D en mode reconstruction (fig. 4B).

### 2. Analyse fonctionnelle

Une contraction normale de l'AG en rythme sinusal et un flux sanguin adéquat diminuent le risque de formation intracavitaire de thrombi. Cette dernière survient lorsque la contractilité de l'AG diminue (comme en cas de FA) créant une stase sanguine. Le remodelage associé de l'AG en fait alors une poche statique à haut risque thrombotique. L'altération associée de l'endothélium entraîne une activation plaquettaire et de la coagulation. La dysfonction ventriculaire gauche et l'élévation des pressions de remplissage sont aussi des facteurs de risque de thrombus dans l'AG indépendamment de la FA. Pour résumer, la formation de thrombus dans l'AG est liée à une diminution de la fonction contractile et une élévation des pressions de remplissage ventriculaire gauche quelle que soit la cause [5].

#### ● Doppler pulsé

Pour évaluer le risque thromboembolique intra-AG, le Doppler pulsé est couramment utilisé. Les vitesses Doppler de l'AG aident à exclure un thrombus dans l'AG. En rythme sinusal, l'AG est une structure bien contractile. La vitesse de vidange de l'AG et le flux

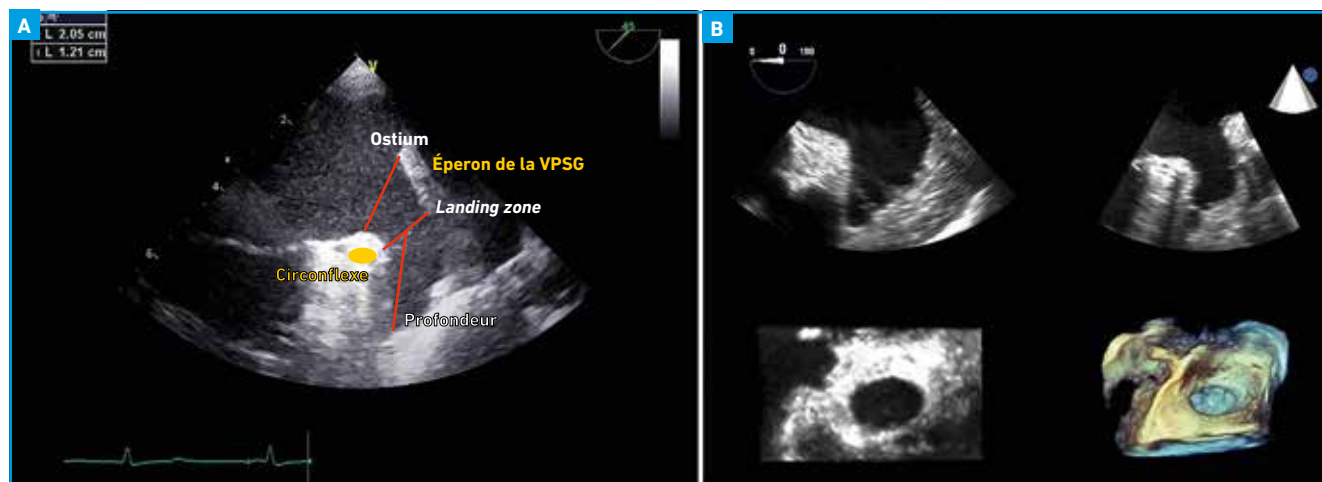


Fig. 4 : A : mesures standardisées de l'auricule gauche en vue de sa fermeture percutanée (ostium, zone d'ancrage ou *landing zone*, profondeur); B : reconstruction 3D de l'auricule gauche.

couleur en rythme sinusal sont concordants avec la réduction de taille de l'AG, reflétant sa véritable contraction, tandis qu'en FA cet aspect est habituellement remplacé par une variation chaotique des vitesses. Le flux dans l'AG doit être enregistré après s'être correctement aligné en Doppler pulsé avec le flux couleur. En l'absence de cardiopathie sous-jacente, la contraction de l'AG est biphasique avec des vitesses allant de  $50 \pm 6$  cm/s à  $80 \pm 25$  cm/s et des vitesses de remplissage allant de  $46 \pm 12$  cm/s à  $60 \pm 19$  cm/s (**fig. 5A**) [6]. Chez les patients en FA, les signaux des flux de l'AG sont très variables avec des aspects en dent de scie et l'absence d'ondes véritablement identifiables (**fig. 5B**). Une vitesse de vidange télésystolique  $< 40$  cm/s est associée à un risque plus important d'AVC et de contraste spontané. Une vitesse  $< 20$  cm/s est associée à l'identification de thrombus dans l'AG et à un haut risque d'événements thromboemboliques [7].

#### ● Doppler couleur

L'utilisation du Doppler couleur, en diminuant les vitesses du Nyquist, peut aider à visualiser le flux et à détecter ou exclure un thrombus. L'altération fonctionnelle de l'AG a surtout été étudiée chez les patients en FA. Chez les patients en rythme sinusal, la présence

de contraste spontané est plus associée à une augmentation du risque d'AVC que la diminution des vitesses de vidange.

#### ● Autres paramètres

D'autres paramètres, non utilisés en routine, sont proposés pour évaluer la fonction de l'AG : le Doppler tissulaire, le *strain* [8] ou la fraction de raccourcissement.

### 3. Contraste spontané et thrombus

#### ● Contraste spontané

Le contraste spontané résulte de la stase sanguine et est associé à un risque thromboembolique accru et à une incidence élevée de thrombus. Plus fréquent en cas de FA valvulaire (rétrécissement mitral), il est surtout retrouvé dans les auricules larges ou de morphologie complexe et lorsque les vitesses intra-auriculaires sont réduites.

Le contraste spontané se réfère à cette stase visualisée à l'échographie et est défini par une image dynamique ressemblant à de la fumée (**fig. 6A**). Le contraste spontané est présent chez 50 % des patients avec une FA, et même chez un faible nombre de patients en rythme sinusal (environ 2 %). Les deux facteurs prédisposant au contraste spontané sont

la dilatation atriale et les faibles vitesses de remplissage et vidange de l'AG.

Des critères cliniques ont été établis pour grader la sévérité du contraste spontané [9] :

- minime : échogénicité minime éparse dans l'OG ou dans l'AG, perceptible seulement avec l'augmentation du gain ;
- modéré : aspect tourbillonnant plus dense, détectable sans augmentation du gain ;
- moyen : aspect tourbillonnant dense, dont l'intensité fluctue et persiste pendant toute la durée du cycle cardiaque ;
- sévère : aspect de fumée très dense et concentré visible même avec une diminution du gain.

#### ● Sludge

Le **sludge** a un aspect échographique gélatineux et visqueux, sans contour bien visible contrairement au thrombus (**fig. 6B**). Il persiste au cours des cycles cardiaques. Il s'agit d'un état préthrombotique, stade intermédiaire entre le contraste spontané et le thrombus.

#### ● Thrombus

La détection du thrombus dans l'AG est nécessaire dans de nombreux cas (cardioversion électrique d'une FA, chirurgie mitrale, occlusion de l'AG...).

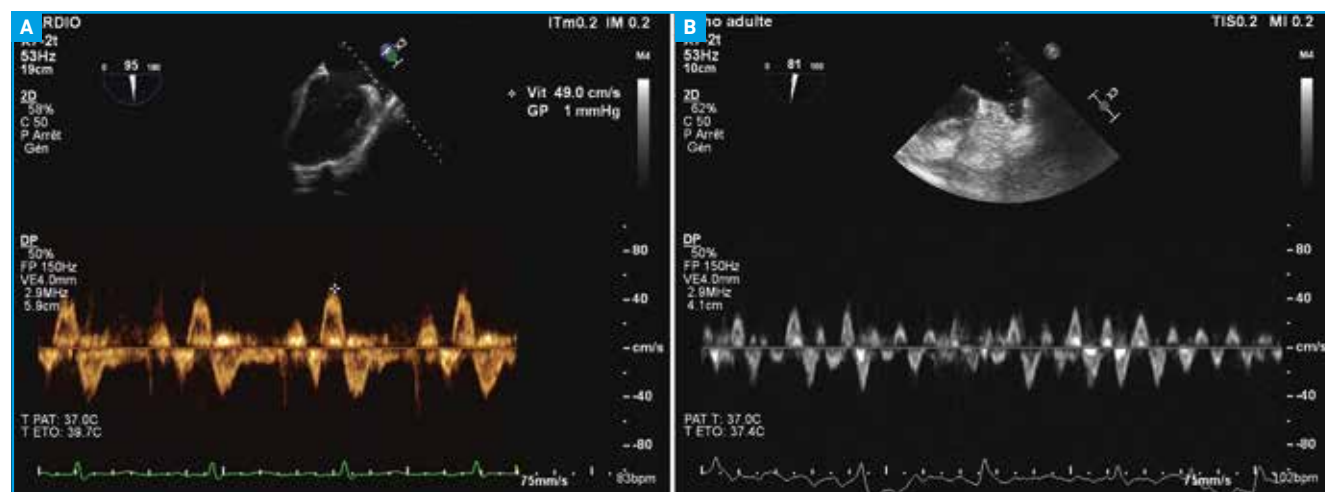


Fig. 5 : Doppler pulsé de l'auricule gauche. A : en rythme sinusal ; B : en fibrillation auriculaire (flux désorganisé avec réduction des vitesses).

## Revue générale

L'identification du thrombus repose sur la mise en évidence d'une masse localisée dans l'AG, située le plus souvent à l'apex, distincte du myocarde sous-jacent et des muscles pectinés, visible au moins dans 2 plans de coupe (**fig. 6C**). L'ETO reste l'examen de référence dans la détection du thrombus. La valeur prédictive positive en pratique n'est pas de 100 % étant donné la complexité de l'anatomie de l'AG, les difficultés de son analyse et la possibilité de faux positifs (réverbération de l'éperon de Wolff [**fig. 6D**], muscles pectinés, trabéculations [**fig. 6E**]). Il est indispensable de réaliser une exploration minutieuse dans de multiples incidences et d'effectuer une analyse à la fois morphologique et fonctionnelle (vitesse de vidange).

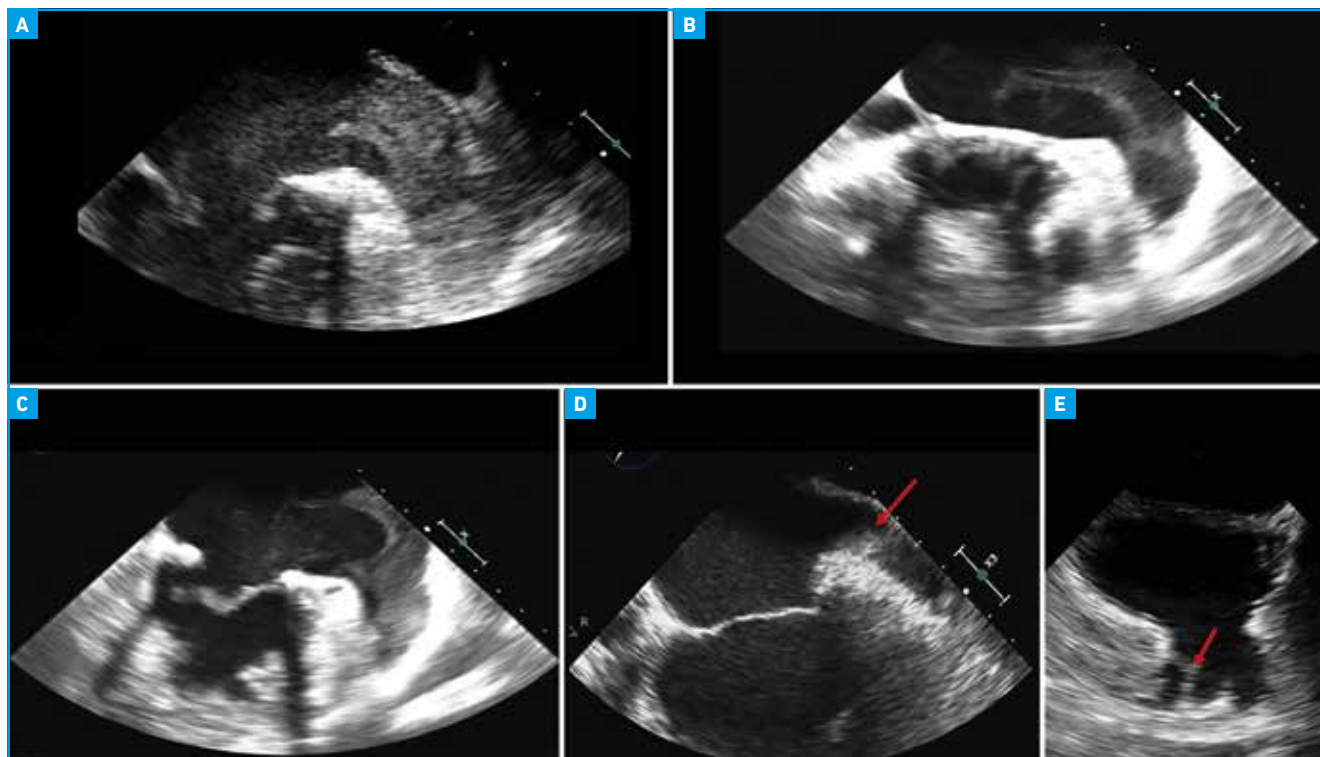
L'altération de la fonction contractile de l'AG rend plus suspecte une image de possible thrombus. À l'inverse, une fonction contractile préservée est en défaveur de la présence d'un thrombus. L'ETO 2D

reste plus performante que l'ETO 3D de par sa résolution spatiale. Le mode X-plan est intéressant pour différencier

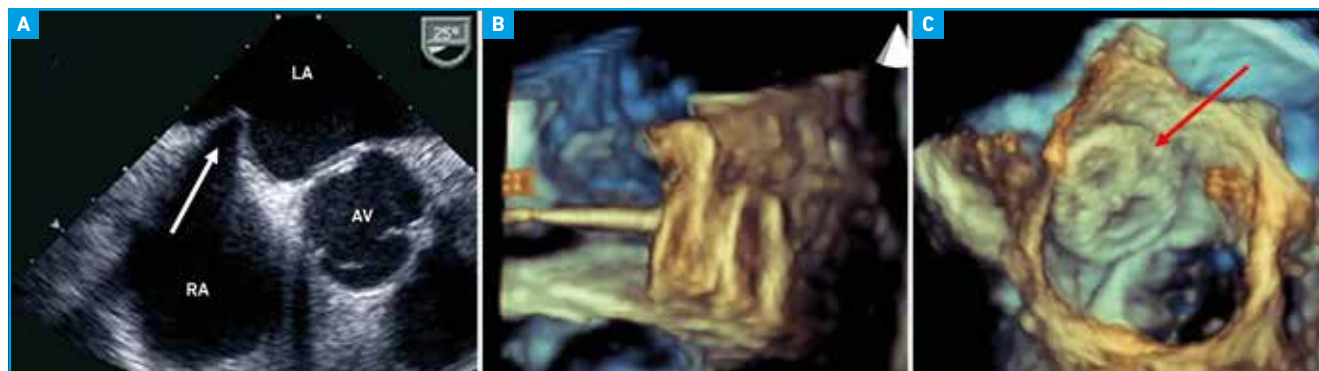
### POINTS FORTS

- L'auricule gauche est la première localisation des thrombi dans les arythmies supraventriculaires.
- La détection d'un thrombus n'est pas toujours évidente et l'utilisation concomitante d'autres paramètres est utile (flux de vidange, Doppler couleur).
- L'ETO reste la technique de référence pour l'analyse morphologique et fonctionnelle de l'auricule gauche. Il n'existe pas d'incidence unique pour son analyse qui doit se faire de manière systématique à 0°, 45°, 90°, 135°.
- Une analyse complète de l'auricule gauche est indispensable avant toute fermeture percutanée de l'auricule gauche avec une analyse morphologique (nombre de lobes, forme), la recherche d'un thrombus et des mesures standardisées dans les différentes incidences (zone d'ancrage d'une prothèse ou *landing zone*, ostium, profondeur) pour un choix optimal de la prothèse.

un thrombus des structures adjacentes. L'échoscopie de contraste a été proposée mais n'est pas utilisée en routine.



**Fig. 6 :** A : thrombus ; B : contraste spontané ; C : *sludge* ; D : artéfact de réverbération de l'éperon ; E : présence de trabéculations.



**Fig. 7 :** Fermeture percutanée de l'auricule gauche. **A :** guidage de la ponction transseptale ; **B :** largage de la prothèse ; **C :** contrôle de la prothèse après largage.

### ■ Fermeture percutanée de l'AG

La fermeture percutanée de l'AG est une alternative aux anticoagulants oraux pour prévenir le risque d'AVC chez les patients contre-indiqués aux anticoagulants oraux et à risque thrombotique élevé dans la FA non valvulaire. Une évaluation précise de l'anatomie de l'auricule en ETO est indispensable avant la procédure pour :

- vérifier l'absence de thrombus, contre-indication à la fermeture de l'AG ;
- évaluer la morphologie : type anatomique, nombre de lobes ;
- mesurer les dimensions (ostium, zone d'ancrage et profondeur) pour le choix de la prothèse.

L'utilisation de l'ETO 2D et 3D pendant la procédure est essentielle pour guider le cathétérisme transseptal et le positionnement de la gaine dans l'auricule gauche, le déploiement de la prothèse et la vérification du résultat final (**fig. 7**) [10].

### ■ Conclusion

L'analyse échographique de l'AG est importante dans la FA et avant toute procédure interventionnelle qui implique-

rait une interaction éventuelle avec l'AG. L'analyse, qui repose essentiellement sur l'ETO, doit évaluer la morphologie, la fonction et la présence ou non d'un thrombus. L'anatomie complexe de l'AG implique une évaluation minutieuse et rigoureuse dans différentes incidences, la réalisation des mesures dans les différents plans et l'appréciation de la fonction de l'AG en Doppler pulsé et couleur.

### BIBLIOGRAPHIE

1. BLACKSHEAR J L, ODELL J A. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*, 1996;61:755-759.
2. SU P, MCCARTHY KP, HO SY. Occluding the left atrial appendage: anatomical considerations. *Heart*, 2008;94:1166-1170.
3. VEINOT JP, HARRITY PJ, GENTILE F *et al*. Anatomy of the normal left atrial appendage: a quantitative study of age-related changes in 500 autopsy hearts: implications for echocardiographic examination. *Circulation*, 1997;96:3112-3115.
4. DI BIASE L, SANTANGELI P, ANSELMINO M *et al*. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*, 2012;60:531-538.
5. ROMERO J, CAO JJ, GARCIA MJ *et al*. Cardiac imaging for assessment of left atrial appendage stasis and thrombosis. *Nat Rev Cardiol*, 2014;11:470-480.
6. AGMON Y, KHANDHERIA BK, MEISSNER I *et al*. Left atrial appendage flow velocities in subjects with normal left ventricular function. *Am J Cardiol*, 2000;86:769-773.
7. SANTIAGO D, WARSHOFSKY M, LI MANDRI G *et al*. Left atrial appendage function and thrombus formation in atrial fibrillation-flutter: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*, 1994;24:159-164.
8. ONO K, IWAMA M, KAWASAKI M *et al*. Motion of left atrial appendage as a determinant of thrombus formation in patients with a low CHADS2 score receiving warfarin for persistent non-valvular atrial fibrillation. *Cardiovasc Ultrasound*, 2012;10:50.
9. FATKIN D, KELLY RP, FENELEY MP. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo. *J Am Coll Cardiol*, 1994;23:961-969.
10. DE BACKER OD, ARNOUS S, IHLEMAN N *et al*. Percutaneous left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: an update. *Open Heart*, 2014;1:e000020.

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

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

# Comprendre le principe d'une analyse intermédiaire et les conditions d'arrêt précoce d'une étude



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

Les analyses intermédiaires sont de plus en plus fréquentes dans les grands essais cliniques, notamment en cas de suivi important. En effet, l'enjeu d'une analyse intermédiaire est de pouvoir arrêter une étude plus tôt que prévu en fonction de certaines conditions précises, comme par exemple une grande efficacité ou, au contraire, une toxicité élevée. L'enjeu d'arrêter un essai clinique précocement est capital, tant sur le plan de la pertinence clinique des données que des retombées financières du projet. Il est donc important pour nous de comprendre le fonctionnement et le rôle de cet incroyable outil qui peut permettre de gagner des mois, voire des années, sur le développement d'une nouvelle molécule, tout en permettant une économie substantielle sur le budget de l'étude.

### ■ Définition

Une **analyse intermédiaire** correspond au fait de réaliser une mesure du critère de jugement principal et de la tolérance de la nouvelle intervention avant la fin prévue de l'étude. Ainsi, les auteurs réalisent l'**analyse des résultats sur des données partielles pendant le déroulement de l'étude** (exemple : pour une étude avec un suivi prévu de 5 ans, les auteurs peuvent prévoir deux analyses intermédiaires : une première à 2 ans et l'autre à 4 ans de suivi).

### ■ Principe de l'analyse intermédiaire pour arrêter l'étude

L'unique intérêt d'une analyse intermédiaire est de **pouvoir arrêter l'étude précocement**. Ainsi, en pratique, cela signifie que le résultat d'une analyse

intermédiaire ne peut déboucher que sur deux conclusions possibles : arrêter l'étude précocement ou continuer l'étude et assurer le maintien du double aveugle pour la poursuite de l'étude. En effet, cette analyse est réalisée par un **comité d'experts indépendants** qui ne doit avoir aucun lien avec l'étude. Ce comité reçoit alors les résultats (par-

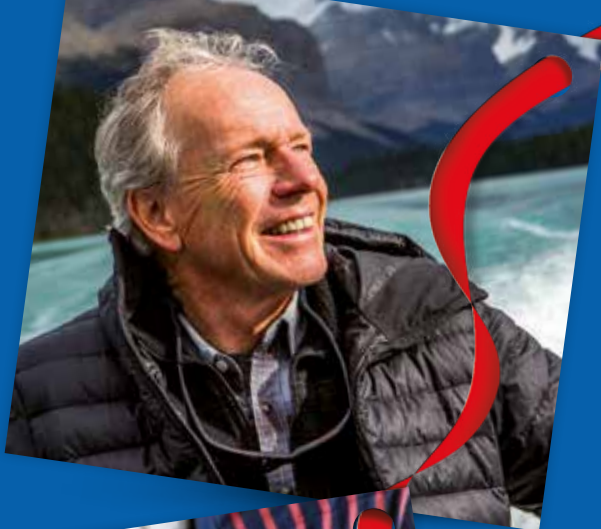
tiels) de l'analyse intermédiaire qu'il compare avec les conditions d'arrêt de l'étude définies *a priori* par les auteurs (**encadré 1**). Ainsi, en l'absence de l'une des conditions d'arrêt de l'étude, le comité conclut à la poursuite de l'étude en donnant un ordre de poursuite d'étude aux investigateurs, mais sans levée du double aveugle.

- **Arrêt pour efficacité** : détecter au plus tôt le bénéfice du traitement afin d'éviter de traiter des patients par un placebo ou une thérapeutique donnée alors que les données intermédiaires sont suffisantes pour conclure à l'efficacité du traitement étudié.
- **Arrêt pour toxicité** : détecter au plus tôt un éventuel effet délétère du traitement afin de limiter le nombre de patients exposés au risque.
- **Arrêt pour futilité** : arrêter une étude dont on peut prédire avec une certitude raisonnable qu'elle ne pourra pas aboutir (vérifier le taux d'inclusion : pas assez de patients recrutés...).
- **Arrêt pour défaut de validité méthodologique** : vérifier le taux d'écart par rapport au protocole risquant de créer de nombreux biais, et donc de nuire à la validité interne de l'étude.
- **Arrêt pour défaut de validité externe** : détecter au plus tôt une différence importante entre les caractéristiques de la population étudiée (tableau 1) et celles de la population cible à laquelle on souhaite appliquer les résultats en pratique.

**Encadré 1** : Conditions d'arrêt d'une étude à partir d'une analyse intermédiaire.

Signature: \_\_\_\_\_

# UN PROFIL COMMUN



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

## NATRIXAM®

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

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



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

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

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

