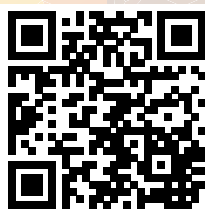


réalités

n° 366

CARDIOLOGIQUES

L'ANNÉE
CARDIOLOGIQUE



QUOI DE NEUF
EN 2021 ?

ATHÉROSCLÉROSE AVÉRÉE ET DIABÈTE DE TYPE 2



Agir tôt, protéger longtemps

Allier enjeux cardiovasculaires
et contrôle métabolique




novo nordisk®

■ Billet du mois

L'hypertension artérielle est-elle encore ce qu'elle était ? Seconde partie

“Les changements d’opinion sont souvent justifiables quand ils proviennent de changements de circonstances.”
~ Daniel Webster



F. DIÉVERT
ELSAN clinique Villette, DUNKERQUE.

Ce billet fait suite à celui paru dans le précédent numéro de *Réalités Cardiologiques*, et les deux ont pour objectif de présenter, dans leur contexte historique, les apports de plusieurs études parues en 2021 qui devraient contribuer à modifier les concepts relatifs à la prise en charge des chiffres tensionnels et des pratiques qui en découlent.

Après un premier billet ayant rendu compte de l'évolution des notions concernant la valeur à accorder aux chiffres tensionnels jusqu'à la fin de la première décennie du XXI^e siècle, ce second billet a pour objectif de présenter les données les plus récentes concernant l'hypertension artérielle et surtout les données publiées en 2021 avec leurs implications potentielles.

Ce billet vous invite donc à un parcours dans le présent mais aussi dans l'avenir potentiel de la prise en charge des chiffres tensionnels.

■ Le bilan des 12 dernières années

Au terme des études conduites de 1990 à 2009, et au terme de leurs analyses par diverses méthodes (notamment par celle de la méta-analyse), quelques conclusions simples ont été possibles, c'est-à-dire une sorte de bilan avec une redéfinition de certains concepts et donc avec une influence sur les pratiques, notamment par la constatation de limites dans les connaissances.

>>> Premier bilan : au terme de diverses méta-analyses il est apparu que, tant le risque relatif d'accident vasculaire cérébral (AVC) que le risque d'infarctus du myocarde (IDM) induit par l'élévation d'un niveau donné de pression artérielle (PA) est corrigé d'une même valeur relative par l'abaissement d'un même niveau absolu de la PA. La pression artérielle est bien un facteur de risque de l'infarctus du myocarde et de l'AVC. Si l'excès de risque induit par l'élévation tensionnelle peut être corrigé, le risque de survenue de ces maladies n'en est pas annulé, la pression artérielle n'en étant pas le seul facteur causal.

>>> Deuxième bilan : à diminution équivalente de PA, toutes les classes pharmacologiques antihypertensives évaluées apportent un même degré de protection contre l'IDM, aucune classe n'a d'effet spécifique ou supérieur à une autre (hors

■ Billet du mois

les bêtabloquants dans l'année qui suit un IDM), mais il existe des différences d'effets entre les classes thérapeutiques concernant certains événements cliniques. Ainsi, à diminution tensionnelle équivalente;

- les antagonistes calciques diminuent plus le risque d'AVC que les autres classes thérapeutiques (en moyenne et en valeur relative la diminution supplémentaire du risque est de 9 %) et les bêtabloquants diminuent moins ce risque que les autres classes thérapeutiques (en moyenne et en valeur relative l'augmentation du risque est de 18 %);
- les bloqueurs du système rénine angiotensine diminuent plus le risque d'aggravation de la fonction rénale que les autres classes thérapeutiques.

>>> Troisième bilan : il persiste un doute sur la valeur des chiffres tensionnels à atteindre sous traitement. Plusieurs analyses ont en effet suggéré (et ceci d'ailleurs, dès le milieu des années 1980 mais encore dans les années 2010) que, sous traitement, le risque d'IDM ou d'insuffisance rénale pourrait de nouveau augmenter si la pression artérielle systolique (PAS) était inférieure à 120 ou 130 mmHg ou, si la pression artérielle diastolique (PAD) était inférieure à 70 ou 80 mmHg, voire, la mortalité totale pourrait ne plus diminuer en dessous de ces valeurs de PA. Le risque d'AVC, quant à lui, diminue linéairement avec la diminution des chiffres tensionnels. Ces observations ont conduit à formuler **le concept de courbe en J** justifiant pour certains de ne pas abaisser trop les chiffres tensionnels, notamment chez certains patients comme ceux de prévention CV secondaire et chez l'insuffisant rénal. En d'autres termes, une fois définie la valeur seuil, c'est-à-dire la valeur de la PA qui justifie de débiter un traitement pharmacologique, ce qui n'est pas une affaire aussi simple qu'il n'y paraît, que faut-il faire ? Par exemple, si cette valeur seuil est de 140 mmHg, faire passer un patient qui a en moyenne 143 mmHg de PAS à 138 mmHg est-il suffisant ? Ou faut-il proposer une

cible encore plus basse : inférieure à 130 mmHg ? à 120 mmHg ? à 110 mmHg ? Cette démarche repose sur l'analyse et l'interprétation des données disponibles et sera obligatoirement soumise à des interprétations différentes de ces données et de leur valeur probante.

>>> Quatrième bilan : il y a une relative controverse sur la **valeur seuil** des chiffres tensionnels à partir de laquelle il est bénéfique d'introduire un traitement pharmacologique, notamment selon l'âge. Pour certains, un traitement ne doit être introduit que s'il existe une preuve qu'un traitement diminue la mortalité totale lorsqu'il est débuté à partir d'une valeur donnée des chiffres tensionnels, et ce chiffre est alors envisagé comme étant de 160 mmHg : en d'autres termes, il ne serait utile de traiter que les patients dont la PAS est supérieure à 160 mmHg. Pour d'autres, la valeur seuil doit être plus basse, notamment selon le contexte clinique (prévention secondaire, diabète...) et devrait être de 140 mmHg, voire 130 mmHg.

>>> Cinquième bilan : la **pression artérielle systolique** est un facteur de risque à part entière, peut-être même plus puissant et utile à traiter que la pression artérielle diastolique.

>>> Sixième bilan : il existe deux catégories nouvelles d'hypertension artérielle pour lesquelles il est difficile de juger de l'attitude thérapeutique à adopter et qui sont à l'origine de nouveaux concepts, permis par la mesure de PA en dehors du cabinet médical : **l'hypertension artérielle blouse blanche** et **l'hypertension artérielle masquée**.

>>> Septième bilan : la valeur pronostique de **la PA mesurée hors de la présence du médecin est plus forte que celle mesurée en présence du médecin** et dénommée mesure clinique de la PA. Il est donc tentant d'avoir recours à la mesure prise hors cabinet médical pour décider de l'attitude thérapeutique à adopter. Mais, force est de constater que

les essais thérapeutiques contrôlés disponibles ont tous reposé sur une mesure de PA en présence du médecin. Décider de traiter en fonction des valeurs de PA non cliniques n'est donc pas une attitude reposant sur des preuves, même si de nombreuses recommandations ont progressivement sauté le pas pour recommander que la décision thérapeutique repose aussi, voire surtout, sur des mesures de PA faites en dehors de la présence du médecin.

Quoi qu'il en soit, entre faits acceptés car estimés démontrés avec suffisamment de fiabilité et analyses et interprétations des données disponibles, de nombreuses recommandations de prise en charge des chiffres de PA artérielles ont été proposées par diverses sociétés savantes ou administrations de santé. Elles doivent être envisagées comme reposant sur une définition conceptuelle unique de l'hypertension artérielle mais sur des appréciations diverses de sa définition opérationnelle.

■ Définitions

Si l'on retient comme principe qu'une définition a pour objectif de clarifier et d'expliquer une idée, même si cette idée se rapporte à un élément matériel, animé ou non, cela suppose que son objet est un problème résolu. Mais un même objet peut avoir une définition qui évolue avec le temps et il est par ailleurs nécessaire en médecine de distinguer au moins deux aspects dans la définition d'un phénomène observé : la définition conceptuelle, qui permet d'envisager ce qu'est ce phénomène, et la définition opérationnelle, qui permet de l'observer et de le qualifier comme relevant du concept défini.

1. Définition conceptuelle de l'hypertension artérielle

Au terme de moult études observationnelles, interventionnelles, réflexions, interprétations et prises en compte prag-

matiques de ces données, il a été formulé une définition conceptuelle simple de l'hypertension artérielle : l'hypertension artérielle est un statut tensionnel pour lequel une intervention thérapeutique avec son risque et son coût apporte un bénéfice clinique supérieur à une abstention thérapeutique avec son risque et son coût.

Cette définition pour simple qu'elle paraisse est majeure et fondamentale. Si l'expression "hypertension artérielle" est employée depuis des décennies, on peut – et on devrait – envisager qu'elle ne veut rien dire en matière d'observation épidémiologique. En effet, dès lors qu'il existe une relation log-linéaire entre les chiffres de pression artérielle et le risque d'AVC et d'IDM, une personne qui a une PAS à 120 mmHg devrait être considérée comme hypertendue... si on la compare à une personne qui a une PAS à 110 mmHg. Dès lors, et en dehors de la maladie hypertensive, qu'est-ce qui doit ou peut permettre de dire et d'affirmer qu'une personne a une hypertension artérielle ? C'est ici la substance même de la notion de facteur de risque qui est abordée : une personne est hypertendue si, à l'échelle populationnelle, il a pu être démontré que l'abaissement de sa valeur moyenne de PAS de base permet d'améliorer globalement son pronostic, c'est-à-dire dès lors qu'un traitement apporte un bénéfice clinique net. S'il ne peut être démontré que l'abaissement d'une valeur moyenne de PAS, la faisant par exemple passer de 130 à 120 mmHg, apporte un bénéfice clinique net, il n'y a pas utilité à traiter une personne dont la PAS est à 130 mmHg. Dans ce cas particulier, tout au plus peut-on constater en données observationnelles que le risque CV d'une personne dont la PAS est en moyenne à 110 est moindre que celui d'une personne dont la PAS moyenne est à 120 mmHg, mais on ne peut pas affirmer que de faire passer une PAS de 120 à 110 mmHg diminue le risque CV. En matière opérationnelle, la personne qui a 120 mmHg de PAS n'est donc pas hypertendue.

2. Définition opérationnelle

Une fois admise et comprise la définition conceptuelle de l'hypertension artérielle, sa définition opérationnelle est celle qui consiste à fixer des seuils d'intervention. Ainsi, dire qu'il faut proposer un traitement pharmacologique lorsque la PAS est en moyenne supérieure à 140 mmHg, parce que cela est bénéfique, consiste à rendre opérationnelle la définition conceptuelle et donc à définir l'hypertension artérielle comme étant une valeur de PAS supérieure à 140 mmHg.

On comprend à travers cela que ce qui va différencier les recommandations de prise en charge de l'hypertension artérielle n'est pas sa définition conceptuelle, explicitement ou implicitement admise par tous, mais sa définition opérationnelle, certains jugeant qu'il est fortement ou faiblement démontré qu'il existe un bénéfice à diminuer une PAS qui est en moyenne au-dessus d'une certaine valeur, la valeur seuil qu'ils fixeront dans leurs recommandations.

Ces deux facettes de l'hypertension artérielle sont importantes à distinguer car répondre à la question "qu'est-ce que l'hypertension artérielle ?" par la phase "c'est quand la pression artérielle est supérieure à 140 mmHg" rend compte que l'on connaît les recommandations, mais ne rend pas compte du fait que l'on a aussi compris la définition conceptuelle de l'HTA. La science reposant entre autres sur des expérimentations, la définition conceptuelle dans le cas de l'HTA résulte de l'outil expérimental disponible, la définition opérationnelle quant à elle résulte des résultats des expériences menées et la valeur retenue pour définir opérationnellement l'HTA résulte de l'interprétation des résultats de ces expériences et de la fiabilité que l'on accorde aux méthodes utilisées. Il peut donc y avoir différentes valeurs opérationnelles selon les analystes ou experts.

■ Les nouvelles données

Deux types de données nouvelles sont susceptibles de modifier les réflexions et les pratiques telles qu'elles étaient à la fin des années 2010 : deux études pour lesquelles la décision de traitement a surtout reposé sur la mesure de PA en dehors de la présence du médecin et deux nouvelles méta-analyses de l'école d'Oxford.

1. L'étude SPRINT

Si les résultats de l'étude SPRINT sont parus en 2015, leur valeur probante a été diversement appréciée et ils n'ont pas conduit à influencer, ou alors à la marge, plusieurs recommandations parues depuis.

Cet essai thérapeutique conduit en ouvert chez 9361 patients non diabétiques a montré qu'atteindre, sous traitement médical, une PAS proche de 120 mmHg par rapport à la laisser entre 130 et 140 mmHg permet de réduire le risque d'événements CV majeurs et la mortalité totale au terme d'un suivi moyen de 3,26 ans.

L'implication potentielle des résultats de cette étude devrait donc être "il faut diminuer la PAS en dessous de 130 mmHg", mais elle n'a pas fait l'unanimité car la PAS évaluée dans l'étude SPRINT n'était pour partie pas la PAS clinique mais celle mesurée hors présence du médecin. Ce qui conduit à envisager une autre interprétation des résultats de cette étude : "il faut diminuer la PAS mesurée hors présence du médecin en dessous de 130 mmHg". En effet, dans cette étude, la mesure de PAS devait être faite après une période de repos de 5 minutes et avec 3 mesures faites au moyen d'un appareil d'automesure, en présence ou non du médecin. Et, sur les 9361 patients inclus : – chez 4082 d'entre eux le médecin n'a jamais été présent tant lors du repos que lors de la mesure, il s'agit donc d'une mesure faite hors présence du médecin ; – chez 1746, le médecin n'était pas présent pendant la période de repos, mais l'était pendant les mesures ;

Billet du mois

– chez 716, le médecin était présent pendant la période de repos mais pas pendant les mesures ;

– chez 2247, le médecin était constamment présent, ce qui correspond donc à une mesure clinique.

La question posée était donc : est-ce que la mesure cible de PAS atteinte dans SPRINT doit être considérée comme une mesure clinique ou une mesure obtenue hors présence du médecin dont on sait qu'elle est en général plus basse qu'en présence du médecin ?

2. L'étude STEP

L'étude STEP, publiée en août 2021, a montré que, chez des patients âgés de 60 à 80 ans, atteindre une PAS en moyenne entre 110 et 130 mmHg diminue le risque d'événements CV majeurs par rapport à obtenir une PAS en moyenne entre 130 et 150 mmHg.

Cet essai thérapeutique contrôlé a été conduit en ouvert et en Chine chez 8511 patients et la PA durant l'étude était mesurée initialement cliniquement puis ensuite par automesure, un jour par semaine toutes les semaines. Les automesures étaient colligées et recueillies par une application sur téléphone mobile et adressées à un serveur central. Le traitement était adapté selon un algorithme en fonction des relevés d'automesure.

Au terme du suivi moyen d'un an, la PAS était en moyenne à 127,5 mmHg dans le groupe stratégie intensive et à 135,3 mmHg dans le groupe stratégie standard. Et il s'agit ici d'une valeur obtenue par automesure.

3. Apports des études SPRINT et STEP : validation de la mesure de PA hors présence du médecin pour adapter le traitement et redéfinition des valeurs cibles

Ces deux études nous éclairent sur deux aspects de la prise en charge des chiffres tensionnels : la mesure non clinique

comme outil de décision et les cibles du traitement antihypertenseur.

On peut dorénavant admettre, même si cette conclusion connaît des limites, qu'une prise en charge de la PA selon les valeurs fournies par une mesure conduite en dehors de la présence du médecin est une attitude validée. Les limites sont constituées par le fait que les mesures initiales de PA pour l'inclusion dans STEP étaient cliniques et par le fait qu'une partie des mesures de PA faites dans SPRINT étaient bien des mesures cliniques.

Ces deux études contribuent par ailleurs à montrer qu'atteindre sous traitement une PAS inférieure à 130 mmHg est bénéfique. Reste à déterminer s'il s'agit d'une PAS hors présence du médecin (le plus probable) ou d'une PAS clinique auquel cas il serait plus logique de conclure que ces deux études contribuent à montrer qu'atteindre une PAS proche de 130 mmHg apporte un bénéfice clinique. Quoi qu'il en soit, elles tendent de façon complémentaire à modifier la définition opérationnelle de l'hypertension artérielle pour la porter à 130 mmHg, cette valeur pouvant devenir la valeur seuil d'intervention.

4. Deux méta-analyses majeures parues en 2021, celles de la Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (BPLTTC)

À partir d'une base de données individuelles de 350 000 patients inclus dans 50 essais thérapeutiques contrôlés, des méthodologistes d'Oxford, en Angleterre, ont effectué et publié en 2021, respectivement en mai et août dans le *Lancet*, deux méta-analyses appelées à devenir des études de référence majeures (voir encadré).

La synthèse de ces deux travaux est de montrer :

– pour le premier, qu'à toute diminution, sous traitement pharmacologique et pendant 4 à 5 ans, de 5 mmHg de PAS est associée une diminution relative de 10 % du risque d'événements CV majeurs, indépendamment du fait qu'un patient soit en prévention CV primaire ou secondaire, et indépendamment du niveau de PAS de base, même inférieur à 120 mmHg. Les résultats annexes sont de montrer qu'à toute variation de même ampleur absolue de la PAS, quelle que soit la valeur initiale, le risque d'AVC est diminué de 13 %, celui d'insuffisance cardiaque de 14 %, celui d'évène-

Apports majeurs de deux méta-analyses parues en 2021 dans le domaine de l'hypertension artérielle

Deux méta-analyses conduites sur données individuelles provenant d'environ 350 000 patients inclus dans une cinquantaine d'essais thérapeutiques contrôlés ont apporté la preuve que le bénéfice clinique de la diminution de 5 mmHg de pression artérielle systolique (PAS) était :

- Indépendant de la valeur de la PAS de base, le bénéfice obtenu étant de même ampleur que la PAS de base soit inférieure à 120 mmHg ou supérieure à 170 mmHg.
- Indépendant de la valeur de la pression artérielle diastolique (PAD) de base, le bénéfice obtenu étant de même ampleur que la PAS de base soit inférieure à 70 mmHg ou supérieure à 110 mmHg.
- Indépendant du fait que le patient soit en prévention cardiovasculaire primaire ou secondaire.
- Indépendant de l'âge, tout au moins de façon valide jusqu'à l'âge de 85 ans.

Ces résultats rappellent celui des méta-analyses conduites dans le domaine des dyslipidémies et relatives à la diminution du LDL cholestérol : ils indiquent qu'il n'y a pas de valeur seuil pour envisager un bénéfice de l'abaissement du LDL ou de la pression artérielle. En matière de pression artérielle, ces deux méta-analyses pourraient modifier les recommandations des prochaines années.

ments coronaires de 7 % et celui de décès CV de 5 % ;

– la seconde méta-analyse étend ce résultat aux patients quel que soit leur âge et à la diminution de pression artérielle diastolique, notamment pour des valeurs de PAD initiale inférieures à 70 mmHg.

Il y a cependant quelques limites à ces conclusions simples et nous en soulignerons trois qui paraissent importantes.

>>> La première est que le bénéfice observé dans toutes les tranches d'âge ne peut être formellement confirmé chez les patients âgés de plus de 85 ans. Cela est potentiellement le fait d'un manque de puissance, le nombre de patients de plus de 85 ans inclus dans ces études étant relativement faible.

>>> La deuxième est que, pour une diminution de 5 mmHg de la PAS (critère de référence de l'étude), la mortalité totale n'est pas significativement diminuée (HR : 0,98 ; IC95 % : 0,96-1,01), ce qui peut être interprété de deux manières : soit il n'y a pas de bénéfice clinique net (ce qui voudrait dire que certains événements adverses non pris en compte ont pu altérer le bénéfice obtenu sur les décès CV), soit la différence de PAS n'est pas assez importante pour permettre d'observer un bénéfice sur la mortalité totale. Cette deuxième hypothèse pourrait paraître la plus probable car une analyse en méta-régression montre que l'ampleur relative du bénéfice CV se majore proportionnellement à la diminution absolue de la PAS. Cependant, il reste possible qu'un événement clinique non pris en compte dans la méta-analyse voie son risque se majorer proportionnellement à la diminution de la PAS.

>>> Enfin, et c'est une limite complémentaire de ce qui est dit précédemment, certains événements cliniques n'ont pas été pris en compte dans cette méta-analyse qui repose principalement sur une évaluation des événements CV. Ainsi, la relation entre diminution de la PAS, quel que soit le niveau initial, et risque

d'événements rénaux majeurs n'est pas évaluée. Par chance, si l'on peut dire, un travail paru aussi en 2021 apporte quelques précisions sur ce point, même s'il connaît quelques limites comme de ne pas avoir été conduit sur données individuelles et ainsi de ne pas pouvoir prendre en compte la valeur de PAS initiale des patients inclus dans les essais.

5. Deux méta-analyses additionnelles

À cette histoire récente il convient donc d'ajouter qu'une autre méta-analyse importante est parue en début d'année 2021 dans le *BMJ*. Sa particularité est d'avoir évalué les effets indésirables associés au traitement antihypertenseur à partir des données de 58 essais thérapeutiques contrôlés ayant inclus 280 000 patients.

Sa conclusion est qu'il n'y a pas d'association entre le traitement antihypertenseur et le risque de chutes mais qu'il y a une association entre ce traitement et le risque de deux événements indésirables de moyenne importance, l'hyperkaliémie et l'hypotension, et le risque de deux événements indésirables majeurs, l'insuffisance rénale aiguë et les syncopes.

Enfin, une autre méta-analyse, publiée dans le *BMJ Open* fin 2020, a évalué les effets du traitement antihypertenseur sur le déclin cognitif à partir des données de 9 essais thérapeutiques contrôlés ayant inclus 35 000 sujets âgés de plus de 60 ans. Son résultat a été de montrer que le traitement antihypertenseur permet de réduire le déclin cognitif.

■ Analyse et synthèse

Comme on le comprend, les deux méta-analyses majeures parues en 2021 et les études SPRINT et STEP devraient modifier la compréhension de la valeur à accorder aux chiffres tensionnels et avoir des implications sur l'attitude qui doit découler de ces nouvelles analyses et interprétations. Elles devraient

donc modifier les prochaines recommandations de prise en charge des chiffres tensionnels car, si ces travaux ont des limites, en partie corrigées par la méta-analyse évaluant les effets indésirables associés au traitement antihypertenseur, ils doivent conduire à de nouvelles réflexions.

Les deux méta-analyses de l'école d'Oxford sont des travaux majeurs puisqu'elles contribuent à **invalidier l'hypothèse d'une courbe en J dans la relation entre PA obtenue sous traitement et risque CV**. Un bénéfice CV est observé lorsque la PA est diminuée, même si initialement elle était inférieure à 120 mmHg pour la PAS ou 70 mmHg pour la PAD et ce, quel que soit l'âge des patients et qu'ils soient en prévention CV primaire ou secondaire. Ces deux méta-analyses confirment que la pression artérielle est bien un facteur de risque cardiovasculaire, sans seuil dans la relation entre PA et risque CV, bien entendu dans les limites des valeurs communément enregistrées, c'est-à-dire au-delà de 100 mmHg. Elles peuvent donc inciter à obtenir les valeurs de PA les plus faibles possibles pour diminuer le risque CV, un peu comme ce qui est démontré pour le cholestérol LDL. Mais, à la différence du LDL, il est évident qu'une PA basse peut devenir symptomatique (syncope), voire délétère (insuffisance rénale aiguë), et qu'il serait plus adapté de parler d'obtenir la PA la plus basse possible dans la limite de la tolérance clinique envisagée pour une situation clinique donnée.

Dès lors, **la définition conceptuelle de l'hypertension artérielle n'est pas modifiée mais la définition opérationnelle l'est considérablement**. Et c'est dans ce contexte que des choix de définitions opérationnelles nouvelles devront être faits : les résultats de ces méta-analyses seront-ils considérés comme suffisamment probants et pertinents ? Faudra-t-il proposer à tous d'avoir la PA la plus basse possible, dans les limites de la tolérance clinique, et donc massifier plus encore le

Billet du mois

traitement pharmacologique permettant de diminuer la pression artérielle ? Ou faudra-t-il fixer des seuils et des cibles d'intervention dépendant du niveau de risque des patients, comme ce qui est fait pour la prise en charge du LDL cholestérol ? Ce qui pourrait conduire, par exemple, à envisager qu'une PAS autour de 130 mmHg puisse être un objectif de prévention primaire mais qu'en prévention secondaire il est souhaitable d'obtenir une PAS autour de 110 mmHg.

Au terme des deux méta-analyses majeures publiées en 2021, les études SPRINT et STEP perdent l'intérêt qu'elles auraient pu avoir en matière de détermination des cibles puisque ces méta-analyses tendent à valider les cibles les plus basses possibles. Les études SPRINT et STEP ont cependant des intérêts complémentaires importants en dessinant ce qui pourrait être le futur de la prise en charge des chiffres de pression artérielle, notamment en validant une attitude de prise en charge reposant sur la mesure de pression artérielle en dehors de la

présence du médecin. Le schéma suivant pourrait ainsi être envisagé au terme de l'analyse de toutes ces études récentes et notamment des apports envisageables des études SPRINT et STEP :

- des experts déterminent tout à la fois pragmatiquement et subjectivement ce que doivent être les seuils et cibles d'intervention en fonction du profil clinique du patient et tant les seuils que les cibles seront plus bas que ceux actuellement recommandés ;
- la pression artérielle est mesurée par le patient lui-même avec un appareil d'automesure relié à une application sur téléphone mobile numérique ;
- les données enregistrées sont adressées régulièrement à un serveur central, avec en sus des données cliniques recueillies par questionnaire numérique et des données biologiques concernant la tolérance du traitement, ainsi que des données concernant la réalité et la régularité de l'ouverture du pilulier contenant les traitements antihypertenseurs ;
- un algorithme provenant du serveur central renvoie au patient les conseils

de prise en charge comprenant, le cas échéant, les modifications thérapeutiques nécessaires, l'ordonnance numérique étant directement adressée au distributeur des traitements, peut-être encore le pharmacien, mais potentiellement un des acteurs des GAFA ou des BATX.

Un problème de santé publique est dorénavant pris en charge presque indépendamment du médecin de premier recours ou du spécialiste.

Bienvenue dans la décennie 2020 !

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.

Offre d'emploi

Dans le cadre de son développement
la SCP Centre cardiologique d'Orléans – Cardioréliance
recherche

1 cardiologue non invasif pour collaboration et/ou association.

Temps complet ou partiel, exercice en masse commune.

Au sein du Pôle Santé Oréliance – établissement certifié A V2016 :

- 16 praticiens cardiologues ;
- 500 lits MCO, 12 lits USC, 12 lits USIC, 60 lits de cardiologie ;
- 4 salles de cathétérisme cardiaque, coronarographie, structurel, ablation, stimulation, DAI, échocardiographie de stress, ETO, IRM, scanner, RCV.

Centre situé à 1 heure de Paris, 10 minutes du centre-ville d'Orléans

Envoyer demande de candidature & CV au Dr Deballon.

Contact : Mme Pujol, attachée de direction : yvonne.pujol@cardioreliance.fr

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. Brembilla-Perrot, Dr J. Chapman,
Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dacher,
Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Dr F. Diévert,
Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana,
Dr L. Fermont, Dr J.M. Foulit, Dr D. Himbert,
Pr Ph. Hoang The Dan, Pr P. Jourdain,
Dr J.M. Juliard, Dr D. Karila-Cohen,
Pr J.P. Laissy, Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart,
Dr D. Marcadet, Dr P.L. 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
C. Poussin (assistante)

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

IMPRIMERIE

Impression : bialec
23, allée des Grands Pâquis
54180 Heillecourt
Commission paritaire : 0122 T 81117
ISSN : 1145-1955
Dépôt légal : 4^e trimestre 2021

Sommaire

Novembre 2021

n° 366



L'Année cardiologique Quoi de neuf en 2021 ?

BILLET DU MOIS

- 3** L'hypertension artérielle
est-elle encore ce qu'elle était ?
Seconde partie
F. Diévert

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

- 59** Quoi de neuf pour le cardiologue
dans le diabète ?
Extension du domaine
de la prescription
F. Diévert

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

- 10** Quoi de neuf
en insuffisance cardiaque ?
M. Galinier, R. Itier, M. Massot,
P. Fournier, S. Brun, E. Cariou,
Y. Lavie-Badie, C. Biendel-Picquet,
C. Delmas, O. Lairez, J. Roncalli

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

- 72** Quoi de neuf
en imagerie cardiovasculaire ?
T. Pezel, J. Garot

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

- 27** Quoi de neuf en rythmologie ?
F. Extramiana

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

- 47** Quoi de neuf
en hypertension artérielle ?
X. Girerd

Un bulletin d'abonnement
est en page 71.
Image de couverture :
©LTDean@shutterstock.com

L'année cardiologique

Quoi de neuf en insuffisance cardiaque ?



**M. GALINIER^{1,2}, R. ITIER¹, M. MASSOT¹,
P. FOURNIER¹, S. BRUN¹, E. CARIOU¹,
Y. LAVIE-BADIE¹, C. BIENDEL-PICQUET¹,
C. DELMAS^{1,2}, O. LAIREZ¹, J. RONCALLI^{1,2}**

¹ Fédération des Services de Cardiologie,
CHU Toulouse-Rangueil, TOULOUSE.

² Université Paul Sabatier-Toulouse III;
Faculté de Médecine, TOULOUSE.

Pour l'insuffisance cardiaque (IC), 2021 restera l'année des recommandations, aboutissement des progrès réalisés ces 5 dernières années, les sociétés américaines [1], canadiennes [2] et européennes [3] ayant successivement présenté leurs conclusions convergentes, faisant entrer la classe des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) dans le quatuor du traitement de fond de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFER). Mais, à peine publiées, ces recommandations, qui constataient une nouvelle fois l'absence de traitement efficace de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEP), ont été dépassées par la rapidité des progrès thérapeutiques, les résultats de l'essai EMPEROR-Preserved [4] ayant retrouvé pour la première fois un bénéfice sur la morbi-mortalité cardiovasculaire d'une molécule dans cette forme d'insuffisance cardiaque, l'empagliflozine, un iSGLT2, faisant de cette classe thérapeutique un traitement de base de toutes les IC.

Parallèlement, l'analyse *a posteriori* de tous les essais cliniques réalisés au cours de l'ICFEP a abouti à faire disparaître le concept, factuel mais physiopathologiquement artificiel, d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection (FE) intermédiaire, située entre 41 et 49 %, au profit du terme d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection modérément réduite (**tableau I**), permettant de faire bénéficier ces patients, représentant jusqu'à 20 % des IC, des mêmes traitements que ceux de l'ICFER.

L'IC à fraction d'éjection modérément réduite

Alors que la conception des essais thérapeutiques avait en 2016 abouti à l'émergence d'une IC d'un 3^e type, située entre les deux formes classiques, l'ICFER (définie par une FE ≤ 40 %) et l'ICFEP (dont le diagnostic nécessitait une FE ≥ 50 %), faisant fi de la physiopathologie qui ne reconnaît que deux temps au cycle car-

diaque, la systole et la diastole, l'analyse en sous-groupes, en fonction de la valeur médiane de la FE à l'inclusion, des essais réalisés au cours de l'ICFEP, notamment de PARAGON-HF [5], dont la limite inférieure de FE allait de 41 à 50 %, a démontré que les différentes molécules utilisées, si elles avaient globalement un effet neutre sur la morbi-mortalité cardiovasculaire, possédaient un bénéfice chez les patients présentant une FE au-dessous de la médiane, située à 57 % dans PARAGON-HF et à 54 % dans EMPEROR-Preserved.

Ainsi, les patients présentant une ICFE modérément réduite – dont il reste maintenant à préciser la valeur de la borne supérieure, probablement plus proche de 55 que de 50 % – tirent un bénéfice des mêmes traitements que ceux avec une ICFER. Les recommandations européennes [3] demandent ainsi de traiter les patients avec une FE modérément réduite, située entre 41 et 49 %, par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), ou mieux, par un inhibiteur de la néprilysine et des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARNi), un bêtabloquant et un antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes (ARM) avec une

	IC à FE réduite	IC à FE modérément réduite	IC à FE préservée
Clinique	Présence de symptômes ± signes d'IC* ¹		
FE	≤ 40 %	41-49 % (54 ?)	≥ 50 % (55 ?)
PN		* ²	BNP en RS > 35 pg/mL en FA > 105 NT-proBNP en RS > 125 pg/mL en FA > 365
Écho		* ²	Anomalies structurelles HVG, dilatation OG (> 34 mL/m ²) Anomalies fonctionnelles E/e' > 9 PAPS > 35 mmHg

Tableau I : Définition de l'insuffisance cardiaque d'après les recommandations ESC 2021 [3]. *¹ : les signes cliniques peuvent être absents aux stades précoces de l'IC; *² : une élévation des peptides natriurétiques (PN) ou la présence d'anomalies échocardiographiques renforcent le diagnostic.

PRÉVENTION CARDIOVASCULAIRE SECONDAIRE

Indications chez l'adulte ⁽¹⁾ :

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

Stratégie thérapeutique ⁽²⁾ :

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



RESITUNE®
ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE

Le seul
comprimé
d'aspirine
en 75 mg ^{(1)*}

75 mg

100 mg



Remboursement Séc. Soc. 65% - agréé Collect.

1. Mentions légales Résitune®, * AMM à la date du 28/04/2015

2. Avis de la Commission de la Transparence Résitune®, 4 novembre 2015

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



Pour une information complète, consultez le Résumé des caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament en flashant ce QR code : ou directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>



L'année cardiologique

classe IIB et un niveau de preuve C, auxquels on peut adjoindre un iSGLT2 au vu des résultats de l'étude EMPEROR-Preserved. Cette simplification nosologique ne reconnaissant plus de fait que deux formes à l'insuffisance cardiaque – à FE réduite (< 50 %) ou préservée (≥ 50 %) – va de pair avec une précision des conditions devant aboutir au diagnostic de l'ICFEp qui repose sur les valeurs des peptides natriurétiques qui doivent être élevées et les données échocardiographiques structurelles et fonctionnelles (**tableau I**).

Enfin, les nouvelles recommandations précisent que c'est la valeur initiale de la FE, et non sa variation sous l'effet du remodelage inverse induit par le traitement, qui permet la classification de l'IC. Ainsi, même en cas de normalisation de la FE il ne faut pas arrêter le traitement de fond de l'IC.

Une révolution dans le traitement de l'ICFEr

>>> Jusqu'à présent le traitement de l'ICFEr obéissait à une hiérarchie, issue de l'histoire des essais thérapeutiques, les nouveaux traitements complétant les thérapeutiques antérieures. Si les Américains [1] conservent une telle approche, le double blocage des systèmes rénine-angiotensine et sympathique restant pour eux la base du traitement de l'ICFEr, **il n'en est plus de même pour les Canadiens [2] et les Européens [3], pour lesquels le traitement de première intention repose maintenant sur les quatre classes thérapeutiques réduisant la mortalité au cours de l'ICFEr, avec une recommandation de classe I et de niveau A : IEC et/ou ARNi, bêta-bloquants, ARM et iSGLT2 (fig. 1)**. Ces quatre classes médicamenteuses doivent être prescrites le plus rapidement possible après le diagnostic et leurs posologies augmentées progressivement, tous les 15 jours, jusque à la dose cible ou maximale tolérée. Les iSGLT2 rentrent ainsi dans le quatuor des traitements de

base de l'ICFEr en devenant la quatrième pièce angulaire, grâce au résultat positif des essais DAPA-HF [6] et EMPEROR-Reduced [7], en se limitant dans l'IC aux molécules utilisées au cours de ces deux études, la dapagliflozine ou l'empagliflozine à la posologie unique de 10 mg.

À la différence du diabète où les iSGLT2 ne sont pas indiqués en cas d'insuffisance rénale du fait de la perte de leur effet hypoglycémiant, lié à la réduction de la glycosurie qu'ils entraînent, au cours de l'ICFEr ils peuvent être utilisés jusqu'à un

débit de filtration glomérulaire supérieur à 20 mL/min. Leur mécanisme d'action, longtemps mystérieux, a été éclairé par les délais d'apparition de leurs effets bénéfiques au cours de deux récents essais thérapeutiques. En effet, dans EMPEROR-Preserved [4], le bénéfice apparaît significatif dès le 18^e jour de traitement, ne pouvant ainsi qu'être hémodynamique, basé sur leurs effets de diurèse osmotique et d'augmentation de la natriurèse, en faisant essentiellement un diurétique intelligent grâce à leur action spécifique sur le tubule proximal mettant en jeu le

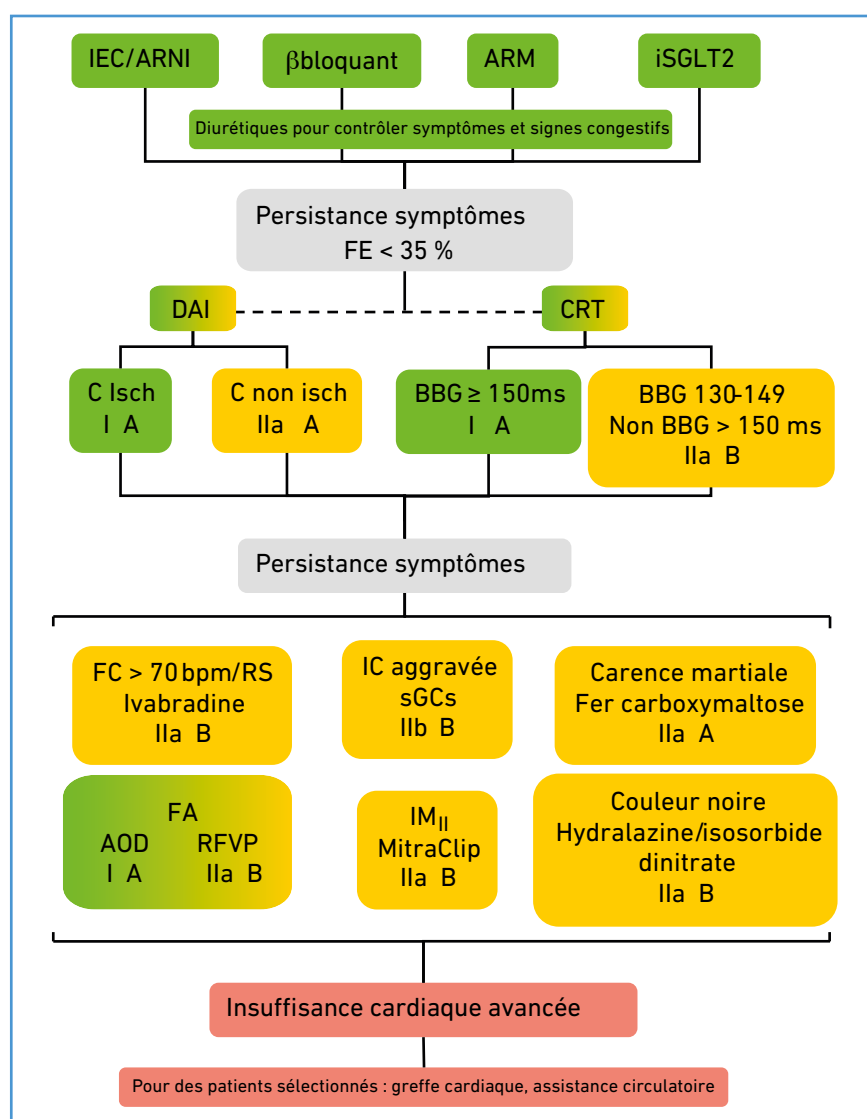


Fig. 1 : Traitement de l'IC à FE réduite (FE ≤ 40 %) d'après les recommandations de l'ESC [3].

réflexe tubulo-glomérulaire, aboutissant à une inhibition du système rénine-angiotensine intrarénal. Alors que dans une analyse ancillaire de l'essai DAPA-HF [8], portant sur les effets de la dapagliflozine sur les événements rythmiques graves (morts subites, arrêts cardiaques ressuscités et arythmies ventriculaires) dans l'ICFEr, les courbes de survie sans événements ne se séparent qu'après plusieurs mois de traitement, suggérant que leurs bénéfices (-21 % d'événements rythmiques) passent par un effet myocardique et non simplement hémodynamique.

>>> La place du **traitement électrique**, qui se situe en deuxième intention, si les patients demeurent symptomatiques et la FE reste < 35 % après au moins 3 mois de traitement médical de fond aux posologies maximales tolérées, a été précisée (**fig. 1**). Le défibrillateur automatique implantable, chez les patients dont l'espérance de vie est supérieure à 1 an, garde une recommandation de niveau I et de classe A chez les patients avec une cardiopathie ischémique mais sa recommandation passe à une classe IIa avec un niveau A pour les cardiopathies non ischémiques en raison de ses effets neutres dans l'étude DANISH [9]. La stimulation multisite garde une recommandation de classe I et de niveau A chez les patients présentant un bloc de branche gauche avec une durée de QRS $\geq$ 150 ms, mais sa recommandation passe à une classe IIa et à un niveau B en cas de bloc de branche gauche avec une durée de QRS comprise entre 130 et 149 ms, rejoignant le niveau des recommandations des patients présentant un non bloc de branche gauche et une durée de QRS $\geq$ 150 ms.

>>> En troisième intention, la **prise en charge thérapeutique doit être personnalisée**, basée sur les différents phénotypes possibles, faisant appel aux thérapeutiques réduisant le risque d'hospitalisation pour IC (**fig. 1**). En cas d'insuffisance cardiaque aggravée, notamment en cas d'hospitalisation pour

décompensation, un stimulateur de la guanylate cyclase, le vericiguat, qui va lutter contre la dysfonction endothéliale spécifique de l'insuffisance cardiaque, en augmentant la formation de GMP cyclique, doit être utilisé si le niveau tensionnel l'autorise (pression artérielle systolique > 100 mmHg), à dose progressivement croissante (recommandations de classe IIb et de niveau B).

En effet, dans l'étude VICTORIA [10], réalisée chez 5 050 patients sévères puisqu'ayant présenté une décompensation dans les 6 derniers mois et gardant des taux de peptides natriurétiques nettement élevés (NT-proBNP > 1 000 en rythmes sinusal ou > 1 600 pg/mL en fibrillation atriale), le vericiguat a diminué de 10 % les risques d'hospitalisation pour IC sans variation significative (- 7 %) des décès cardiovasculaires. Si la fréquence cardiaque reste élevée $\geq$ 70 bpm malgré une dose maximale tolérée de bêtabloquants et le patient est en rythme sinusal, un inhibiteur du courant If, l'ivabradine, pourra être prescrit (recommandation de classe IIa et de niveau B).

Chez les patients à peau noire, il aurait été intéressant de prescrire une association de vasodilatateur artériel (hydralazine) et veineux (isosorbide dinitrate à forte posologie) mais ces anciens médicaments ne sont plus disponibles en France...

Chez les patients en fibrillation atriale, une anticoagulation à l'aide d'un anticoagulant oral direct devra être privilégiée en l'absence de contre-indication (recommandations de classe I et de niveau A) et si l'arythmie provoque ou aggrave l'insuffisance cardiaque une isolation par radiofréquence des veines pulmonaires proposée (recommandation de classe IIa et de niveau B). En cas d'insuffisance mitrale secondaire sévère malgré un traitement médical optimal, chez des patients bien sélectionnés avec des critères proches de ceux de l'étude COAPT (FE entre 20 et 50 %, diamètre télésystolique VG $\leq$ 70 mm, pres-

sion artérielle pulmonaire systolique < 70 mmHg...) [11], une plastie valvulaire percutanée par MitraClip pourra être proposée (recommandation de classe IIa et de niveau B).

Chez tous les patients, une carence martiale, qui doit être régulièrement recherchée par un dosage de la ferritinémie et du coefficient de saturation de la transferrine, sera corrigée par un apport par voie intraveineuse en fer carboxymaltose, grâce à une recommandation de classe IIa et de niveau A dans l'IC chronique avec FE < 45 %, qui a été étendue aux patients hospitalisés pour décompensation cardiaque et présentant une FE < 50 % (classe IIa, niveau B) en raison des résultats de l'étude AFFIRM-AHF [12]. En effet, dans cette étude réalisée chez 1 132 patients hospitalisés pour IC aiguë, présentant une FE < 50 % et une carence martiale, la supplémentation en carboxymaltose ferrique en fin d'hospitalisation a diminué de 26 % le risque de nouvelle hospitalisation pour IC, sans réduction de la mortalité. Dans l'analyse en sous-groupe, la correction de la carence martiale est apparue plus efficace au cours des cardiopathies ischémiques que non ischémiques.

Enfin un traitement efficace pour l'ICFEp

L'étude EMPEROR-Preserved [4] met fin à une série d'essais neutres dans l'ICFEp. En effet, alors que les essais avec les IEC, les ARA2, les ARNi, les bêtabloquants et les ARM n'avaient pas réussi à démontrer une diminution de leur critère primaire au cours de ce syndrome, l'empagliflozine à la posologie journalière de 10 mg a diminué, après un suivi moyen de 26 mois, les décès cardiovasculaires ou les hospitalisations pour IC de 21 % (**fig. 2**). Ces bénéfices portent essentiellement sur la prévention des hospitalisations pour IC qui sont réduites de 29 % alors que la diminution des décès cardiovasculaires de 9 % n'atteint pas le seuil de significativité.

L'année cardiologique

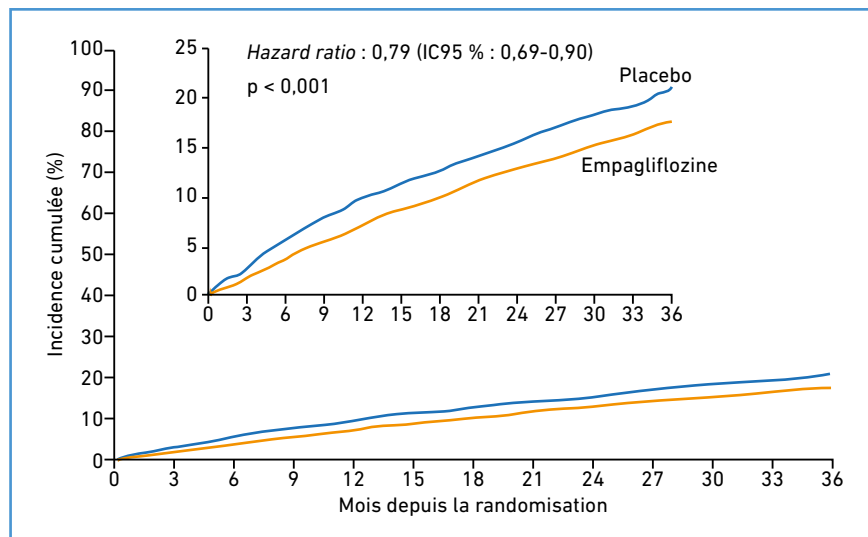


Fig. 2 : Étude EMPEROR-Preserved : empagliflozine dans l'ICFEP [4].

L'absence de réduction de la mortalité totale (RR : 1,00 ; IC95 % : 0,87-1,15) démontre une nouvelle fois que le pronostic vital de ce syndrome est plus lié aux comorbidités qu'à l'IC. L'analyse en sous-groupes retrouve des résultats très homogènes, le bénéfice de l'empagliflozine étant notamment identique selon le statut glycémique des patients. Quant aux effets secondaires, ils ne sont pas plus nombreux que sous placebo. Si les résultats de l'étude DELIVER-HF, réalisée avec la dapagliflozine, se révèlent positifs, les iSGLT2 deviendraient ainsi le traitement de base de l'ICFEP.

La place des interventions multidisciplinaires se précise

À l'heure de la pandémie que nous traversons, les recommandations européennes ont souligné l'importance des vaccinations contre les maladies respiratoires, sources majeures de décompensation au cours de l'IC [3]. Si la vaccination contre la COVID-19, qui doit être systématique chez les insuffisants cardiaques [13] qui développent des formes pulmonaires plus sévères, avec un risque de décès multiplié par 1,9 à 2,5 [14-16] selon les séries, ne fait pas encore l'objet d'une recommandation, les vaccina-

tions contre la grippe saisonnière et les pneumocoques font maintenant l'objet d'une recommandation de classe IIa et de niveau B.

Malgré des données divergentes [17, 18], la télésurveillance non invasive rentre également, à l'occasion de la crise sanitaire et du confinement qu'elle a généré, dans les recommandations avec une classe IIb et un niveau B. Au vu des résultats mitigés de l'essai OSICAT [18], elle doit être médicale et proposée en priorité aux patients les plus sévères, en stade III ou IV de la NYHA, les plus isolés et les plus compliants, toujours associée à un accompagnement thérapeutique.

Enfin, la pratique d'un exercice physique reste recommandée avec une classe I et un niveau A pour améliorer la tolérance à l'effort ainsi que la qualité de vie et réduire les risques d'hospitalisation, bien que ses effets sur la mortalité restent incertains [19].

Une meilleure organisation de la prise en charge de l'IC avancée

Afin d'améliorer le pronostic encore très sombre de l'IC avancée, dont le taux

de mortalité à 1 an varie de 25 à 75 % suivant les séries, les recommandations européennes insistent sur la nécessité d'un diagnostic précoce, permettant de référer les patients à un centre expert en vue de proposer un traitement adapté à des patients qui ne soient pas en phase terminale de leur maladie. Les critères de définition de l'IC avancée ont été précisés [3] comprenant la présence, malgré un traitement médical et électrique optimal :

- de symptômes sévères et persistants d'IC avec une classe NYHA III ou IV ;
- d'une dysfonction cardiaque sévère définie par la présence d'au moins un des critères suivants : FE ventriculaire gauche ≤ 30 %, IC droite isolée, anomalies valvulaires sévères non opérables, cardiopathies congénitales sévères non opérables, persistance de taux élevés de peptides natriurétiques et dysfonction diastolique ventriculaire gauche sévère ou anomalies structurelles ;
- d'épisodes congestifs pulmonaires ou périphériques nécessitant le recours à de hautes doses de diurétiques intraveineux (ou des associations de diurétiques) ou d'épisodes de bas débit nécessitant l'utilisation d'inotropes ou de vasoconstricteurs ou d'arythmies ventriculaires malignes nécessitant plus d'une visite non planifiée ou une hospitalisation au cours des 12 derniers mois ;
- d'une altération sévère des capacités à l'exercice d'origine cardiaque, avec une distance de marche au test des 6 min < 300 m ou un pic VO_2 < 12 mL/kg/min ou inférieur à 50 % de la valeur théorique.

Sur le plan médicamenteux, les recommandations mentionnent le possible usage futur de l'omécamtiv mécarbil, un inotrope positif activateur de la myosine, qui, au cours de l'essai GALACTIC-HF, a diminué les hospitalisations pour IC sans augmenter la mortalité à la différence des anciennes molécules [20]. Elles insistent sur l'intérêt de l'association de diurétiques permettant un blocage séquentiel de la réabsorption sodée tout au long du néphron grâce à l'utilisation, à côté des diurétiques de

l'anse, des iSGLT2, des thiazidiques et des ARM sous surveillance biologique stricte [21], avant d'envisager le recours à l'ultrafiltration. En fonction de leur sévérité, appréciée par la classification INTERMACS, de leur espérance et de leur qualité de vie et des comorbidités, si une approche palliative n'est pas privilégiée, les patients devront être référés à un centre expert pour envisager la réalisation d'une greffe cardiaque ou la mise en place d'une assistance circulatoire définitive, les appareils à flux continu de dernière génération autorisant une survie de 80 % à 1 an et de 70 % à 2 ans comparable à celle de la greffe [22, 23].

La recherche d'une étiologie : une étape essentielle à la prise en charge de l'IC

Les recommandations européennes [3] insistent sur la nécessité d'un bilan étiologique qui sera guidé par le type d'IC et

pourra avoir recours à l'échocardiographie de stress, l'IRM cardiaque, le scanner coronaire et/ou la coronarographie, les examens scintigraphiques, d'éventuels tests génétiques, en fonction de la présentation phénotypique, et aboutira, s'il existe, à proposer un traitement spécifique. Une place importante est faite à l'amylose cardiaque, dont la forme à la transthyrétine sauvage est à l'origine de 6 à 16 % des ICFEP ou des hypertrophies ventriculaires gauches inexplicables après 65 ans, dont les critères diagnostiques ont été revus [24].

Suspectée chez les patients dont l'épaisseur ventriculaire gauche est ≥ 12 mm, elle ne nécessite plus obligatoirement le recours à la preuve histologique si la scintigraphie au biphosphonate retrouve une fixation cardiaque de grade 2-3 en l'absence d'anomalie du bilan immunologique (**fig. 3**). Son traitement repose sur le tafamidis avec une recommandation de classe I et de niveau B, alors que dans les

formes héréditaires, s'il existe une atteinte neurologique périphérique, il peut avoir recours au patisirane ou à l'inotersen.

Ainsi, l'année 2021 s'inscrit comme un tournant évolutif majeur dans la prise en charge de l'IC.

BIBLIOGRAPHIE

1. MADDOX TM, JANUZZI JL, ALLEN LA *et al.* 2021 Update to the 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment : answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction. A report of the American College of Cardiology solution set oversight committee. *J Am Coll Cardiol*, 2021;77:772-810.
2. McDONALD M, VIRANI S, CHAN M *et al.* CCS/CHFS Heart failure guidelines update : defining a new pharmacologic standard of care for heart failure with reduced ejection fraction. *Can J Cardiol*, 2021;37:531-546.
3. McDONAGH T, METRA M, GARDNER RS *et al.* 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic

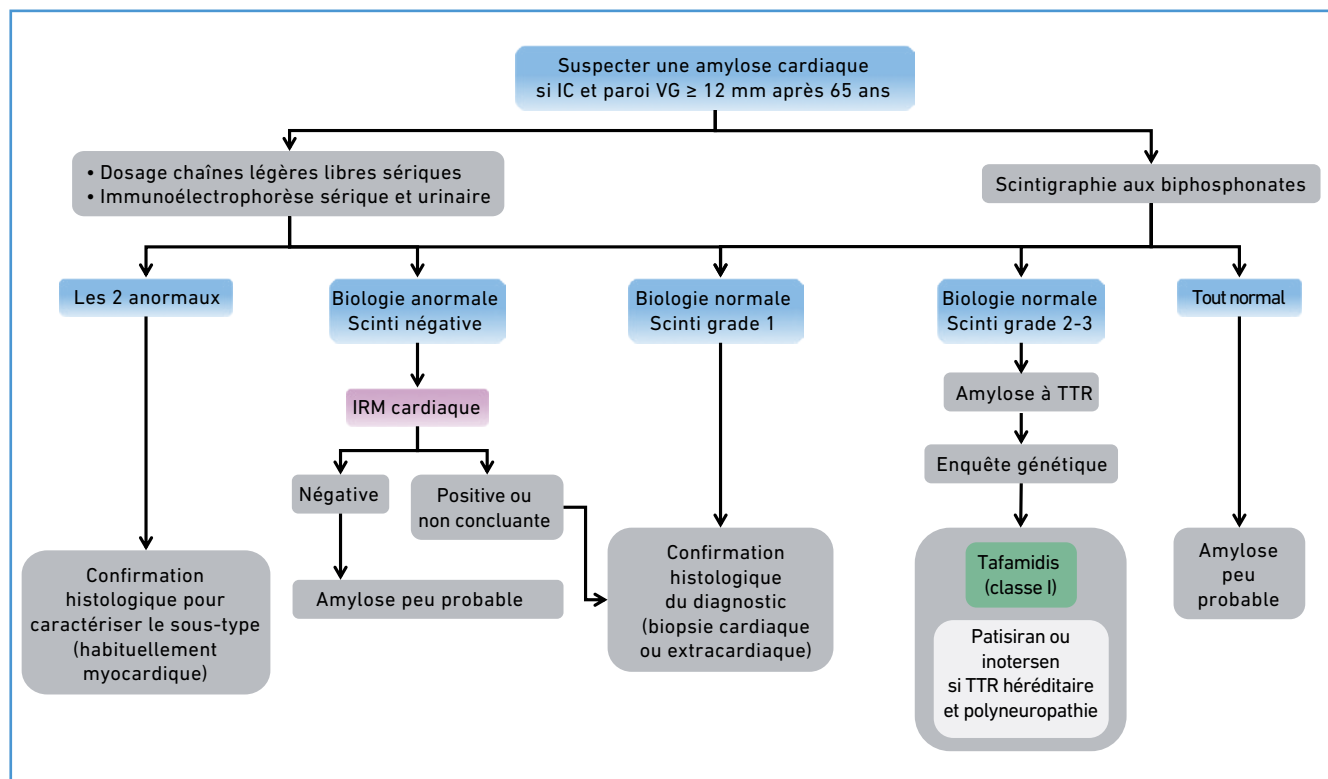


Fig. 3 : Diagnostic et traitement de l'amylose cardiaque chez les patients insuffisants cardiaques [3].

L'année cardiologique

- heart failure. Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with a special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2021;00:1-128. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
4. PACKER M, BUTLER J, ZANNAD F *et al.* Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients with Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction: The EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation*, 2021. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056824
5. McMURRAY JJV, JACKSON AM, LAM CSP *et al.* Effects of Sacubitril-Valsartan Versus Valsartan in Women Compared With Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Insights From PARAGON-HF. *Circulation*, 2020;141:338-351.
6. McMURRAY JJV, SOLOMON SD, INZUCCHI SE *et al.*; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*, 2019;381:1995-2008.
7. PACKER M, ANKER SD, BUTLER J *et al.*; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*, 2020;383:1413-1424.
8. CURTAIN JP, DOCHERTY KF, JHUNG PS *et al.* Effect of dapagliflozin on ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac arrest, or sudden death in DAPA-HF. *Eur Heart J*, 2021;ehab560. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab560>
9. LARS KØBER, JENS J THUNE, JENS C NIELSEN *et al.* Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*, 2016;375:1221-1230.
10. PAUL W ARMSTRONG, BURKERT PIESKE, KEVIN J ANSTROM *et al.* Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*, 2020;382:1883-1893.
11. SARANO ME, MICHELENA HI, GRIGIONI F. Treatment of functional mitral regurgitation. *Circulation*, 2019;139:2289-2291.
12. PONIKOWSKI P, KIRWAN BA, ANKER SD *et al.*, on behalf of the AFFIRM-AHF investigators. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*, 2020;396:1895-1904.
13. RONCALLI J, ROUBILLE R, LAMBLIN N *et al.*; Heart Failure Group of the French Society of Cardiology. Coronaravirus disease vaccination in heart failure: no time to waste. *Arch Cardiovasc Dis*, 2021;114:434-438.
14. GARCIA JA, LEE S, GUPTA A *et al.* Prognostic impact of prior heart failure in patients hospitalized with COVID-19. *J Am Coll Cardiol*, 2020;76:2334-2348.
15. BHATT AS, JERING KS, VADUGANATHAN M *et al.* Clinical outcomes in patients with heart failure hospitalized with COVID-19. *JACC Heart Fail*, 2021;9:65-73.
16. MEHRA M, DESAI SS, KUY RR *et al.* Cardiovascular disease, drug and mortality in Covid-19. *En Engl J Med*, 2020;382:e102
17. KOEHLER F, KOEHLER K, DECKWART O *et al.* Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure (TIM-HF2): a randomized, controlled, parallel-group, unmasked trial. *Lancet*, 2018;392:1047-1057.
18. GALINIER M, ROUBILLE F, BERDAGUE P *et al.*; OSICAT Investigators. Telemonitoring versus standard care in heart failure: a randomised multicentre trial. *Eur J Heart Fail*, 2020;22:985-994.
19. TAYLOR RS, WALKER S, CIANI O *et al.* Exercise-based cardiac rehabilitation for chronic heart failure: the EXTRAMATCH II individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess*, 2019;23:1-98.
20. TEERLINK JR, DIAZ R, FELKER GM *et al.*; GALACTIC-HF Investigators. Effect of ejection fraction on clinical outcomes in patients treated with omécamtiv mécarbil in GALACTIC-HF. *J Am Coll Cardiol*, 2021;78:97-108.
21. MULLENS W, DAMMAN K, HARJOLA VP *et al.* The use of diuretics in heart failure with congestion – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, 2019;21:137-155.
22. ZIMPFER D, GUSTAFSSON F, POTAPOV E *et al.* Two-year outcome after implantation of a full magnetically levitated left ventricular assist device: results from the ELEVATE Registry. *Eur Heart J*, 2020;41:3801-3809.
23. TEUTEBERG JJ, CLEVELAND JC, COWGER J *et al.* The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2019 annual report: the changing landscape of devices and indications. *Ann Thorac Surg*, 2020;109:649-660.
24. GARCIA-PAVIA P, RAPEZZI C, ADLER Y *et al.* Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail*, 2021;23:512-526.

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

L'année cardiologique

Quoi de neuf dans le SCA et en cardiologie interventionnelle ?



O. BARTHÉLÉMY

Institut de Cardiologie
CHU Pitié-Salpêtrière, PARIS.

Après un bouleversement de nos activités imposé par la pandémie, l'année 2021 signe le retour à une activité clinique et de recherche en cardiologie presque normale.

Voici une sélection forcément subjective des nouveautés concernant le syndrome coronaire aigu et la cardiologie interventionnelle communiquées en 2021 : réduction de durée et modifications des associations antithrombotiques chez le coronarien stenté, importance du caractère complet de la revascularisation, bilan mitigé pour la FFR, confirmations et perspectives d'avenir dans la prise en charge des arrêts cardiaques préhospitaliers, nouvel outil pour fragmenter les calcifications coronaires et quelques données sur le post-infarctus.

Bonne lecture !

Antithrombotiques

1. Réduction de la durée des traitements

Cette année, le mot d'ordre semble être la réduction de la durée des traitements antithrombotiques chez les patients coronariens stentés. À commencer par la trithérapie antithrombotique (TAT), indiquée après angioplastie chez les patients sous anticoagulant au long cours et associée à une augmentation significative des complications hémorragiques.

Les **nouvelles guidelines NSTEMI de l'ESC recommandent de limiter la durée d'exposition à la TAT** à la période intrahospitalière ou pour une durée maximale de 7 jours, puis de recourir à une thérapie antithrombotique double (DAT) associant un nouvel anticoagulant

oral (NACO) à pleine dose et un antiplaquettaire (plutôt le clopidogrel qui était l'antiplaquettaire utilisé dans la plupart des études randomisées) (classe I, A) [1]. En cas de risque ischémique élevé ou de particularités anatomiques prédisposant à la thrombose, il est recommandé de poursuivre la TAT pendant 1 mois (classe IIa, C).

>>> L'étude **COBRA-REDUCE** a comparé, chez 1000 patients sous anticoagulant, une stratégie de traitement antiplaquettaire double (DAPT) courte (14 jours) vs "conventionnelle" (3 à

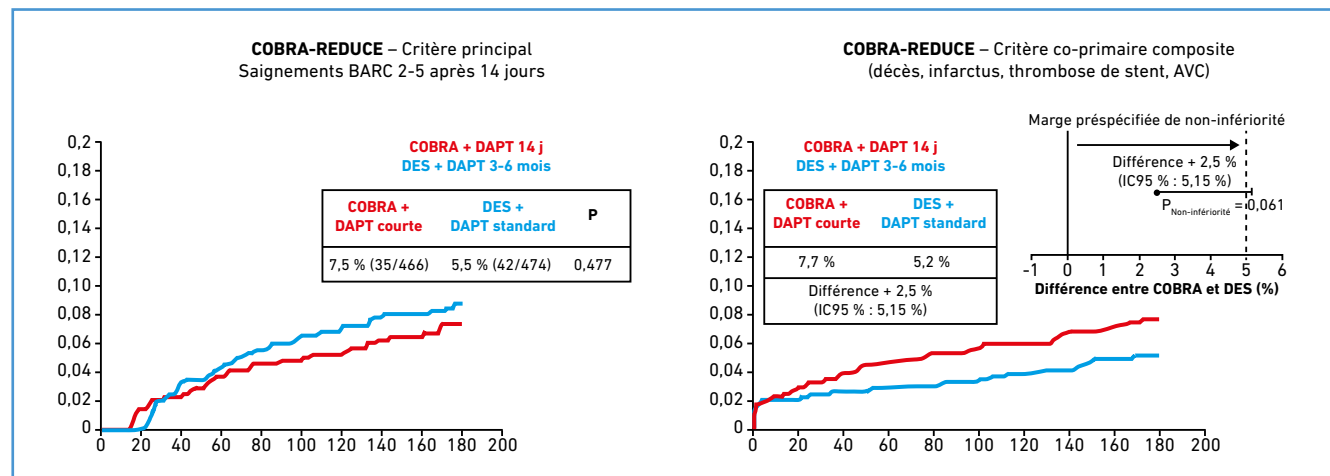


Fig. 1 : Résultat à 6 mois de l'étude COBRA-REDUCE. Critères de jugement primaire de sécurité (hémorragie BARC 2-5) et d'efficacité (décès, infarctus, thrombose de stent, AVC). DAPT : double traitement antiplaquettaire.

L'année cardiologique

6 mois) après angioplastie. Dans la stratégie courte le stent COBRA PzF™ (stent cobalt-chrome à mailles fines [71 mm], recouvert d'un nano-coating en Polyzone-F [$\leq 0,05$ mm] aux propriétés thromborésistantes et anti-inflammatoires sans drogue antimitotique) et dans le groupe contrôle un DES de seconde génération étaient utilisés [2].

À 6 mois, les taux du critère primaire de jugement hémorragique (saignement BARC 2-5) étaient comparables (7,5 % vs 8,9 % ; $p = 0,477$) quelle que soit la stratégie utilisée, avec cependant une réduction significative ($p = 0,026$) sur un des critères secondaires (saignement BARC 1-5) avec la DAPT courte (**fig. 1**). Cependant, la stratégie courte n'était pas non inférieure sur le critère ischémique (décès, infarctus, thrombose de stent, AVC : 7,7 % vs 5,2 % ; p non-infériorité = 0,06).

Pas de bénéfice donc à une TAT de 14 jours après angioplastie chez le coronarien stable sous anticoagulant au long cours dans cette étude. On notera cependant que le groupe contrôle ne correspond pas au standard de durée de TAT dans cette population. Par ailleurs, on observe un taux de revascularisation de la lésion cible plus élevé dans le groupe TAT courte (TLR 3,7 % vs 0,9 % ; $p = 0,004$) à mettre peut-être en relation avec l'absence de drogue antimitotique sur le stent utilisé dans ce groupe.

>>> La réduction de durée de la bithérapie est également d'actualité avec la publication des résultats de l'étude **MASTER DAPT** dans le *New England Journal of Medicine* [3]. Jusqu'à présent les études suggérant un bénéfice sur le risque hémorragique d'une DAPT courte après implantation d'un stent coronaire n'étaient pas randomisées ou portaient sur des populations à bas risque hémorragique et/ou ischémique.

L'étude **MASTER DAPT** a comparé chez plus de 4 400 patients à haut risque hémorragique l'arrêt vs la poursuite de la DAPT 1 mois après angioplastie avec

un stent Ultimaster (stent cobalt chrome à mailles fines et polymère résorbable coâté au sirolimus). La randomisation était stratifiée en fonction de la prise d'un traitement anticoagulant. La durée totale de DAPT était de 3 mois en cas d'anticoagulant et de 6 mois en l'absence d'anticoagulant dans le groupe poursuite de la DAPT.

L'âge moyen était de 76 ans, avec 69 % d'hommes, l'indication de l'angioplastie était un SCA dans 48 % des cas. Un tiers des patients était sous anticoagulant. Dans le groupe DAPT courte, après 1 mois, une monothérapie antiplaquettaire avec clopidogrel 54 %, aspirine 29 %, ticagrelor 14 % ou prasugrel 1 % était poursuivie. Les trois critères de

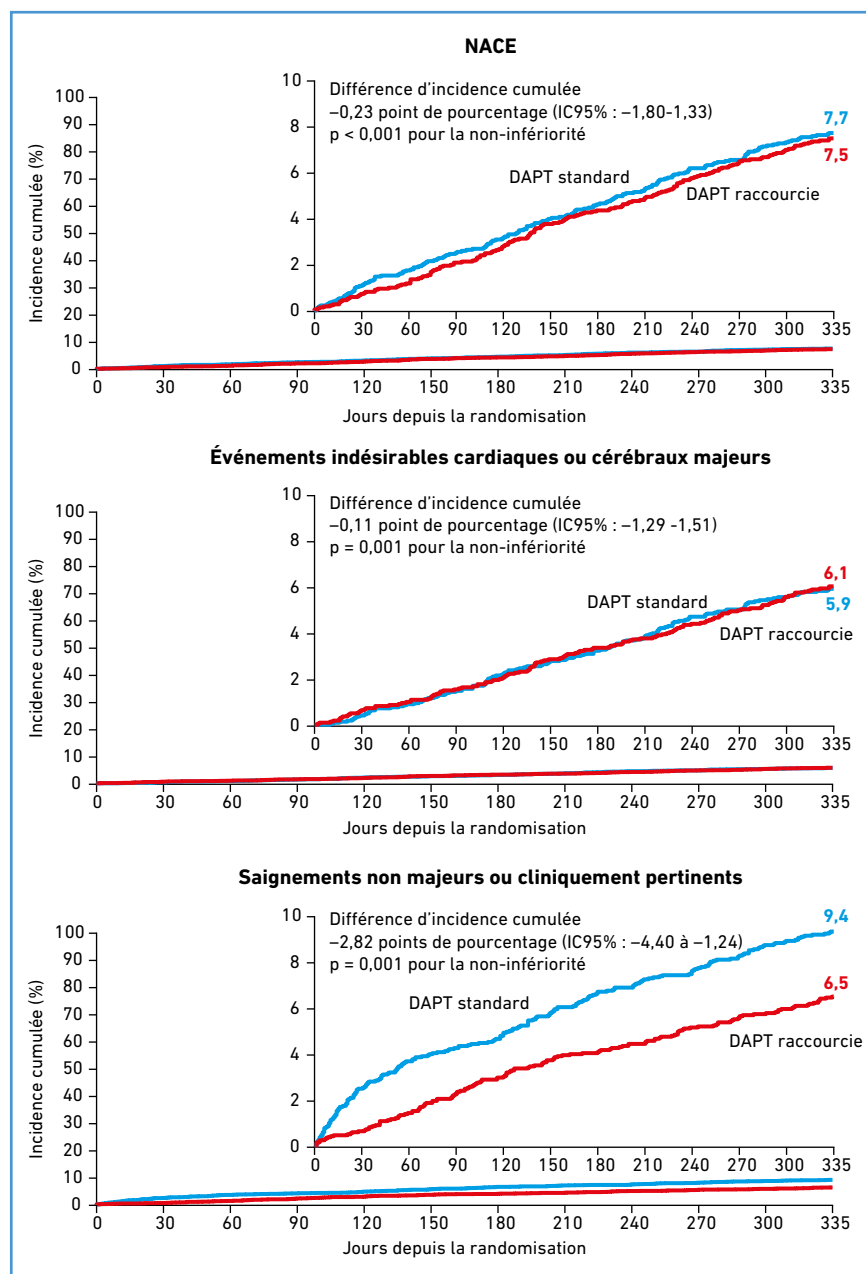


Fig. 2 : Résultats de l'étude MASTER DAPT : NACE, MACCE et hémorragie BARC 2,3 et 5 à 1 an.

jugement primaires étaient les NACE (décès, infarctus, AVC, hémorragie majeure), les MACCE (décès, infarctus, AVC) et les hémorragies majeures ou cliniquement pertinentes à 1 an.

La stratégie DAPT courte était non inférieure pour les critères NACE (7,5 % vs 7,7 % ; p non-infériorité < 0,001) et MACCE (6,1 % vs 5,9 % ; p non-infériorité = 0,001), et supérieure pour le critère hémorragique (6,5 % vs 9,4 % ; p < 0,001) comparée à une DAPT classique (**fig. 2**). Le bénéfice sur la réduction des événements hémorragiques est essentiellement observé dans le sous-groupe des patients non anticoagulés.

Les limites de l'étude sont son caractère ouvert, une DAPT de durée hétérogène et plus longue que celle recommandée pour les patients sous anticoagulant, une monothérapie antiplaquettaire variable et des bornes de non-infériorité larges pour un taux d'événement plus faible qu'escompté.

L'angioplastie coronaire est une procédure sûre lorsqu'elle est réalisée chez des patients stables avec un taux de complications faible (< 1 %). Cependant, une élévation de troponine post-angioplastie n'est pas rare et elle est associée à un moins bon pronostic.

>>> L'étude **ALPHEUS**, conduite par le Pr Johanne Silvain et publiée dans le *Lancet*, a étudié l'impact d'une inhibition plaquettaire forte par ticagrelor comparée au traitement de référence par clopidogrel chez les coronariens stables bénéficiant d'une angioplastie élective à haut risque [4]. 1 900 patients avec au moins un critère de risque clinique ou anatomique ont été randomisés pour le choix du traitement antiplaquettaire (ticagrelor vs clopidogrel). Les patients sous anticoagulant étaient exclus. Le critère de jugement primaire associé était l'infarctus de type 4a, 4b ou le dommage myocardique majeur. Les patients, âgés en moyenne de 66 ans, avaient en moyenne plus de 3 critères de haut

risque, notamment plus d'un 1/3 étaient diabétiques et 2/3 multitrunculaires. La procédure était effectuée par voie radiale dans 95 % des cas.

L'étude ancillaire **BIO ALPHEUS** montre que l'inhibition plaquettaire (VASP) est significativement et plus rapidement réduite après une dose de charge de ticagrelor vs clopidogrel. À 48 heures, aucune différence n'était observée sur le critère primaire de jugement (infarctus périprocéduraux de type 4a ou 4b et dommage myocardique majeur) (**fig. 3**). Et on observe un excès de saignements BARC 1-5 avec le ticagrelor, sans excès de saignements majeurs, ceux-ci étant par ailleurs extrêmement rares. Il n'est donc pas nécessaire d'obtenir une inhibition plaquettaire forte et rapide après angioplastie élective chez le coronarien

stable à haut risque. Le clopidogrel reste le traitement de référence dans cette indication.

2. Stratégie antiplaquettaire

À distance de l'angioplastie, quel antiplaquettaire au long cours pour les patients coronariens stentés ? On se souvient des résultats de l'étude CAPRIE qui avaient démontré un bénéfice du clopidogrel comparé à l'aspirine chez les patients artéritiques. Ce bénéfice n'était pas retrouvé dans le sous-groupe des patients coronariens avec antécédent d'infarctus.

>>> L'étude **HOST-EXAM** pose à nouveau la question du bénéfice d'une monothérapie antiplaquettaire par clopidogrel plutôt que par l'aspirine à l'ère

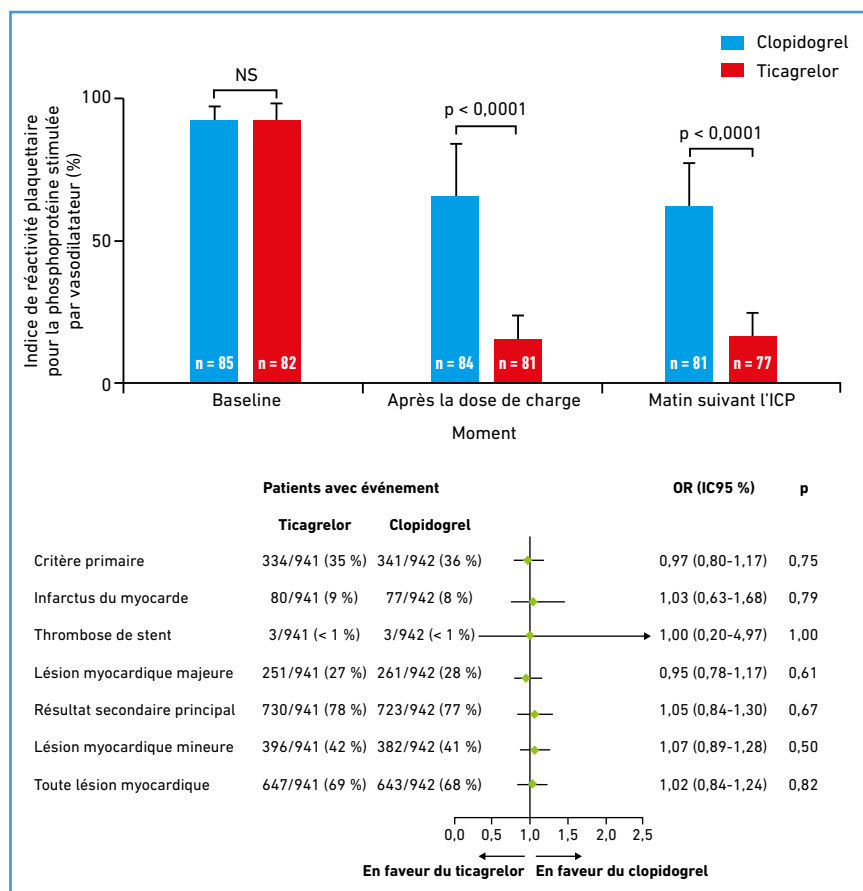


Fig. 3 : Résultats de l'étude ALPHEUS : réactivité plaquettaire (VASP) dans le groupe ticagrelor et clopidogrel. Critères primaires et secondaires à 48 heures.

L'année cardiologique

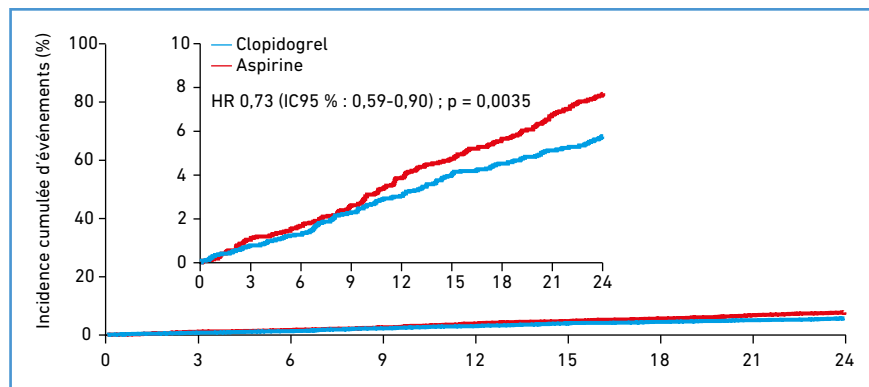


Fig. 4 : Résultats à 2 ans de l'étude HOST-EXAM. Critère primaire (décès, infarctus, AVC, réhospitalisation pour un SCA et hémorragie BARC ≥ 3).

moderne de l'angioplastie coronaire (stent actif, statines) [5]. Actuellement, un traitement par aspirine faible dose est recommandé à vie après arrêt de la DAPT chez les coronariens stentés (I, A) et le clopidogrel n'est recommandé qu'en seconde intention. Cette étude multicentrique coréenne a comparé en ouvert ces deux traitements chez 5 500 patients âgés en moyenne de 63 ans pris en charge initialement pour un SCA dans 3/4 des cas. La randomisation intervenait à l'arrêt de la DAPT, soit 6 à 12 mois après l'angioplastie initiale.

Après 2 ans de suivi, on observe une réduction absolue de 2 % du critère primaire (décès, infarctus, AVC, réhospitalisation pour un SCA et hémorragie BARC ≥ 3) avec le clopidogrel, soit un nombre de patients à traiter pour éviter un événement (NNT) égal à 50 (**fig. 4**). Le bénéfice est consistant sur le critère ischémique (HR: 0,68; IC95 % : 0,52-0,87; $p = 0,0028$) et le critère hémorragique (HR: 0,70; IC95 % : 0,51-0,98; $p = 0,036$).

Il existe cependant plusieurs limites à cette étude: la randomisation est "en ouvert", la population d'Asie de l'Est a des taux de mutation du *CYP2C19* et donc de résistance au clopidogrel élevés par rapport à la population caucasienne, l'absence de monitoring de la fonction plaquettaire, une randomisation à distance de l'angioplastie (6 à 18 mois) et le suivi limité à 2 ans (mais un suivi à 10 ans

est prévu !). Ces résultats devront être confirmés avant de ranger l'aspirine dans la pharmacie et d'adopter le clopidogrel chez nos patients coronariens stentés.

Ces dernières années, une nouvelle stratégie antiplaquettaire a été largement étudiée: les études GLOBAL LEADERS, TWILIGHT et TICO ont étudié l'intérêt d'une monothérapie antiplaquettaire par ticagrelor après une courte période de DAPT [6].

>>> L'étude **GLOBAL LEADERS** a comparé, en ouvert, chez près de 16 000 patients, une DAPT par aspirine et ticagrelor d'un mois suivie par une monothérapie par ticagrelor de 23 mois à une DAPT classique par aspirine et ticagrelor pendant 12 mois suivie d'une monothérapie par aspirine. La moitié des patients était traitée pour un SCA. À 2 ans, la stratégie à l'étude n'était pas supérieure sur le critère de jugement primaire associant décès et infarctus comparée à la DAPT standard (*rate ratio*: 0,87; IC95 % : 0,75-1,01; $p = 0,073$). On note cependant l'absence de surrisque hémorragique majeur et de thrombose de stent avec cette nouvelle stratégie.

>>> L'étude **TWILIGHT** a comparé, en aveugle, une DAPT associant aspirine et ticagrelor pendant 3 mois suivie de ticagrelor seul vs la même DAPT pour une durée de 12 mois chez plus de 7 000 patients à haut risque. Près de

2/3 des patients étaient pris en charge pour un SCA. Dans cette étude, la survenue du critère primaire (hémorragie BARC 2, 3 ou 5) était réduite avec la stratégie courte (HR: 0,56; IC95 % : 0,45-0,68; $p < 0,001$) avec des taux d'événements ischémiques non inférieurs (HR: 0,99; IC95 % : 0,78-1,25; p non-infériorité $< 0,001$).

>>> L'étude **TICO** est la première étude conduite exclusivement sur une population de patients pris en charge pour un SCA et ayant reçu un stent actif au sirolimus de nouvelle génération. Parmi les 3 000 patients randomisés – selon le même protocole que l'étude TWILIGHT – âgés en moyenne de 60 ans et principalement masculins (80 %), un tiers présentait un STEMI, un tiers un NSTEMI et le dernier tiers un angor instable. À 1 an, on observe une réduction absolue du nombre d'événements indésirables (NACE) de 2 % avec la monothérapie par ticagrelor (**fig. 5**). Le taux d'hémorragies majeures est significativement réduit (HR: 0,56; IC95 % : 0,34-0,91; $p = 0,02$) sans différence sur les événements ischémiques (HR: 0,69; IC95 % : 0,45-1,06; $p = 0,09$). Malgré un design en ouvert, les résultats de TICO sont concordants avec ceux de TWILIGHT en montrant une réduction de moitié du risque hémorragique après arrêt de la DAPT à 3 mois.

Une inhibition puissante et rapide des récepteurs P2Y₁₂ est la base du traitement antiplaquettaire en phase aiguë d'infarctus. L'hyperréactivité plaquettaire est associée à une augmentation des dommages myocardiques, un moins bon flux coronaire et une obstruction microvasculaire plus étendue. Or, le délai d'action des inhibiteurs oraux des récepteurs P2Y₁₂ (ticagrelor, prasugrel) est d'environ 1 à 2 heures du fait d'une absorption gastro-intestinale ralentie. L'administration de comprimés écrasés améliore la biodisponibilité et permet une inhibition plaquettaire plus précoce.

>>> L'étude **COMPARE CRUSH** a donc comparé, chez 730 patients pris en charge pour un STEMI, une dose de charge de

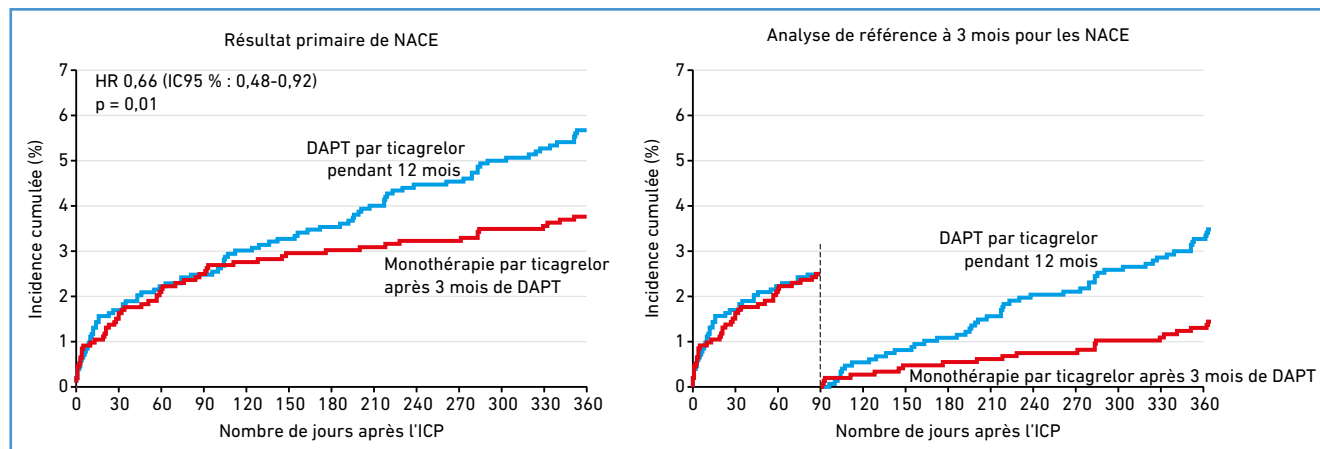


Fig. 5 : Résultats à 1 an de l'étude TICO. NACE (décès, infarctus, thrombose de stent, AVC, TVR), analyse landmark à 3 mois.

prasugrel “crushée” (les comprimés sont écrasés) vs en comprimé avec deux critères primaires de jugement : angiographique (flux TIMI sur la première acquisition angiographique) et électrique (résolution du segment ST 1 heure après angioplastie) [7]. Dans cette étude

multicentrique, les procédures étaient réalisées par voie radiale dans 94 % des cas, 40 % des patients étaient multitrunculaires, une angioplastie primaire était réalisée dans 97 % des cas et le délai entre l'administration de la dose de charge et l'angioplastie était inférieur à 1 heure.

Aucune différence n'est observée sur les deux critères primaires de jugement (flux TIMI 3, $p = 0,6$; résolution du segment ST, $p = 0,55$), et ce malgré une inhibition plaquettaire significativement réduite dans le groupe “crushé” (fig. 6). Les résultats à 1 an communiqués cette année au TCT sont comparables sur le critère composite associant décès, infarctus, revascularisation urgente ($p = 0,61$). Administrer du prasugrel écrasé permet une inhibition plaquettaire plus rapide et plus puissante mais qui ne se traduit pas par un bénéfice sur la reperfusion et les événements cliniques. D'autres molécules sont à l'étude (selatogrel, RUC-4)

■ Revascularisation

Le bénéfice de la revascularisation complète est bien établi. De nombreuses études observationnelles avec de larges effectifs montrent que la revascularisation – qu'elle soit obtenue après angioplastie ou pontage – est associée lorsqu'elle est complète à une réduction de la mortalité et du risque d'infarctus. Cependant, la valeur de ses résultats reste limitée du fait de leur nature observationnelle.

L'étude **ISCHEMIA** a comparé une stratégie invasive (revascularisation et traitement médical optimal) à une stratégie conservatrice (traitement médical opti-

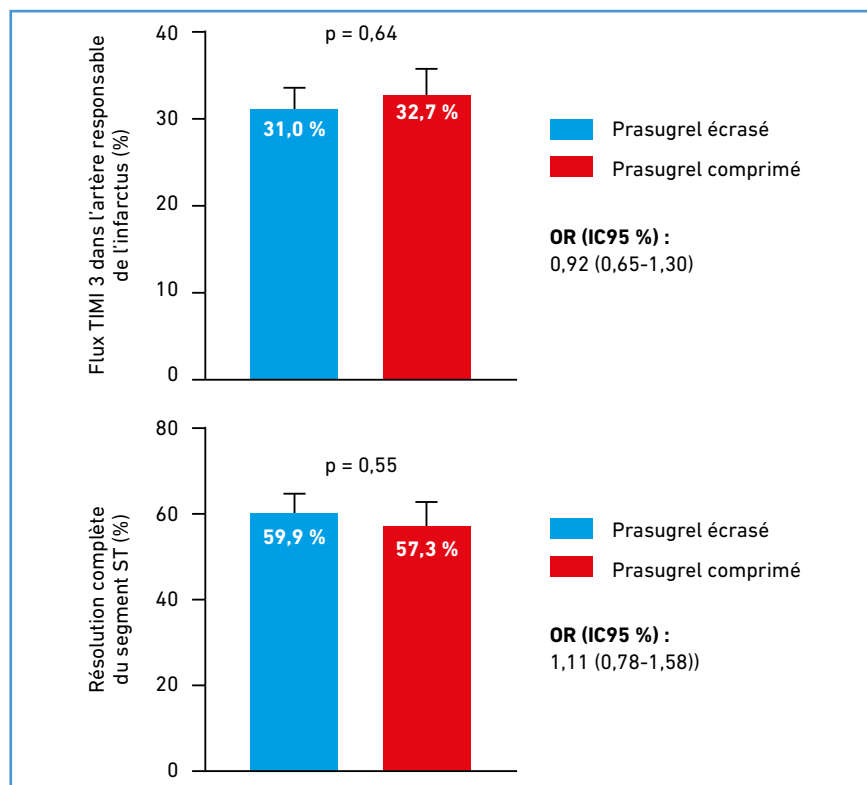


Fig. 6 : Résultats de l'étude COMPARE CRUSH. Flux TIMI sur la première acquisition angiographique et résolution du segment ST 1 heure après angioplastie.

L'année cardiologique

mal) chez le coronarien stable. Une sous-étude présentée au congrès de l'ACC s'est intéressée à la qualité de la revascularisation [8]. Ses objectifs étaient les suivants : – déterminer le taux de revascularisation complète et comparer l'évolution en fonction de la revascularisation (complète vs incomplète) des patients du groupe invasif ;

– évaluer l'impact d'une revascularisation complète si celle-ci avait pu être obtenue chez tous les patients du groupe invasif.

Parmi les 5 179 patients randomisés, 2 588 patients ont été inclus dans le groupe invasif. Dans ce groupe, une revascularisation complète était obtenue dans 43,3 % et 58,3 % des cas, respectivement selon que la définition était angiographique ou fonctionnelle (FFR, test de recherche d'ischémie). Après 4 ans de suivi, dans le groupe invasif la différence observée, en faveur de la revascularisation complète, sur le critère primaire (mortalité, infarctus, hospitalisation pour arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque ou angor instable) n'était plus présente après ajustement quelle que soit la définition adoptée. Comparés aux patients du groupe conservateur, les patients du groupe invasif avec revascularisation complète avaient un taux de mortalité et d'infarctus réduit d'environ 3 % en fonction du test statistique utilisé.

Cela était surtout vrai avec l'utilisation de la définition angiographique.

Les résultats de cette sous-étude suggèrent donc qu'il existe un bénéfice à la stratégie invasive si une revascularisation complète peut être obtenue. La probabilité pré-procédure (subjective) d'obtenir une revascularisation complète devrait donc être un élément à prendre en compte avant toute décision de revascularisation du coronarien stable.

■ Physiologie coronaire

La FFR permet une évaluation hémodynamique des lésions coronaires. Son utilisation en routine permet de réduire le taux de nouvelles revascularisations, de reclassifier la sévérité des lésions coronaires, de modifier la stratégie thérapeutique dans environ 30 % des cas et de réduire le nombre de stents implantés.

>>> L'étude **RIPCORDER 2** a randomisé l'utilisation de la FFR au moment de la coronarographie diagnostique [9]. Les deux critères de jugement primaire étaient le coût hospitalier total et la qualité de vie à 12 mois. 1 100 patients avec au moins une lésion coronaire ≥ 30 % visuellement ont été inclus dans 17 centres du Royaume-Uni, parmi lesquels 50 % de SCA, majoritairement

monotronculaires (70 %). Dans le groupe FFR, en moyenne 4 mesures FFR étaient réalisées et on observait 1,8 % de complications, dont 1 % de dissections nécessitant une revascularisation. Par ailleurs, la procédure était plus longue et plus irradiante. La stratégie thérapeutique (traitement médical, angioplastie ou pontage) n'était pas modifiée par le recours à la FFR. Aucune différence n'était observée sur les deux critères de jugement (fig. 7). Les taux d'événements cliniques sont comparables à 12 mois. Les auteurs concluent à l'absence de bénéfice de l'utilisation en routine de la FFR.

Ces résultats sont en accord avec les résultats – qui seront prochainement publiés – de l'étude française FUTURE qui ne retrouve pas de bénéfice à une stratégie de revascularisation guidée par la FFR chez le patient multitonculaire.

En phase aiguë d'infarctus, environ 3/4 des patients pris en charge par angioplastie primaire ont des lésions multitonculaires. L'intérêt de l'angioplastie des lésions coronaires non coupables, qu'elle soit ou non guidée par la FFR, a déjà été largement démontré (PRAMI, CVLPRIT, DANAMI 3 PRIMULTI, COMPARE ACUTE, COMPLETE).

>>> L'étude **FLOWER-MI**, conduite par le Pr Étienne Puymirat et publiée dans le

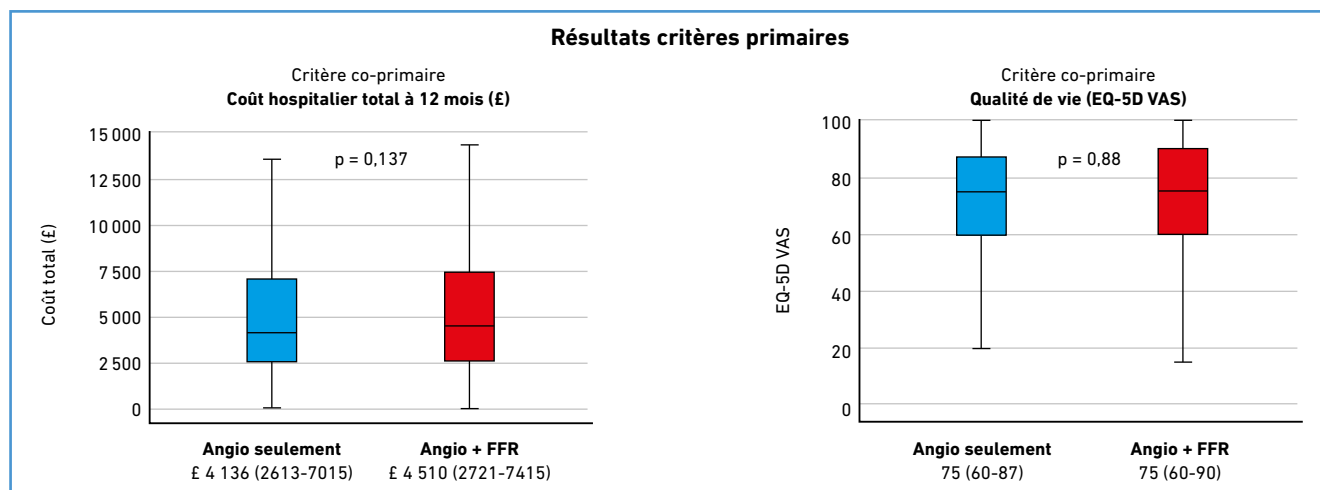


Fig. 7 : Résultats de l'étude RIPCORDER 2. Coût hospitalier total et qualité de vie à 12 mois.

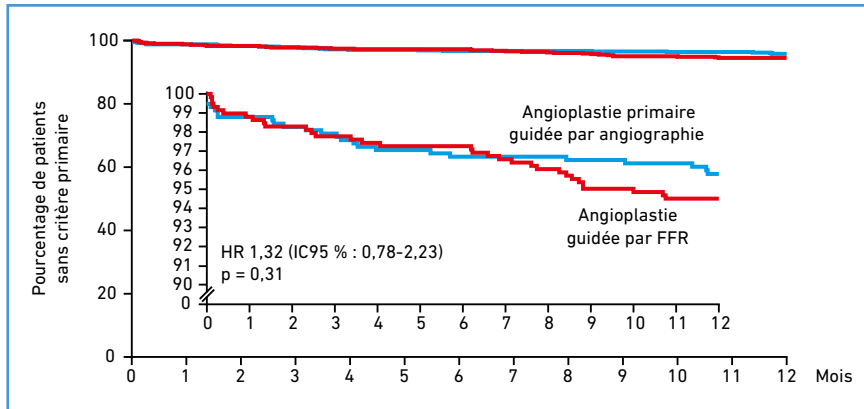


Fig. 8 : Résultats de l'étude FLOWER-MI. Critère de jugement primaire à 12 mois.

New England Journal of Medicine, est la première étude randomisée comparant l'intérêt d'une revascularisation des lésions non coupables guidée par la FFR vs l'angiographie seule [10]. Plus de 1 100 patients multitrunculaires pris en charge avec succès par angioplastie primaire de la lésion coupable en phase aiguë d'infarctus du myocarde ont été randomisés entre les deux stratégies de revascularisation. La revascularisation des lésions non coupables pouvait être réalisée en phase aiguë ou programmée ultérieurement.

L'âge moyen était de 62 ans. La localisation de l'infarctus était majoritairement inférieure, avec 1/4 d'atteinte tritrunculaire. 95 % des patients ont bénéficié d'une angioplastie planifiée des lésions non coupables dans les 2-3 jours suivant la procédure initiale. Une angioplastie était réalisée dans 2/3 des cas dans le bras FFR vs 97 % dans le bras angiographie avec respectivement une moyenne de 1 vs 1,5 stent. Le temps de procédure était plus long de 5 minutes dans le groupe FFR.

À 1 an, aucun bénéfice n'était observé avec l'utilisation de la FFR sur le critère de jugement primaire – associant décès, infarctus et revascularisation urgente (5,5 % avec la FFR vs 4,2 % avec l'angiographie ; $p = 0,31$) (fig. 8). Il est intéressant de noter que les courbes divergent après 6 mois, ce qui pourrait témoigner d'une progression des lésions laissées non traitées dans le groupe FFR.

Ces résultats pour le moins mitigés interviennent alors que l'utilisation en routine de la FFR comme outil diagnostique est de plus en plus installée dans les pratiques des salles de cathétérisme et les recommandations internationales.

■ Arrêt cardiaque préhospitalier

1. Stratégie de coronarographie différée/sélective

Une coronarographie en urgence est indiquée en cas d'arrêt cardiaque extrahospitalier chez les patients présentant un sus-décalage du segment ST. En l'absence de sus-décalage, les guidelines

européennes recommandent une stratégie de coronarographie différée/sélective plutôt qu'urgente (classe IIa, B). En effet, dans l'étude COACT, cette stratégie est associée à des taux de survie avec des dommages myocardiques comparables à ceux observés dans le groupe coronarographie immédiate. Par ailleurs, dans cette étude, une lésion coronaire instable était rarement retrouvée (5-15 %) et une revascularisation effectuée dans seulement 35-40 % des cas.

L'étude **TOMAHAWK** vient apporter des preuves supplémentaires en faveur d'une stratégie différée/sélective [11]. 554 patients présentant un arrêt cardiaque extrahospitalier avec retour à une activité circulatoire spontanée ont été randomisés entre les deux stratégies. Parmi eux, plus d'un tiers avait des antécédents de maladie coronaire, plus de la moitié un rythme choquable, la durée moyenne de réanimation était de 15 minutes. Dans le groupe à l'étude, 2/3 des patients ont bénéficié d'une coronarographie. Une lésion coupable a pu être identifiée dans environ 40 % des cas pour l'ensemble de la population.

À 30 jours, il existe une tendance en faveur de la stratégie sélective/différée sur le critère de jugement primaire (fig. 9). Le risque de décès ou déficit

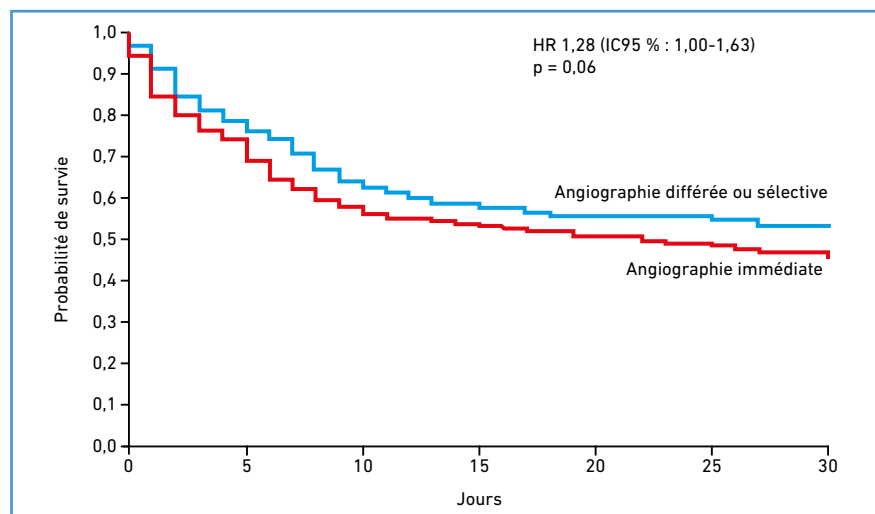


Fig. 9 : Résultats de l'étude TOMAHAWK. Survie à 30 jours.

L'année cardiologique

neurologique sévère était même plus important dans le groupe coronarographie immédiate (RR : 1,16 ; IC95 % : 1,00-1,34). Cela pourrait s'expliquer par un retard au diagnostic (des causes non cardiaques notamment) engendré par la réalisation systématique de la coronarographie. Une étude neutre avec une implication clinique claire et qui confirme les données existantes : pas de coronarographie systématique en urgence en cas d'arrêt cardiaque récupéré en l'absence de sus-décalage du segment ST.

2. Stratégie d'hypothermie

Une nouvelle étude sur l'utilité de l'hypothermie chez les patients pris en charge pour un arrêt cardiaque, l'étude **TTM2**, a été publiée dans le *New England Journal of Medicine* cette année [12]. Elle a comparé chez 1 850 patients une stratégie d'hypothermie à 33 °C à une stratégie de normothermie avec contrôle des épisodes fébriles. Il s'agit de l'étude avec l'effectif le plus important sur le sujet. Le critère primaire de jugement était la mortalité à 6 mois, avec comme critère secondaire l'évolution neurologique fonctionnelle (échelle de Rankin).

Les patients étaient âgés en moyenne de 64 ans (80 % d'hommes). Plus de la moitié des arrêts sont survenus au domicile, 1/3 sur un lieu public, dans plus de 90 % des cas il y avait un témoin et des manœuvres de réanimation ont été débutées sur place dans plus de 80 % des cas. Le rythme était choquable dans 3/4 des cas. En moyenne, la durée de réanimation était de 25 minutes. Les patients devaient présenter 20 minutes consécutives de circulation spontanée post-arrêt pour pouvoir être randomisés. Dans le groupe hypothermie, une température de 34 °C était atteinte en 3 heures (**fig. 10**).

À 6 mois, aucune différence n'était observée sur les deux critères de jugement (mortalité : 50 % vs 48 %, $p = 0,37$; échelle de Rankin 4 à 6 : 55 % vs 55 %). Par ailleurs, les épisodes d'arythmie entraînant

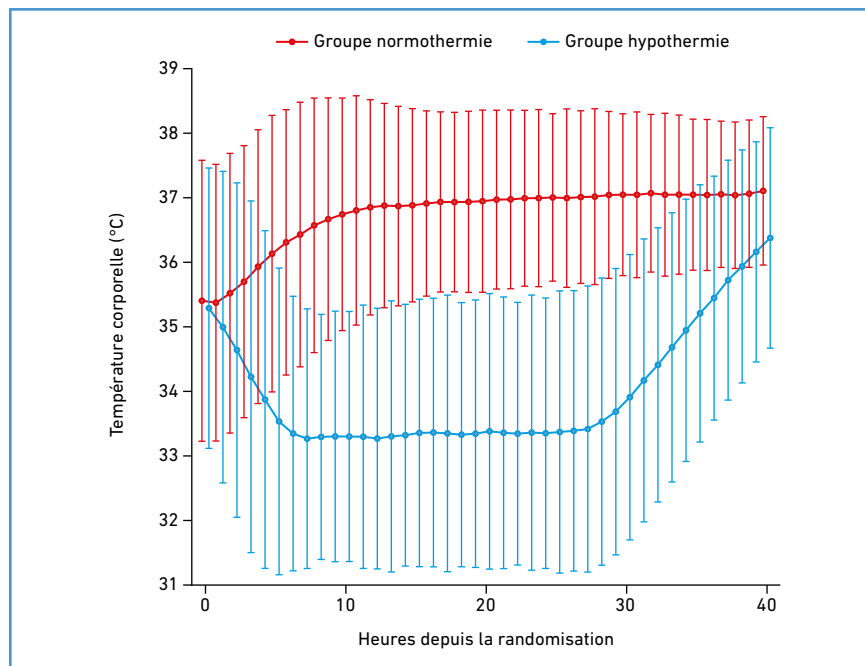


Fig. 10 : Température corporelle en fonction du temps dans les deux groupes de l'étude TTM2.

une instabilité hémodynamique étaient plus nombreux dans le groupe hypothermie (24 % vs 17 % ; $p > 0,001$).

3. Drones pour "livrer" des défibrillateurs

Une étude "*proof of concept*" intéressante a été publiée dans l'*European Heart Journal* concernant l'utilisation de drones pour délivrer les défibrillateurs directement sur le site de l'arrêt cardiaque en Suède [13]. Dans cette étude, les drones étaient déclenchés en même temps que l'ambulance. Sur 14 alertes, 92 % des défibrillateurs étaient délivrés avec succès par le drone et arrivaient avant l'ambulance dans 2/3 des cas (gain de temps 1,52 min). La distance moyenne était de 3,1 km.

Cette étude est la première du genre, elle est très préliminaire et il existe de nombreuses limites : zone d'opération limitée (rayon de 5 km), vitesse limitée, plan de vol contraint (interdiction de survol de zones habitées), vol aux heures ouvrables (8 h-22 h), impossibilité de voler en cas de pluie ou vent (> 8 m/s), mais on peut parier qu'à l'avenir ce type de stratégie

va s'améliorer. On pense notamment aux zones rurales isolées.

Nouveauté au cath lab

Un nouvel outil arrive en salle de cathétérisme : la lithotripsie intracoronaire. Les lésions coronaires calcifiées – fréquentes chez les patients âgés, diabétiques, insuffisants rénaux... – sont parfois difficiles à traiter malgré l'utilisation de ballon non compliant, *cutting balloon*, rotablator. Le Shockwave est un système permettant de délivrer des ondes de choc acoustiques *in situ* à l'aide d'un ballon d'angioplastie pourvu d'émetteurs connectés à un générateur.

L'étude observationnelle **DISRUPT CAD III** a inclus prospectivement plus de 400 patients présentant des lésions coronaires très calcifiées [14]. Il s'agissait principalement d'hommes (76 %), angineux stables, âgés en moyenne de 71 ans. La lésion cible était l'artère interventriculaire antérieure (IVA) dans plus de la moitié des cas. Une pré-dilatation était nécessaire dans 55 % des cas. Le ballon

de lithotripsie a pu être positionné au niveau de la lésion dans 98 % des cas et en moyenne 68 impulsions acoustiques étaient délivrées. Une post-dilatation a été réalisée dans 20 % des cas. Des captures ventriculaires induites par la lithotripsie étaient courantes et sans conséquence pour les patients. À 30 jours, les critères primaires de sécurité (absence de MACE) et d'efficacité (succès d'implantation du stent et absence de MACE) étaient de 92,2 % et 92,4 %, respectivement, et atteignaient l'objectif de performance préspecifié (basé sur l'étude ORBIT II avec l'athérectomie orbitale). Une sous-étude OCT confirmait la fracturation multiple des plaques calciques dans 2/3 des lésions.

■ Post-infarctus

1. Colchicine

>>> Les études **COLCOT** et **LoDoCo2** ont démontré le bénéfice d'une faible dose de colchicine (0,5 mg/j) débutée dans le mois suivant un infarctus ou chez le coronarien stable. Cela n'a pas été confirmé avec une administration précoce et prolongée pendant 12 mois après un SCA dans l'étude **COPS**.

>>> L'étude randomisée, en double aveugle, **COVERT-MI** a comparé un traitement court par colchicine administré pendant 5 jours (dose de charge 2 mg puis 0,5 mg x 2/j) vs placebo chez 192 patients pris en charge par angioplastie primaire pour un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [15]. Le critère primaire d'efficacité était la taille de l'infarctus à l'IRM à 5 jours (analyse indépendante par Core Lab). Parmi les critères secondaires figuraient les modifications du volume télodiastolique VG et la taille de l'infarctus à 3 mois.

Aucune différence n'était observée sur le critère primaire (**fig. 11**) ni sur les critères secondaires à l'exception d'un sur-risque de thrombus intra-VG (22,2 % vs 7,4 % ; $p = 0,01$) dans le groupe à l'étude.

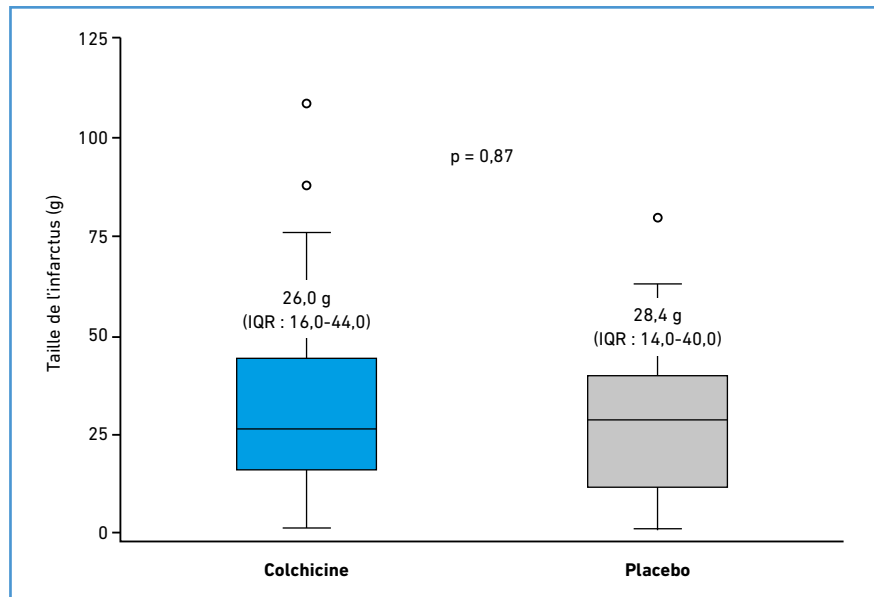


Fig. 11 : Résultats de l'étude COVERT-MI. Taille de l'infarctus (IRM) à J5.

À 3 mois, cette différence n'était plus significative. L'hypothèse d'un rebond pro-inflammatoire à l'arrêt précoce du traitement a été suggéré par les auteurs.

2. Vaccination grippale

Lors des épidémies saisonnières de grippe, la mortalité cardiovasculaire augmente. De nombreuses études observationnelles ainsi que de petites études randomisées suggèrent un effet protecteur du vaccin contre la grippe. La vaccination est d'ailleurs une recommandation de classe I, B dans les guidelines de l'ESC sur la prévention secondaire.

L'étude internationale **IAMI** a comparé, en double aveugle chez plus de 2500 patients, l'effet de la vaccination vs placebo dans une population de patients pris en charge en grande majorité pour un SCA [16]. L'injection était réalisée dans les 72 heures suivant l'angioplastie. La période de recrutement s'est étendue sur 4 saisons épidémiques de 2016 à 2020 et a dû être arrêtée prématurément du fait de la pandémie de COVID. Le critère de jugement associait décès, infarctus ou thrombose de stent à 12 mois.

L'utilisation du vaccin est associée à une réduction significative du critère

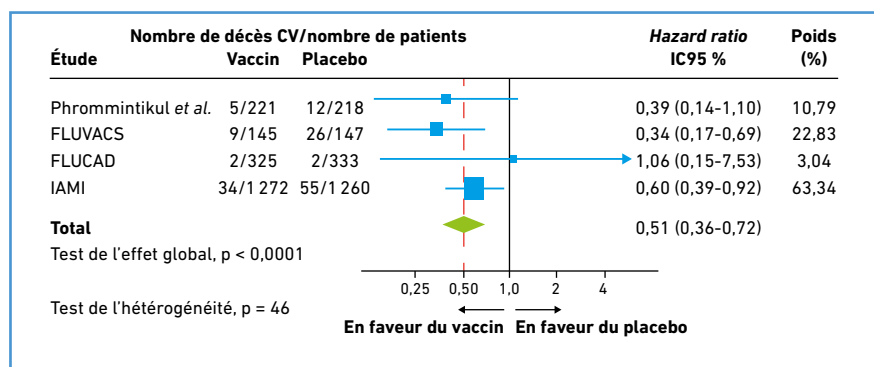


Fig. 12 : Analyse poolée des études randomisées sur les effets de la vaccination antigrippe sur la mortalité cardiovasculaire dans le post-infarctus.

L'année cardiologique

de jugement (HR : 0,72 ; IC95 % : 0,52-0,99 ; $p = 0,04$). La mortalité toute cause (HR : 0,59 ; IC95 % : 0,39-0,89 ; $p = 0,01$) mais aussi la mortalité cardiovasculaire (HR : 0,59 ; IC95 % : 0,39-0,9 ; $p = 0,014$) sont également significativement réduites. Les auteurs rapportent les résultats d'une analyse *poolée* des études randomisées avec 1 an de suivi qui révèle une réduction de moitié de la mortalité cardiovasculaire avec le vaccin (**fig. 12**). Une nouvelle thérapeutique à adopter dans nos USIC!

BIBLIOGRAPHIE

- COLLET JP, THIELE H, BARBATO E *et al.* 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2021;42:1289-1367.
- BYRNE R, Randomized Trial of COBRA PzF *stenting* to REDUCE Duration of Triple Therapy (COBRA-REDUCE). Présentation orale TCT 2020.
- VALGIMIGLI M, FRIGOLI E, HEG D *et al.* MASTER DAPT Investigators. Dual Antiplatelet Therapy after PCI in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med*, 2021;385:1643-1655.
- SILVAIN J, LATTUCA B, BEYGUI F *et al.* Ticagrelor *versus* clopidogrel in elective percutaneous coronary intervention (ALPHEUS): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*, 2020;396:1737-1744.
- KOO BK, KANG J, PARK KW *et al.* Aspirin *versus* clopidogrel for chronic maintenance monotherapy after percutaneous coronary intervention (HOST-EXAM): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet*, 2021;397:2487-2496.
- KIM BK, HONG SJ, CHO YH *et al.* Effect of Ticagrelor Monotherapy vs Ticagrelor With Aspirin on Major Bleeding and Cardiovascular Events in Patients With Acute Coronary Syndrome: The TICO Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2020;323:2407-2416.
- VLACHOJANNIS GJ, WILSCHUT JM, VOGEL RF *et al.* Effect of Prehospital Crushed Prasugrel Tablets in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Planned for Primary Percutaneous Coronary Intervention: The Randomized COMPARE CRUSH Trial. *Circulation*, 2020;142:2316-2328.
- STONE G. Impact of Completeness of Revascularization on Clinical Outcomes in Patients With Stable Ischemic Heart Disease Treated With an Invasive *Versus* Conservative Strategy: The ISCHEMIA Trial. Présentation orale TCT 2020.
- CURZEN N. Routine Pressure Wire Assessment *Versus* Conventional Angiography in the Management of Patients With Coronary Artery Disease: The RIPCORDER 2 Trial. Présentation orale ESC 2021.
- PUYMIRAT E, CAYLA G, SIMON T *et al.* Multivessel PCI Guided by FFR or Angiography for Myocardial Infarction. *N Engl J Med*, 2021;385:297-308.
- DESCH S, FREUND A, AKIN I *et al.* TOMAHAWK Investigators. Angiography after Out-of-Hospital Cardiac Arrest without ST-Segment Elevation. *N Engl J Med*, 2021 Aug 29. Epub ahead of print.
- DANKIEWICZ J, CRONBERG T, LILJA G *et al.* TTM2 Trial Investigators. Hypothermia *versus* Normothermia after Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med*, 2021;384:2283-2294.
- SCHIERBECK S, HOLLENBERG J, NORD A *et al.* Automated external defibrillators delivered by drones to patients with suspected out-of-hospital cardiac arrest. *Eur Heart J*, 2021 Aug 26. Epub ahead of print.
- HILL JM, KEREIAKES DJ, SHLOFMITZ RA *et al.* Intravascular Lithotripsy for Treatment of Severely Calcified Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*, 2020;76:2635-2646.
- BRESSON D, ROUBILLE F, PRIEUR C *et al.* Colchicine for Left Ventricular Infarct Size Reduction in Acute Myocardial Infarction: A Phase II, Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study Protocol-The COVERT-MI Study. *Cardiology*, 2021;146:151-160.
- FROBERT O, GÖTBERG M, ERLINGE D *et al.* Influenza Vaccination after Myocardial Infarction: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. *Circulation*, 2021;144:1476-1484.

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

L'année cardiologique

Quoi de neuf en rythmologie ?

L'année 2020-2021 a de nouveau été pauvre en réunions et échanges présentiels mais l'urgence sanitaire a évolué vers une phase plus chronique. Les autres sujets ont pu ainsi retrouver leur richesse habituelle en termes de publications. Comme chaque année, ce "Quoi de neuf ?" est une sélection forcément incomplète et personnelle des articles qui semblent importants à discuter dans les domaines de la fibrillation atriale, des syncopes et arythmies ventriculaires, de la stimulation et défibrillation, sans oublier l'actualité rythmologique autour de la COVID et la vague de l'intelligence artificielle.

Fibrillation atriale

1. Dépistage de la FA

Le dépistage de la fibrillation atriale (FA) asymptomatique a fait l'objet, cette année encore, de très nombreuses publications. La recherche de la FA après un AVC ischémique passe, dans les recommandations, par une surveillance ECG de 3 à 4 semaines qui, en cas de négativité, est poursuivie par un moniteur cardiaque implantable (ICM).

>>> **L'étude PER DIEM** a randomisé les deux méthodes de dépistage d'épisodes de FA chez 300 patients après un AVC (40,3 % de femmes, âge médian 64 ans) avec comme critère de jugement principal la survenue d'une FA de plus de 2 minutes sur un suivi de 1 an [1]. Comme attendu, il y a eu plus de FA diagnostiquées avec l'ICM (15,3 % vs 4,7 % ; RR : 3,29 ; IC95 % : 1,45-7,42 ; p = 0,003).

En revanche, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en termes de récurrence d'AVC ischémique (3,3 % dans le groupe ICM vs 5,3 % dans le groupe moniteur externe pendant 30 jours [différence -2,0 % ; IC95 % : -6,6-2,6], d'hémorragie intracrânienne (0,7 % dans les deux groupes) ou de mortalité (2 % dans les deux groupes) [1].

>>> **L'étude Stroke-AF** a quant à elle évalué les patients avec un AVC attribué à une atteinte des petits ou des gros vaisseaux [2]. 496 patients de plus de 60 ans, ou entre 50 et 59 ans avec au moins un facteur de risque supplémentaire d'AVC, ont été randomisés entre un ICM ou du soin courant incluant un monitoring cardiaque externe. Une FA de plus de 30 secondes dans les 12 mois de suivi était documentée chez 12,1 % des patients avec un ICM contre 1,8 % dans le groupe contrôle (HR : 7,4 ; IC95 % : 2,6-21,3 ; p < 0,001). Les auteurs concluent que d'autres études sont nécessaires pour savoir si les patients chez lesquels ils ont mis en évidence une FA bénéficient d'une adaptation thérapeutique.

>>> **L'étude STROKESTOP** a testé l'hypothèse qu'une stratégie de dépistage de la FA pouvait diminuer la morbidité et la mortalité chez les sujets âgés sans antécédent d'AVC [3]. Tous les sujets de 75 ou 76 ans résidents de deux régions suédoises (n = 28 768) ont été invités à une randomisation entre suivi habituel ou détection de la FA par l'enregistrement d'ECG intermittents pendant 14 jours. Un traitement anticoagulant était proposé en cas de détection de FA. 51,3 % des patients randomisés pour le dépistage l'ont accepté et effectivement réalisé.



F. EXTRAMIANA
Service de Cardiologie,
Hôpital Bichat, PARIS.

Le critère de jugement principal était composite (AVC ischémique ou hémorragique, embolie systémique, hémorragie justifiant une hospitalisation et mortalité totale). Après un suivi médian de 6,9 ans, le critère principal est survenu significativement moins fréquemment dans le groupe invité au dépistage (31,9 % vs 33,0 %) mais avec une réduction quantitativement faible (HR : 0,96 ; IC95 % : 0,92-1,00 ; p = 0,045). En revanche, chez les patients qui ont accepté et eu effectivement un dépistage, le risque d'AVC ischémique ou d'embolie systémique était diminué de 24 % (HR : 0,76 ; IC95 % : 0,67-0,85 ; p < 0,0001) [3].

>>> Dans la même veine, le congrès de l'ESC a vu la communication de **l'étude LOOP**. Cette étude danoise a randomisé 6 004 patients entre 70 et 90 ans (moyenne 74,7 ± 4,1 ans) sans FA connue mais avec un facteur de risque d'AVC additionnel entre un ICM ou les soins habituels (groupe contrôle) [4]. Après un suivi médian de 64,5 mois, une FA était diagnostiquée chez 31,8 % des patients avec un ICM contre 12,2 % dans le groupe contrôle (HR : 3,17 ; IC95 % : 2,81-3,59 ; p < 0,0001). Malgré une prescription d'anticoagulant plus fréquente dans le groupe ICM (HR : 2,72 ; IC95 % : 2,41-3,08 ; p < 0,0001), il n'y a pas eu de différence significative de survenue d'AVC

L'année cardiologique

ischémique ou d'embolie systémique (HR : 0,80 ; IC95 % : 0,61-1,05 ; $p = 0,11$) ni d'hémorragie majeure (HR : 1,26 ; IC95 % : 0,95-1,69 ; $p = 0,11$) [4]. Enfin, cette stratégie n'a aucun impact sur la mortalité totale (HR : 1,00 ; IC95 % : 0,84-1,20 ; $p = 0,97$).

Ces différentes études montrent qu'on trouve davantage la FA quand on la recherche activement. Mais les FA diagnostiquées dans ces conditions ne semblent pas avoir la même valeur pronostique d'AVC et la prescription des anticoagulants à l'ensemble de ces patients ne peut pas être recommandée à la lumière des connaissances actuelles.

2. Anticoagulation de la FA

Le choix du traitement anticoagulant reste limité aux antivitamines K (AVK) en cas de prothèse mécanique ou de FA valvulaire. Cependant, deux études publiées cette année permettent d'étendre les indications des anticoagulants oraux directs (AOD) :

>>> L'étude RIVER [5] a randomisé 1 005 patients entre rivaroxaban 20 mg *versus* warfarine (INR cible entre 2 et 3) chez des patients avec une FA et une bioprothèse mitrale. Le critère de jugement primaire (AVC, accident ischémique transitoire [AIT], embolie systémique, thrombose de valve ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou saignement majeur à 12 mois) est survenu en moyenne après 347,5 jours dans le groupe rivaroxaban *versus* 340,1 jours sous warfarine (p de non-infériorité $< 0,001$). Les taux d'événements étaient inférieurs dans le groupe rivaroxaban (3,4 % *vs* 5,1 % pour la mortalité cardiovasculaire ou les événements emboliques ; HR : 0,65 ; IC95 % : 0,35-1,20), les AVC (0,6 % *vs* 2,4 % ; HR : 0,25 ; IC95 % : 0,07-0,88) et les hémorragies majeures (1,4 % *vs* 2,6 % ; HR : 0,54 ; IC95 % : 0,21-1,35).

>>> Par ailleurs, une grande étude de cohorte ("vraie vie") a comparé la survenue d'événement après introduction

des AOD ou des AVK chez des patients avec une FA valvulaire [6]. Après appariement sur un score de propension, l'utilisation des AOD était associée à un risque plus faible d'AVC ischémique ou d'embolie systémique (HR : 0,64 ; IC95 % : 0,59-0,70) et d'hémorragie majeure (HR : 0,63 ; IC95 % : 0,67-0,72). Le résultat sur l'efficacité était observé avec les trois molécules anti-Xa mais pas avec l'anti-IIa. Le résultat sur la sécurité était observé avec les 4 AOD.

>>> Publiée en 2018, l'étude RACE 3 avait créé un espoir en montrant que la prise en charge "ciblée" des facteurs de risque de FA était associée à une amélioration significative du taux de maintien en rythme sinusal à 1 an (OR : 1,8 ; IC95 % : 1,02-3,05 ; $p < 0,05$). Les résultats à 5 ans ont été présentés au congrès de l'EHRA cette année. Le bénéfice observé à 1 an n'est plus significatif à 5 ans (46 % en rythme sinusal dans le bras intervention *versus* 39 % dans le bras contrôle ; OR : 1,3 ; IC95 % : 0,76-2,23 ; $p = 0,346$). Ce résultat décevant ne permet probablement pas de rejeter la validité du concept mais souligne les difficultés du maintien des objectifs, en particulier en termes de surpoids et de consommation d'alcool au long cours. C'est aussi le rôle du cardiologue d'aider dans cette prise en charge globale décrite comme holistique dans les dernières recommandations sur la FA.

3. Contrôle de la fréquence ou contrôle du rythme

>>> Le débat sur le choix d'une stratégie de contrôle de la fréquence ou du rythme dans la FA avait été relancé l'année dernière par la publication de l'étude **EAST-AFNET**. Cette étude randomisée avait montré que, chez des patients avec une FA de moins d'un an, une stratégie de contrôle du rythme (avec cardioversion, antiarythmiques, ou ablation chez une minorité) était associée à une diminution significative (HR : 0,79 ; IC96 % : 0,66-0,94 ; $p = 0,005$) du critère de jugement principal (composite : mortalité cardio-

vasculaire, AVC, hospitalisation pour aggravation d'insuffisance cardiaque ou syndrome coronaire aigu). Cependant, ce résultat positif était essentiellement induit par une diminution des hospitalisations, c'est-à-dire un critère peu robuste dans une étude qui n'était pas en aveugle. Les études ancillaires dans l'insuffisance cardiaque et chez les patients asymptomatiques ont été présentées et publiées cette année.

Environ 29 % des patients d'EAST-AFNET avaient des signes d'insuffisance cardiaque et/ou une altération de la FEVG [7]. Le bénéfice de la stratégie du contrôle du rythme sur le critère de jugement principal était retrouvé en cas d'insuffisance cardiaque (HR : 0,74 ; IC95 % : 0,56-0,97 ; $p = 0,03$). Mais ce bénéfice n'était pas plus marqué que celui observé dans la population globale de l'étude (p d'interaction = 0,63). La **figure 1** montre l'effet du choix de stratégie en fonction de la FEVG. Même si la différence n'est significative dans aucun des sous-groupes, il semble que le bénéfice (en tout cas initial) soit essentiellement obtenu chez les patients avec une altération de la FEVG. Les deux stratégies étaient associées à une amélioration à 2 ans de la FEVG (lorsqu'elle était préalablement altérée) de manière équivalente ($+5,3 \pm 11,6$ % contrôle du rythme *versus* $4,9 \pm 11,6$ % contrôle de la fréquence ; $p = 0,43$) [7]. Ces analyses ont tendance à renforcer l'idée d'un intérêt du maintien du rythme sinusal (pharmacologique ou par ablation) chez les patients avec insuffisance cardiaque.

La sous-étude d'EAST-AFNET concernant les patients asymptomatiques [8] ouvre plus de discussions et de controverses. Il s'agit d'une étude préspecifiée dans le design d'EAST-AFNET qui compare l'effet d'un contrôle précoce du rythme chez les patients asymptomatiques (classe EHRA 1) *versus* chez les patients symptomatiques. Les auteurs concluent que le bénéfice d'une prise en charge rythmique précoce n'est pas différent chez les patients asymptomatiques

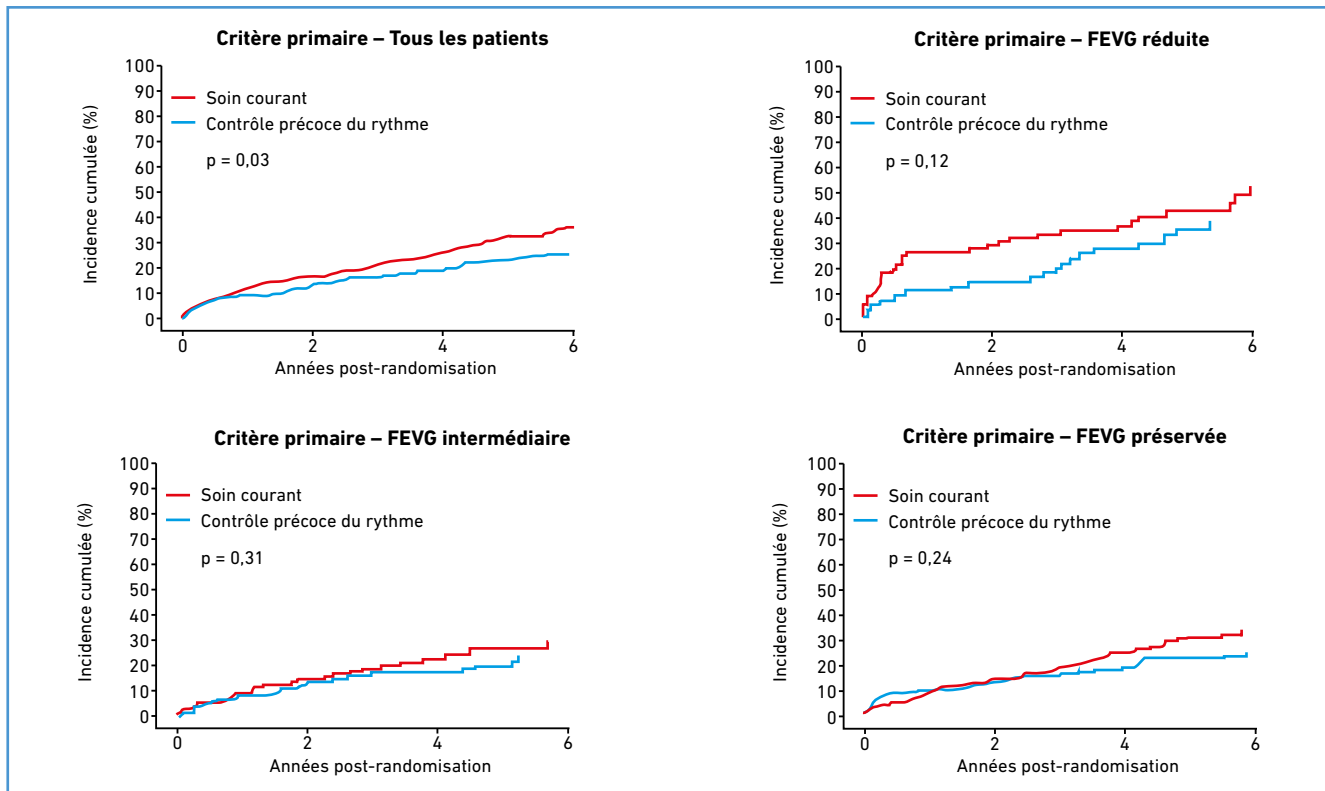


Fig. 1 : Survenue du critère de jugement (composite : mortalité cardiovasculaire, AVC, hospitalisation pour aggravation d'insuffisance cardiaque ou syndrome coronaire aigu) dans la population d'EAST-AFNET et en fonction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche. D'après [7].

et chez les patients symptomatiques. Et que ce "résultat" devrait inciter à discuter d'une stratégie de contrôle du rythme chez les patients asymptomatiques [8].

Une telle remise en question des recommandations nécessite d'explorer cet article plus en détail. Tout d'abord, comme dans toute analyse en sous-groupe d'une étude randomisée, il y a un risque de perte du bénéfice de la randomisation. Cela semble bien être le cas ici : les patients asymptomatiques étaient plus souvent de sexe féminin, avaient plus souvent un premier épisode de FA, qui était également plus récente, et présentaient une proportion moindre d'insuffisance cardiaque [8]. Tous ces éléments devraient aboutir à des taux d'événements plus bas chez les patients asymptomatiques. Malgré ce biais important, alors que la fréquence de rythme sinusal est plus importante dans le groupe contrôle du rythme,

aucun des critères de jugement clinique n'est statistiquement significatif [8]. Les auteurs basent leur conclusion sur une absence d'interaction statistique significative en fonction du statut symptomatique. Pourtant, il est parfaitement connu que si une valeur de p significative permet de considérer que la différence observée n'est probablement pas due au hasard, une valeur de p non significative ne permet certes pas d'affirmer une différence mais en aucun cas elle ne permet d'affirmer l'absence de différence. Il faudrait pour cela faire une étude de non-infériorité.

Cette étude permet de générer des hypothèses à tester par de nouvelles études. Elle ne permet absolument pas de justifier une remise en question de la recommandation qui reste de chercher à contrôler le rythme uniquement à visée symptomatique, c'est-à-dire chez les patients gênés par leur FA.

4. Ablation de la FA

>>> Trois études randomisées (**EARLY AF, STOP AF First, Cryo-FIRST Study**), dont les résultats ont été communiqués à l'AHA fin 2020, essaient de faire passer le message de l'intérêt de l'ablation de la FA en première intention. Les trois études ont beaucoup de points communs : études randomisées ouvertes (c'est-à-dire pas en aveugle), cryoablation de la FA *versus* traitement antiarythmique, chez des patients avec une FA paroxystique symptomatique non traitée préalablement, inclusion entre 200 et 300 patients suivis pendant 1 an. Enfin, dans les trois études, le critère de jugement était la survenue d'une arythmie atriale de plus de 30 secondes.

● L'étude canadienne est celle qui a inclus le plus de patients, qui est la plus rigoureuse dans son design et dans son suivi, lequel était basé sur un moniteur

L'année cardiologique

cardiaque implantable [9]. Dans cette étude, le taux de récurrence d'arythmie atriale était de 42,9 % dans le groupe ablation *versus* 67,8 % dans le groupe traitement antiarythmique (HR : 0,48 ; IC95 % : 0,35-0,66 ; $p < 0,001$). Les taux d'événements indésirables sévères étaient similaires dans les deux groupes.

● Les deux autres études retrouvent des résultats similaires mais avec des niveaux de récurrence différents en raison de méthodes moins sensibles de détection des récurrences. Et les trois études concluent que l'ablation en cryothérapie de la FA paroxystique en première intention est plus efficace que les traitements antiarythmiques et suggèrent d'en faire la thérapie de première intention. La tentation est très forte chez certains de suivre cette suggestion. Cependant, il faut garder en mémoire que la récurrence de FA est un critère de jugement intermédiaire dont on sait qu'il n'est pas associé à un bénéfice en termes de mortalité en dehors de certaines situations d'insuffisance cardiaque.

Ces études ne valident donc pas une stratégie de prise en charge. Il faudrait maintenant tester les deux stratégies (ablation d'emblée *vs* ablation différée

en cas d'échec du traitement antiarythmique) sur des critères cliniques durs.

>>> **L'étude ATTEST-AF** a le mérite d'évaluer l'ablation au-delà de la seule récurrence de FA [10]. En effet, son objectif était d'évaluer la progression de la FA paroxystique vers la FA persistante. C'est une étude randomisée, ouverte, multicentrique avec un bras ablation de la FA et un bras traitement antiarythmique. À 3 ans, les taux de FA persistante étaient de 2,4 % (IC95 % : 0,6-9,4 %) dans le bras ablation et de 17,5 % (IC95 % : 10,7-27,9 %) dans le groupe traitement antiarythmique ($p = 0,0009$) (fig. 2) [10].

L'ablation permet de ralentir l'évolution de la FA paroxystique vers la FA persistante. C'est donc un résultat encourageant car la FA persistante est connue pour être associée à un pronostic moins bon et les résultats de l'ablation sont moins bons que pour la FA paroxystique.

Pour améliorer les résultats de l'ablation de la FA persistante, il est souvent nécessaire de réaliser une ablation de l'isthme mitral (entre l'anneau mitral et la veine pulmonaire inférieure gauche). Cette ablation est difficile et peut être facilitée par l'alcooolisation de la veine

de Marshall qui "ablate" aussi une partie de l'oreillette gauche postérieure et des ganglions autonomiques. L'inventeur de cette technique a publié une étude randomisée (ablation avec ou sans alcooolisation de la veine de Marshall), multicentrique, chez des patients ayant une première procédure pour FA persistante [11]. L'alcooolisation a pu être réalisée dans 83,8 % des cas tentés.

La proportion de patients sans récurrence de FA ou tachycardie atriale (TA) à 1 an après une seule procédure était de 49,2 % dans le groupe alcooolisation *versus* 38 % dans le groupe contrôle (différence = 11,2 % [IC95 % : 0,8-21,7] ; $p = 0,04$). Le taux d'obtention de bloc complet sur l'isthme mitral était plus important dans le groupe alcooolisation (80,6 % *vs* 51,3 % ; différence 29,3 % [IC95 % 19,3-39,3] ; $p < 0,001$). Il n'y a pas eu plus de différence de complications entre les deux groupes.

Ce résultat positif reste à valider à plus long terme, il est peut-être en partie expliqué par le relativement faible taux d'obtention d'un bloc complet dans l'isthme mitral dans le groupe ablation. L'étude du "plan Marshall" en cours devrait nous permettre de savoir s'il faut véritablement ajouter cette alcooolisation lors de l'ablation des FA persistantes.

>>> L'ablation chirurgicale de la FA a été proposée comme une méthode plus efficace que celle par cathéters en cas de FA persistante de longue durée (de plus de 1 an). Elle est souvent proposée en complément d'une chirurgie cardiaque pour une autre indication (remplacement valvulaire ou pontage). **L'étude CASA-AF** l'a évaluée comme technique seule (*stand alone*) [12]. 120 patients avec une FA persistante de longue durée ont été randomisés soit pour une ablation chirurgicale thoracoscopique, soit pour une ablation endocavitaire. Le critère de jugement principal était l'enregistrement d'une FA ou TA de plus de 30 secondes sur un moniteur cardiaque implantable en l'absence de traitement antiaryth-

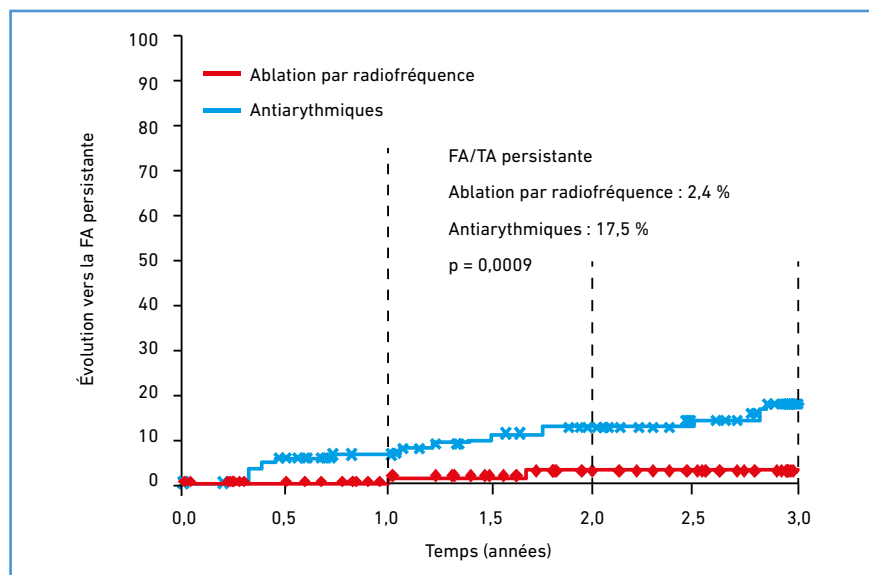


Fig. 2 : Évolution vers la FA persistante après ablation ou sous antiarythmiques dans l'étude ATTEST. D'après [10].

mique. À 12 mois, l'absence de récurrence de FA ou TA n'était pas significativement différente dans les deux groupes (26 % après chirurgie et 28 % après ablation conventionnelle (OR : 1,128 ; IC95 % : 0,46-2,83 ; $p = 0,83$). Les taux de complications sévères étaient élevés (15 % après chirurgie et 10 % après ablation ; $p = 0,46$). Enfin, la chirurgie était plus chère et associée à une moins bonne qualité de vie (QALY 0,78 vs 0,85 ; $p = 0,02$) [12].

Pour le moment, la chirurgie ne semble pas meilleure malgré des taux de complications difficilement acceptables. Mais clairement, les deux techniques ont un grand besoin d'amélioration de leur efficacité pour ces FA persistantes de longue durée.

Syncope, arythmies ventriculaires et mort subite

1. Syncopes

Les syncopes vasovagales sont associées à un bon pronostic mais elles peuvent être très invalidantes et les traitements proposés sont souvent peu efficaces. Il faut donc saluer deux études importantes publiées cette année sur le sujet.

>>> **L'étude POST4** a inclus 133 patients avec des syncopes vasovagales récurrentes (âge moyen 32 ans, 73 % de femmes, nombre médian de syncopes dans l'année précédente = 6) qui ont été randomisés 1:1 entre placebo et midodrine [13]. A cours d'un suivi d'un an, la récurrence d'au moins 1 syncope était observée chez 61 % des patients du groupe placebo *versus* 42 % dans le groupe midodrine (RR : 0,69 ; IC95 % : 0,49-0,97 ; $p = 0,035$). Les effets secondaires étaient comparables dans les deux groupes [13]. Même si l'effet du traitement ne supprime pas les syncopes chez plus de 40 % des patients (**fig. 3**), la diminution est significative et justifie de prescrire ce traitement chez les patients jeunes, sans cardiopathie, qui ont des syncopes fréquentes.

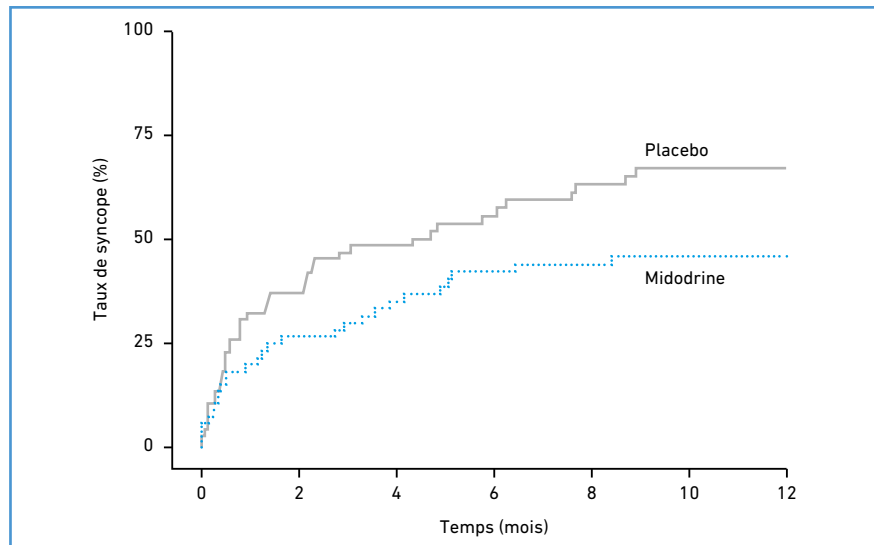


Fig. 3 : Récidive de syncope sous placebo ou midodrine. D'après référence [13].

>>> Chez une faible proportion de patients avec des syncopes réflexes, le test d'inclinaison induit une asystolie et fait discuter l'implantation d'un pacemaker. **L'étude BioSync CLS** a inclus 127 patients de plus de 40 ans ayant présenté au moins deux syncopes réflexes imprévisibles au cours de l'année précédente et ayant une asystolie de plus de 3 secondes lors du test d'inclinaison [14]. Tous les patients ont été implantés d'un pacemaker double chambre (équipé

d'un algorithme spécifique pour éviter les syncopes) mais étaient ensuite randomisés pour une programmation du pacemaker actif ou inactif. Il s'agissait donc d'une étude en aveugle.

Après un suivi moyen de 11,2 mois, les patients avec le pacemaker activé avaient moins de récurrences de syncope (16 % vs 53 % ; HR : 0,23 ; $p = 0,00005$) (**fig. 4**). 4 % des patients ont eu des complications liées à l'implantation du pace-

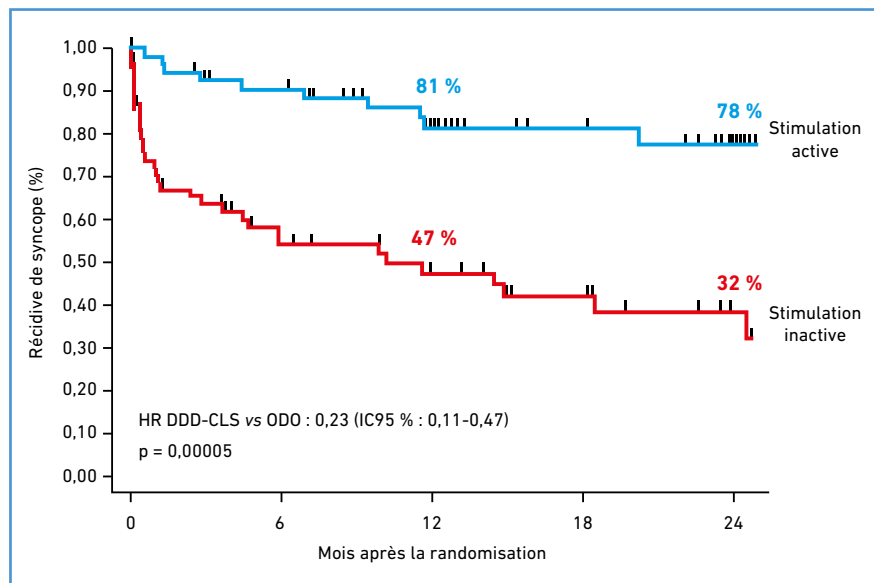


Fig. 4 : Récidive de syncope pacemaker activé ou inactivé. NNT : nombre nécessaire pour traiter. D'après [14].

L'année cardiologique

maker. Cette étude montre donc que le pacemaker peut être utile dans ce sous-groupe de patients de plus de 40 ans avec des syncopes sévères et une asystolie lors du *tilt test*. Ce résultat n'est évidemment pas transposable à l'ensemble des patients avec des syncopes réflexes et il est donc important de continuer à réaliser des tests d'inclinaison pour explorer ces patients et sélectionner ceux qui pourraient bénéficier d'un pacemaker.

2. Mort subite

La relation entre mort subite et prolapsus valvulaire mitral (PVM) est de nouveau sur le devant de l'actualité rythmologique ces dernières années. En 2020, un travail de la Mayo Clinic avait montré l'intérêt du Holter pour la stratification du risque rythmique en cas de PVM. Une étude bicentrique française a évalué la prévalence et l'impact de la présence de fibrose en IRM chez 400 patients (âge 53 ± 15 ans, 55 % d'hommes) avec un PVM [15]. 28 % des patients avaient un rehaussement tardif ventriculaire au gadolinium. En analyse multivariée, la présence de fibrose était associée à la

masse ventriculaire gauche (OR : 1,01 ; IC95 % : 1,002-1,017 ; $p = 0,009$) et à la présence d'une fuite mitrale modérée ou sévère (OR : 2,28 ; IC95 % : 1,21-4,31 ; $p = 0,011$). Après un suivi de 4 ans, la survie sans événements cardiovasculaires était moins bonne en présence de rehaussement tardif ($49,6 \pm 11,7$ versus $73,3 \pm 6,5$ % ; $p < 0,0001$). En modèle de Cox multivarié, seules la sévérité de la fuite mitrale et la présence de rehaussement tardif (HR : 2,6 ; IC95 % : 1,4-4,9 ; $p = 0,002$) étaient prédictives d'un mauvais pronostic cardiovasculaire [15]. L'IRM est donc un élément très important pour la stratification du risque d'événement cardiovasculaire incluant les événements rythmiques ventriculaires (fig. 5).

La fibrose ventriculaire semble aussi impliquée dans la mort subite des patients VIH. On sait en effet depuis de nombreuses années que l'infection par le VIH est associée à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque et d'AVC, mais aussi à une augmentation du risque de mort subite. Le mécanisme de cette dernière

n'était pas connu et a justifié la réalisation d'une étude autopsique [16].

Entre février 2011 et septembre 2016, la mort subite a touché dans le comté de San Francisco 53,3/100 000 personnes-années chez les sujets VIH+ versus 23,7/100 000 personnes-années chez les sujets VIH- (ratio du taux d'incidence = 2,25 ; IC95 % : 1,37-3,70). Les taux de mort subite arythmique étaient respectivement de 25,0 et 13,3/100 000 personnes-années (ratio du taux d'incidence = 1,87 ; IC95 % : 0,93-3,78). L'analyse histologique des cœurs des patients décédés subitement montrait la présence d'une fibrose myocardique interstitielle plus importante chez les patients VIH+ [16]. Ce résultat souligne l'importance d'une estimation quantitative, et pas seulement qualitative, de la présence de fibrose myocardique interstitielle pour estimer le risque rythmique.

3. Arythmies ventriculaires et gliflozines

Après le diabète et l'insuffisance cardiaque, la rythmologie n'échappe pas à la vague des inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines). L'étude DAPA-HF avait montré que la dapagliflozine entraînait, chez les insuffisants cardiaques avec une fraction d'éjection altérée, une diminution de la mortalité cardiovasculaire ou une aggravation de l'insuffisance cardiaque. Une sous-étude de DAPA-HF a évalué la survenue d'arythmies ventriculaires graves (arythmie ventriculaire sévère ou arrêt cardiaque ressuscité ou mort subite adjudiquée) [17]. Parmi les 4 744 patients inclus dans l'étude, 115 (2,4 %) ont eu une arythmie ventriculaire sévère (15 FV, 100 autres arythmies ventriculaires) et 206 (4,3 %) sont morts subitement. Le taux de survenue d'événement arythmique ventriculaire était plus faible sous dapagliflozine (5,9 % versus 7,4 % dans le groupe placebo ; HR : 0,79 ; IC95 % : 0,63-0,99 ; $p = 0,037$) [17].

De manière très intéressante, l'étude a évalué les facteurs prédictifs d'événement

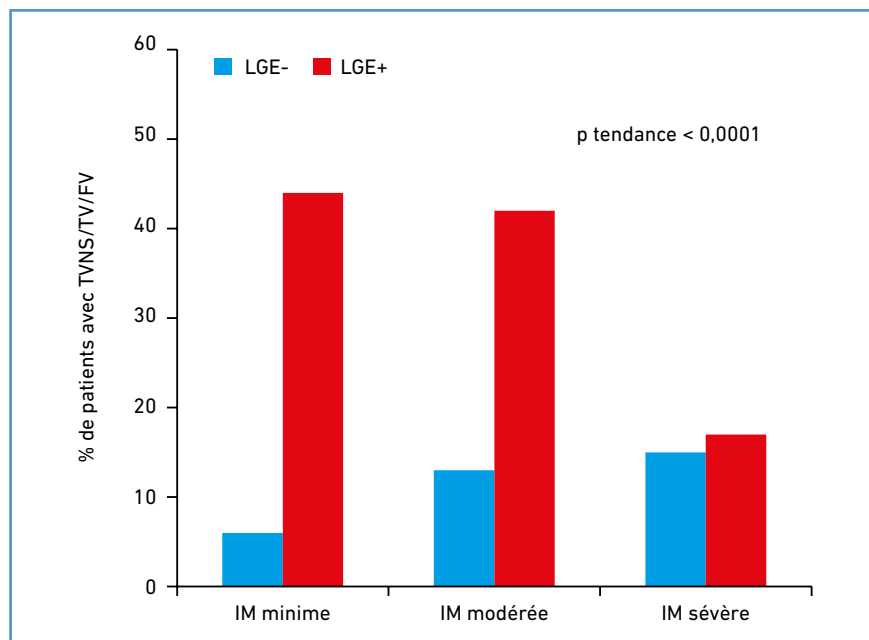


Fig. 5 : Probabilité de survenue d'événements rythmiques en fonction de la présence (rouge) ou absence (bleu) d'un rehaussement tardif selon le degré de fuite mitrale associée au prolapsus valvulaire mitral. D'après [15].

ment rythmique ventriculaire. L'élément le plus prédictif est l'augmentation du NT-proBNP (pour chaque augmentation d'une unité: OR: 1,54; IC95 % : 1,34-1,77; $p < 0,001$; $X^2 = 36$), suivi par l'antécédent d'arythmie ventriculaire (OR autour de 2). Le traitement par dapagliflozine était associé à une tendance non significative à la diminution du risque rythmique ventriculaire (OR: 0,8; IC95 % : 0,63-1,02; $p = 0,067$; $X^2 = 3,4$) [17].

On peut donc raisonnablement penser que la dapagliflozine améliore le pronostic rythmique grâce à ses effets sur l'insuffisance cardiaque plus que par un éventuel effet antiarythmique propre. Un effet similaire avait été décrit avec les inhibiteurs du SRAA.

Stimulation cardiaque et défibrillation

>>> L'étude la plus marquante en stimulation cette année a été communiquée à l'ESC et publiée dans le même temps dans l'*European Heart Journal*. **APAF-CRT** [18] a comparé l'ablation du nœud atrioventriculaire + resynchronisation (ablation + CRT) versus contrôle pharmacologique de la fréquence cardiaque chez des patients avec une FA permanente et de l'insuffisance cardiaque.

C'est une étude randomisée, multicentrique, ouverte, qui a inclus 133 patients (âge 73 ± 10 ans, 47 % de femmes) avec une FA très symptomatique de plus de 6 mois mais considérée comme permanente, des QRS fins en FA (≤ 110 ms) et ayant eu au moins 1 hospitalisation pour insuffisance cardiaque au cours de l'année précédente.

La mortalité totale (critère de jugement principal) était de 11 % dans le groupe ablation + CRT versus 29 % dans le groupe pharmacologique (HR : 0,26; IC95 % : 0,10-0,65; $p = 0,004$) (**fig. 6**). Ce bénéfice était observé dans tous les sous-groupes, notamment chez les patients

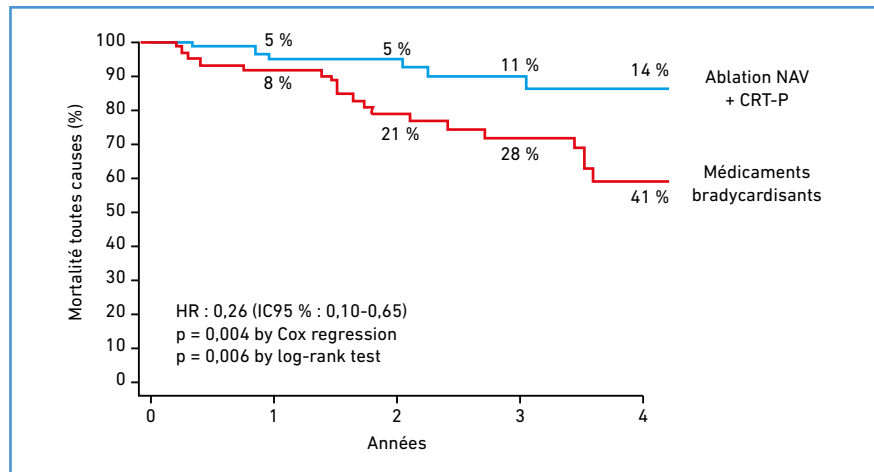


Fig. 6 : Mortalité toutes causes en fonction du traitement dans l'étude APAF-CRT. D'après [18].

avec une FEVG supérieure ou inférieure à 35 % [18]. Ce résultat spectaculaire sur la mortalité totale n'a pas pu être intégré aux nouvelles recommandations mais le sera très certainement dans les suivantes.

>>> Nous ne pouvons pas rentrer dans les détails des nouvelles recommandations de l'ESC sur la stimulation et la resynchronisation [19] mais certains points qui semblent importants méritent d'être brièvement discutés ici.

- L'étude sur l'intérêt du pacemaker dans certaines syncopes réflexes discutée plus haut [14] a modifié les recommandations. Les syncopes réflexes avec documentation d'une asystolie pendant le test d'inclinaison chez les sujets de plus de 40 ans représentent une indication de pacemaker de classe IA [19].

- C'est dans le domaine de la resynchronisation que les choses ont le plus évolué. En effet, le niveau de recommandation de certaines indications a été rétrogradé. Une seule indication reste en classe IA. Il s'agit des patients symptomatiques d'insuffisance cardiaque, avec une FEVG ≤ 35 % malgré un traitement médical optimal, en rythme sinusal et avec un bloc de branche gauche (BBG) de plus de 150 ms [19]. Il est intéressant de souligner que les critères diagnostiques du bloc de branche gauche sont

précisément définis dans ces recommandations avec notamment un intervalle début QRS-pic QRS > 60 ms en V5 ou V6. Si le BBG mesure entre 130 et 149 ms, c'est une indication de classe IIaB. Lorsque la morphologie du QRS ne correspond pas à la définition du BBG (bloc de branche droit ou de trouble conducteur non systématisé), la resynchronisation est en classe IIaB si le QRS est ≥ 150 ms, mais seulement IIbB pour les QRS entre 130 et 149 ms. Enfin, il n'y a aucune indication à la resynchronisation lorsque les QRS sont < 130 ms (classe IIIA) [19]. Ce dernier point est à moduler chez les patients qui vont avoir un pacemaker et une stimulation ventriculaire droite lorsque la FEVG avant stimulation est < 40 % ou encore chez les patients en FA qui vont avoir une ablation du nœud atrioventriculaire pour contrôle de la fréquence [19]. Ces recommandations tiennent (enfin) mieux compte de nombreuses données d'efficacité ou d'inefficacité de la resynchronisation épicaudique *via* le sinus coronaire en fonction du trouble conducteur.

- La stimulation hisienne est une source de publications et d'espoirs depuis plusieurs années. Cependant, cette technique conserve, dans les nouvelles recommandations, une indication de niche. En effet, sa meilleure indication (classe IIaB) est

L'année cardiologique

proposée aux patients chez lesquels la tentative de resynchronisation *via* le sinus coronaire a échoué et en alternative à une resynchronisation chirurgicale. Chez les patients stimulo-dépendants, il faut envisager d'y associer une autre sonde de stimulation ventriculaire prenant le relai en cas de déplacement de la sonde hisienne (IIaC) [19].

>>> La stimulation directe de la branche gauche (par une sonde vissée profondément dans le septum interventriculaire) est une autre piste de recherche prometteuse. Une équipe chinoise rapporte une expérience de 632 patients consécutifs chez lesquels une stimulation directe de la branche gauche a été tentée [20]. Une capture spécifique de la branche gauche a pu être obtenue dans 97,8 % des cas. La durée du QRS est passée de 167 ± 19 à 124 ± 24 ms, $p < 0,001$ (fig. 7).

238 patients ont été suivis pendant 2 ans. La fraction d'éjection ventriculaire gauche est passée de 49 ± 18 % à 58 ± 13 % ($p < 0,001$). Il y a eu 8,9 % de blocs de branche droite traumatiques,

une élévation de seuil ou une perte de capture chez 1 % des patients ainsi que 2 déplacements de sonde [20]. Ce résultat est important en termes de faisabilité et de fiabilité. Cependant, et comme le souligne le texte des dernières recommandations, le niveau de démonstration d'un éventuel bénéfice clinique reste insuffisant pour en valider une indication avec les données actuelles de nos connaissances [19].

>>> En l'absence d'étude randomisée comparant le pacemaker sans sonde au pacemaker conventionnel les données observationnelles sont intéressantes. Des données de registre américaines ont été publiées dans *JAMA Cardiology* [21] pour les résultats à 6 mois et présentées à l'ESC pour les résultats à 2 ans. Il s'agit d'un registre prospectif de la population Medicare aux États-Unis incluant 5 746 pacemakers sans sonde et 9 662 pacemakers VVI classiques (endovasculaires) implantés entre mars 2017 et décembre 2018. À l'implantation, les patients qui ont eu un pacemaker sans sonde étaient moins âgés

($79,4 \pm 9,5$ ans vs $82,0 \pm 8,1$ ans dans le groupe contrôle; $p < 0,001$) mais avaient un indice de comorbidité de Charlson plus sévère ($5,1 \pm 3,4$ vs $4,6 \pm 3,0$; $p < 0,001$).

Le taux brut de complications à 30 jours était plus élevé dans le groupe pacemaker sans sonde (8,4 % vs 7,3 %; $p = 0,02$) mais pas après ajustement (score de propension: 7,7 % vs 7,4 %; $p = 0,49$). Il y a eu plus d'épanchements péricardiques ou de perforations cardiaques dans le groupe pacemaker sans sonde (0,8 % vs 0,4 %; $p = 0,004$ après ajustement) mais moins de complications liées à la prothèse (1,4 % vs 2,5 %; $p < 0,001$ après ajustement).

La mortalité brute à 6 mois était plus importante dans le groupe pacemaker sans sonde (HR: 1,13; IC95 % : 1,01-1,27; $p = 0,03$) mais identique après ajustement (HR: 1,00; IC95 % : 0,89-1,13; $p = 0,93$) [21].

Après 2 ans de suivi (données ajustées), la mortalité n'est pas différente entre les deux groupes, les taux de complications et de réinterventions sont plus bas dans le groupe pacemaker sans sonde (4,6 % vs 6,5 %, $p < 0,001$ et 3,1 % vs 4,9 %, $p = 0,003$, respectivement).

Ce registre a bien entendu toutes les limites des études non randomisées. Il semble montrer que, s'il n'y a pas de différence de mortalité, le pacemaker sans sonde semble associé à des taux de complications et réinterventions plus faibles à 2 ans, au prix cependant de plus de complications plus sévères initialement.

Il est assez étonnant de constater avec ce registre que plus du tiers (37 %) des patients Medicare implantés avec une stimulation ventriculaire droite seule le sont avec un pacemaker sans sonde.

Cela ne semble pas refléter les indications des dernières recommandations [19] qui donnent une classe IIaB au pacemaker sans sonde lorsqu'il n'y a pas d'accès veineux ou en cas de risque infectieux

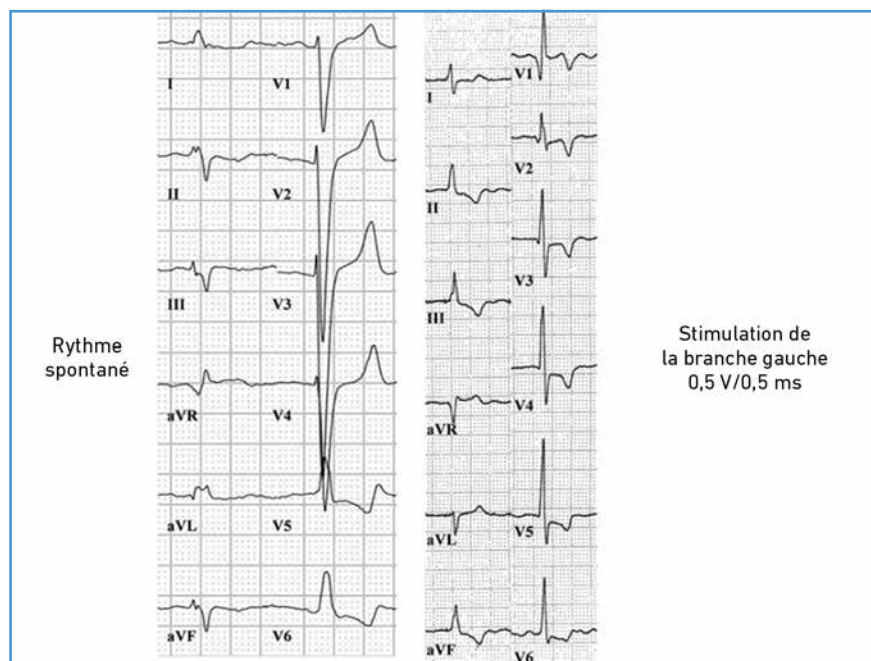


Fig. 7 : Effet de la stimulation exclusive de la branche gauche par voie septale ventriculaire profonde. **À gauche :** tracé spontané avec bloc de branche gauche. **À droite :** affinement du QRS par la stimulation de la branche gauche. D'après [20].

très important (antécédent d'infection de prothèse ou hémodialyse). Le pacemaker sans sonde en alternative d'un pacemaker conventionnel peut être envisagé, "en tenant compte de l'espérance de vie et de l'avis du patient" (classe IIbC). Le pacemaker sans sonde ne devrait normalement pas, du moins pour le moment, détrôner le moins onéreux pacemaker conventionnel VVI.

Les blockbusters : COVID et intelligence artificielle

1. COVID

Vainqueur toutes catégories pour les publications scientifiques, la COVID-19 a fait l'objet de plus de 110 000 publications référencées dans Pubmed en 2020 et déjà plus de 90 000 en 2021.

L'année dernière, le Centre d'expertise de la mort subite de l'université de Paris avait montré que le premier confinement de 2020 avait été associé à une forte augmentation de la mort subite dans les départements de Paris et de la petite couronne. Les Suédois ont évalué les caractéristiques et le devenir des patients présentant un arrêt cardiaque avant (du 1^{er} janvier au 15 mars 2020) et pendant la période COVID (du 16 mars au 20 juillet 2020) [22].

Pendant la période COVID, 10 % des arrêts cardiaques extrahospitaliers et 16,1 % des arrêts cardiaques intrahospitaliers sont survenus chez des patients en phase aiguë de COVID [22]. La survie à 30 jours (ajustée) après un arrêt cardiaque extrahospitalier était de 4,7 % chez les patients COVID positifs, de 9,8 % chez les patients COVID négatifs pendant la période COVID, et de 7,6 % dans la période avant la pandémie. Après un arrêt cardiaque intrahospitalier, la survie à 30 jours (ajustée) était de 23,1 % chez les patients COVID positifs, de 39,5 % chez les patients COVID négatifs pendant la période COVID et de 36,4 % dans la période avant la

pandémie [22]. L'arrêt cardiaque avait donc un pronostic plus sévère chez les patients COVID positifs (OR mortalité : 3,4 ; IC95 % : 1,31-11,64 pour l'arrêt cardiaque extrahospitalier et OR : 2,27 ; IC95 % : 1,27-4,24 en intrahospitalier).

En revanche, la survie après un arrêt cardiaque n'était pas très différente avant et pendant la pandémie chez les patients COVID négatifs [2]. La désorganisation du système de santé n'a donc pas été associée à une altération marquée de la prise en charge de l'arrêt cardiaque intra- ou extrahospitalier, en tout cas pour ce qui est de la Suède.

D'autres arythmies ont également été décrites pendant l'infection à SARS-CoV-2. Une étude rétrospective espagnole présentée à EHRA 2021 permet d'évaluer la prévalence, les types et l'impact. Parmi 3 080 patients hospitalisés pour COVID-19, 3,8 % avaient un diagnostic de nouvelle arythmie. La FA représentait 2/3 de ces nouvelles arythmies et il y a eu 12 % de flutters atriaux, 10 % d'arythmies ventriculaires et 8 % de bradycardies sinusales. Ces arythmies survenaient le plus souvent chez des hommes âgés avec des pathologies cardiovasculaires préexistantes. Après ajustement sur les antécédents et traitements, la survenue d'une arythmie restait significativement associée à une augmentation du risque de décès (HR : 2,29 ; IC95 % 1,76-2,98). Il est encore difficile de savoir si les mécanismes de ces arythmies sont spécifiques de la COVID-19, ou bien en partie ou en totalité liés aux conséquences de la COVID en termes inflammatoires, sur l'hématose ou hémodynamiques. Mais leur survenue identifie clairement des patients à mauvais pronostic.

Après la phase aiguë de COVID-19, certains patients vont garder des symptômes qui sont regroupés sous le terme, encore mal défini, de COVID long. Certains de ces patients ont une tachycardie sinusale considérée comme inappropriée. Une équipe de Barcelone a présenté à l'EHRA la prévalence de cette tachycardie sinu-

sale inappropriée (définie par une fréquence cardiaque [FC] de repos ≥ 100 /min et une FC moyenne sur 24 heures > 90 /min) après une COVID-19. 20 % des 200 patients inclus avaient une tachycardie sinusale inappropriée sur un Holter de 24 heures (85 % de femmes, âge moyen $40,1 \pm 10$ ans, avec peu de comorbidités et sans infection aiguë sévère). Ces tachycardies sinusales inappropriées sont associées à une altération de la qualité de vie et un test de marche de 6 minutes moins bon mais sans anomalie à l'échographie cardiaque ou des biomarqueurs. Une atteinte dysautonomique post-infectieuse est évoquée mais reste à préciser. Le devenir de ces patients est également à suivre.

2. Intelligence artificielle

Loin derrière la COVID-19 en matière de publications, l'intelligence artificielle (IA) a tout de même généré autour de 20 000 publications Pubmed en 2020 et 2021 (à comparer à 7 000 à 8 000 par an pour la FA). En rythmologie, c'est jusqu'à présent essentiellement l'ECG qui a été pris pour cible par l'IA. Pour des raisons de place, nous nous limiterons ici à trois articles récents.

>>> Le premier a trait à l'interprétation qualitative de l'ECG 12 dérivations. Des cardiologues et ingénieurs informatiques californiens ont utilisé les 992 748 ECG enregistrés chez 365 009 patients à l'hôpital universitaire de San Francisco entre 2003 et 2018 pour "entraîner" la machine (CNN : réseau neuronal convolutif) [23]. La performance de l'IA entraînée sur le diagnostic établi lors de la prise en charge clinique a été comparée à un algorithme diagnostique conventionnel (MUSE) et à un groupe de cardiologues "experts" en ECG. La population de l'étude avait un âge moyen de $56,2 \pm 17,6$ ans, avec 50,3 % de femmes. La performance de l'IA (estimée par l'aire sous la courbe ROC et le score F1) était considérée comme meilleure que celle de l'algorithme MUSE et que celle des experts pour les 5 catégories d'anomalies

L'année cardiologique

évaluées (rythme, conduction, hypertrophie, infarctus et autres diagnostics). La performance de l'IA était équivalente ou supérieure à celle des experts sauf pour le diagnostic de la FA, du rythme jonctionnel, des ESV et du Wolf-Parkinson-White.

Ces résultats sont assez impressionnants mais, comme presque toujours dans ces études d'IA, les résultats ne montrent pas bien quelles sont les discordances diagnostiques. Cela est important pour être certain que la comparaison entre les méthodes est équitable. En effet, notre formation médicale, d'une part, et les algorithmes diagnostiques, d'autre part, sont biaisés dans le sens privilégiant la sensibilité plutôt que la spécificité (c'est-à-dire d'accepter des faux positifs pour éviter des sous-diagnostics). En revanche, l'analyse de l'ECG dans un contexte clinique va intégrer des données qui vont moduler l'interprétation de l'ECG.

>>> La mesure de l'intervalle QT sur l'ECG est difficile et la performance des

non-rythmologues n'est pas satisfaisante pour ce paramètre dont la valeur a pourtant une importance diagnostique et thérapeutique. L'équipe de la Mayo Clinic a utilisé plus de 1,6 million d'ECG enregistrés chez 538 200 patients pour "entraîner" et valider un modèle d'IA (*Deep Neural Network*) pour la mesure de l'intervalle QTc [24]. La mesure obtenue avec l'IA a été comparée à la mesure de cardiologues. La différence moyenne entre les deux mesures était de $-1,76 \pm 23,14$ ms. Les aires sous les courbes ROC étaient supérieures à 0,90, suggérant une excellente performance [24]. Cependant, la **figure 8** illustre comment une très bonne métrique statistique peut en réalité cacher un résultat peu satisfaisant sur le plan clinique. En effet, elle montre que l'estimation de l'intervalle QTc est associée à une erreur potentielle de ± 23 ms, qui est à mettre en perspective avec un allongement de 10 ms considéré comme problématique lors de l'évaluation du risque de torsade de pointes induit par les médicaments. De

plus, le nuage de points de la **figure 8** montre que l'IA surestime les QTc les plus courts (cf. partie supérieure gauche) et sous-estime les QTc les plus longs (cf. partie inférieure droite de la figure). L'IA a dans cette étude une marge d'erreur difficilement acceptable et a tendance à se "tromper" plus souvent dans le mauvais sens d'un point de vue clinique.

>>> L'approche utilisée dans le dernier article que nous discutons ici, et auquel nous avons eu la chance de contribuer, est différente car basée sur une approche physiopathologique. En effet, l'IA (modèles de CNN) a été ici entraînée à détecter le blocage d'un courant potassique repolarisant (IKr) induit par un médicament (le sotalol) indépendamment de la durée de l'intervalle QTc [25]. Cela a été choisi car l'allongement de l'intervalle QTc est difficile (*voir plus haut*) et est un mauvais marqueur du risque de torsade de pointes. Le modèle d'IA a une meilleure performance pour la détection du sotalol que la simple mesure de l'intervalle QTc par le médecin (aire sous la courbe ROC = 0,98 vs 0,72 ; $p \leq 0,001$) et cela reste vrai lorsqu'on utilise une seule dérivation de l'ECG [25]. Le modèle d'IA est également performant pour détecter les patients atteints d'un syndrome du QT long congénital génotypé et plus particulièrement ceux avec un QT long de type 2 qui correspond à un dysfonctionnement du canal responsable du courant IKr. Enfin, la "signature" IA du blocage d'IKr est observée chez les patients qui présentent des torsades de pointes médicamenteuses avec une intensité qui augmente à l'approche de la survenue de la torsade de pointes [25].

Ces résultats ouvrent des perspectives importantes dans ce domaine pour une médecine prédictive individuelle.

Conclusion

Une fois de plus, l'année écoulée a été riche en publications scientifiques dans le domaine de la rythmologie. Il semble

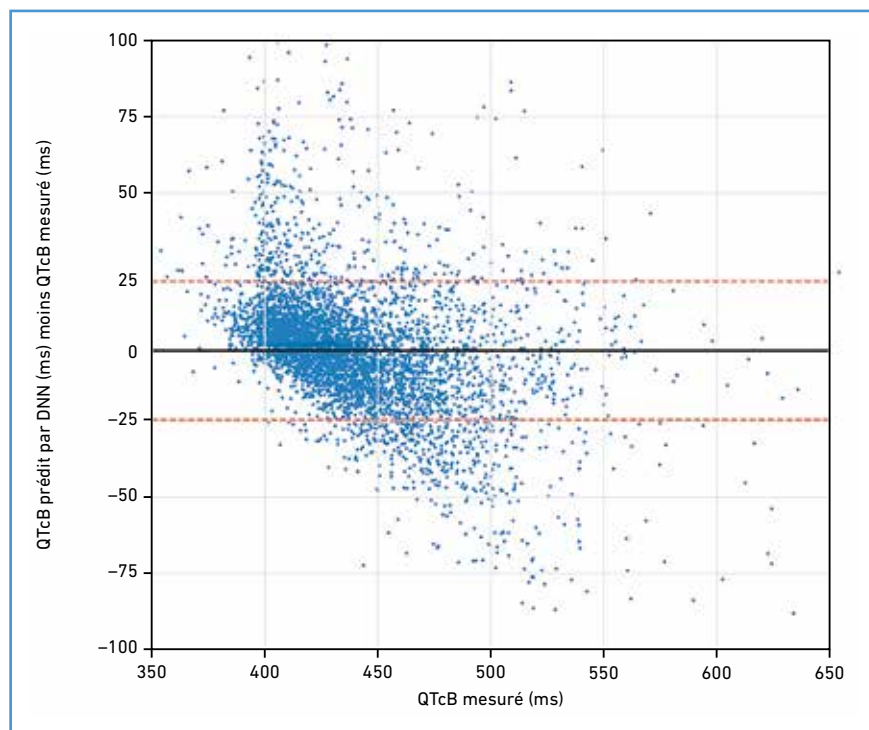


Fig. 8 : Différence de QTcB après mesure par un cardiologue et estimation par le modèle d'intelligence artificielle. D'après [24].

que si le monde post-COVID a déjà commencé, il conserve certaines similitudes avec l'époque antérieure. En particulier, les avancées technologiques et interventionnelles séduisent fortement les cardiologues et suscitent des engouements qui ne sont pas toujours pleinement justifiés par une démonstration rigoureuse de leur pertinence pour chaque patient. Ce questionnement ainsi que ceux autour de la pérennité du financement de notre système de santé et de la "soutenabilité" globale de notre planète commencent à susciter éditoriaux et points de vue dans les grandes revues de médecine. Ces sujets auront très probablement un impact grandissant sur nos pratiques dans les prochaines années.

BIBLIOGRAPHIE

1. BUCK BH, HILL MD, QUINN FR *et al.* Effect of Implantable vs Prolonged External Electrocardiographic Monitoring on Atrial Fibrillation Detection in Patients With Ischemic Stroke: The PER DIEM Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2021;325:2160-2168.
2. BERNSTEIN RA, KAMEL H, GRANGER CB *et al.*; STROKE-AF Investigators. Effect of Long-term Continuous Cardiac Monitoring vs Usual Care on Detection of Atrial Fibrillation in Patients With Stroke Attributed to Large- or Small-Vessel Disease: The STROKE-AF Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2021;325:2169-2177.
3. SVENNBERG E, FRIBERG L, FRYKMAN V *et al.* Clinical outcomes in systematic screening for atrial fibrillation (STROKESTOP): a multicentre, parallel group, unmasked, randomised controlled trial. *Lancet*, 2021;398:1498-1506.
4. SVENDSEN JH, DIEDERICHSEN SZ, HØJBERG S *et al.* Implantable loop recorder detection of atrial fibrillation to prevent stroke (The LOOP Study): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2021;398:1507-1516.
5. GUIMARÃES HP, LOPES RD, DE BARROS E SILVA PGM *et al.*; RIVER Trial Investigators. Rivaroxaban in Patients with Atrial Fibrillation and a Bioprosthetic Mitral Valve. *N Engl J Med*, 2020;383:2117-2126.
6. DAWWAS GK, DIETRICH E, CUKER A *et al.* Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Valvular Atrial Fibrillation: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med*, 2021;174:910-919.
7. RILLIG A, MAGNUSSEN C, OZGA AK *et al.* Early Rhythm Control Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Circulation*, 2021;144:845-858.
8. WILLEMS S, BOROF K, BRANDES A *et al.* Systematic, early rhythm control strategy for atrial fibrillation in patients with or without symptoms: the EAST-AFNET 4 trial. *Eur Heart J*, 2021;ehab593.
9. ANDRADE JG, WELLS GA, DEYELL MW *et al.*; EARLY-AF Investigators. Cryoablation or Drug Therapy for Initial Treatment of Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2021;384:305-315.
10. KUCK KH, LEBEDEV DS, MIKHAYLOV EN *et al.* Catheter ablation or medical therapy to delay progression of atrial fibrillation: the randomized controlled atrial fibrillation progression trial (ATTEST). *Europace*, 2021;23:362-369.
11. VALDERRÁBANO M, PETERSON LE, SWARUP V *et al.* Effect of Catheter Ablation With Vein of Marshall Ethanol Infusion vs Catheter Ablation Alone on Persistent Atrial Fibrillation: The VENUS Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2020;324:1620-1628.
12. HALDAR S, KHAN HR, BOYALLA V *et al.* Catheter ablation vs. thoracoscopic surgical ablation in long-standing persistent atrial fibrillation: CASA-AF randomized controlled trial. *Eur Heart J*, 2020;41:4471-4480.
13. SHELDON R, FARIS P, TANG A *et al.*; POST 4 investigators. Midodrine for the Prevention of Vasovagal Syncope: A Randomized Clinical Trial. *Ann Intern Med*, 2021;174:1349-1356.
14. BRIGNOLE M, RUSSO V, ARABIA F *et al.*; BioSync CLS trial Investigators. Cardiac pacing in severe recurrent reflex syncope and tilt-induced asystole. *Eur Heart J*, 2021;42:508-516.
15. CONSTANT DIT BEAUFILS AL, HUTTIN O, JOBBE-DUVAL A *et al.* Replacement Myocardial Fibrosis in Patients With Mitral Valve Prolapse: Relation to Mitral Regurgitation, Ventricular Remodeling, and Arrhythmia. *Circulation*, 2021;143:1763-1774.
16. TSENG ZH, MOFFATT E, KIM A *et al.* Sudden Cardiac Death and Myocardial Fibrosis, Determined by Autopsy, in Persons with HIV. *N Engl J Med*, 2021;384:2306-2316.
17. CURTAIN JP, DOCHERTY KF, JHUND PS *et al.* Effect of dapagliflozin on ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac arrest, or sudden death in DAPA-HF. *Eur Heart J*, 2021;42:3727-3738.
18. BRIGNOLE M, PENTIMALLI F, PALMISANO P *et al.* AV junction ablation and cardiac resynchronization for patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS: the APAF-CRT mortality trial. *Eur Heart J*, 2021;ehab569.
19. GLIKSON M, NIELSEN JC, KRONBORG MB *et al.*; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Europace*, 2021;euab232.
20. LAN SU L, SONGJIE WANG S, SHENGJIE WU S *et al.* Long-Term Safety and Feasibility of Left Bundle Branch Pacing in a Large Single-Center Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2021;14:e009261.
21. PICCINI JP, EL-CHAMI M, WHERRY K *et al.* Contemporaneous Comparison of Outcomes Among Patients Implanted With a Leadless vs Transvenous Single-Chamber Ventricular Pacemaker. *JAMA Cardiol*, 2021;6:1187-1195.
22. SULTANIAN P, LUNDGREN P, STRÖMSÖE A *et al.* Cardiac arrest in COVID-19: characteristics and outcomes of in- and out-of-hospital cardiac arrest. A report from the Swedish Registry for Cardiopulmonary Resuscitation. *Eur Heart J*, 2021;42:1094-1106.
23. HUGHES JW, OLGIN JE, AVRAM R *et al.* Performance of a Convolutional Neural Network and Explainability Technique for 12-Lead Electrocardiogram Interpretation. *JAMA Cardiol*, 2021:e212746.
24. GIUDICCESSI JR, SCHRAM M, BOS JM *et al.* Artificial Intelligence-Enabled Assessment of the Heart Rate Corrected QT Interval Using a Mobile Electrocardiogram Device. *Circulation*, 2021;143:1274-1286.
25. PRIFTI E, FALL A, DAVOGUSTTO G *et al.* Deep learning analysis of electrocardiogram for risk prediction of drug-induced arrhythmias and diagnosis of long QT syndrome. *Eur Heart J*, 2021;42:3948-3961.

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

L'année cardiologique

Quoi de neuf dans la prévention cardiovasculaire ?

Au congrès de l'American College of Cardiology

Durant le congrès de l'American College of Cardiology en mars, Nissen a présenté une analyse secondaire de l'essai STRENGTH [1].

L'analyse primaire avait été présentée au congrès de l'American Heart Association en novembre 2020 [2]. L'essai STRENGTH est un essai thérapeutique randomisé en double aveugle contre placebo chez 13 078 individus à risque cardiovasculaire (RCV) élevé ou en prévention cardiovasculaire (CV) secondaire, prenant une statine et ayant une triglycéridémie entre 1,8 et 5 g/L et une cholestérolémie des HDL < 0,42 g/L chez les hommes, < 0,47 g/L chez les

femmes. Les individus prenaient soit une association d'acides gras oméga-3 EPA (eicosapentaénoïque)-DHA (docosahexaénoïque), 4 g/j, soit un placebo (de l'huile de maïs). Le critère de jugement primaire regroupait les décès de cause CV, les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux, les revascularisations coronaires et les hospitalisations pour angor instable. L'essai a été arrêté avant son terme, après une durée médiane de suivi de 42 mois, du fait de l'absence d'effet (**fig. 1**).

Le taux d'événements indésirables en rapport avec le traitement a été de 22,2 % dans le groupe oméga-3 et de 12,9 % dans le groupe placebo. Cela a conduit à l'arrêt des oméga-3 ou du placebo dans respectivement 10,8 % et 8,0 % des cas. Il y a eu plus



F. DELAHAYE

Service de Cardiologie,
Hôpital Louis Pradel, BRON.

de fibrillations atriales (2,2 % vs 1,3 %) et de troubles gastro-intestinaux (24,7 % vs 14,7 %) dans le groupe oméga-3.

Ce résultat est discordant d'avec celui de l'étude REDUCE-IT ayant évalué un acide gras oméga-3 (EPA) à forte dose et qui a montré une réduction des événements CV majeurs.

Le but de l'analyse secondaire était de déterminer l'association entre les taux plasmatiques d'EPA et de DHA et les événements CV. Les taux plasmatiques médians à 1 an étaient de 89 mg/L pour l'EPA et de 91 mg/L pour le DHA, respectivement 151 et 118 mg/L pour les terciles supérieurs. Comparés au placebo, les *hazard ratios* (HR) ajustés pour les terciles supérieurs étaient de 0,98 pour l'EPA et de 1,02 pour le DHA (NS).

L'essai TIPS-3

Au début de l'année 2021 ont été publiés les résultats de l'essai TIPS-3 (*International Polycap Study 3*) [3]. Dans ce plan factoriel 2 × 2 × 2 ont été randomisés des individus qui n'avaient pas de maladie cardiovasculaire (MCV) et qui avaient un score de risque INTERHEART élevé. Ils ont pris une "polypilule" contenant 40 mg de simvastatine, 100 mg d'aténolol, 25 mg d'hydrochlorothiazide et 10 mg de ramipril ou un placebo

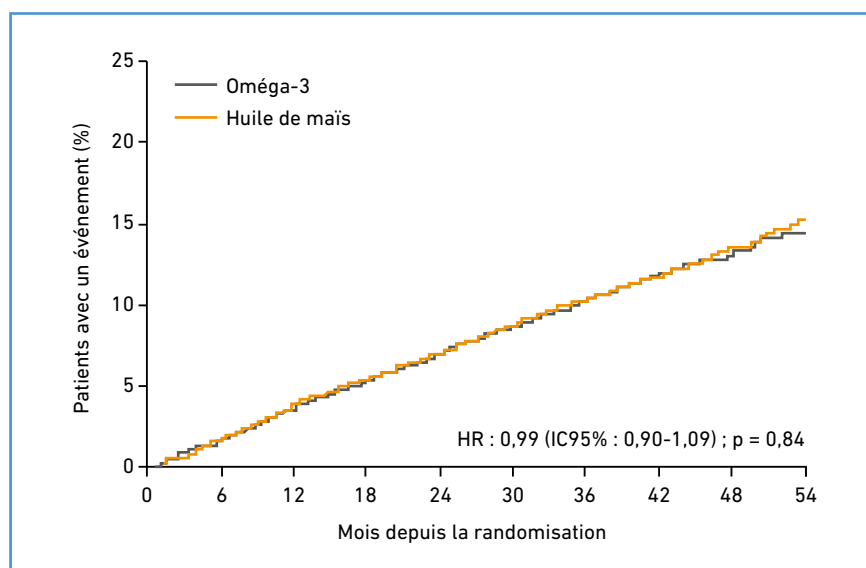


Fig. 1 : Événements du critère de jugement primaire dans l'essai STRENGTH.

COVERAM

1 comprimé par jour PÉRIODOPRIL arginine - Amlodipine

Traitement de l'HTA essentielle, en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec péridopril et amlodipine pris simultanément à la même posologie.

**Prix aligné sur le prix des génériques
depuis le 15 janvier 2020**

Cosimprel®

Fumarate de
1^{re} association fixe **BISOPROLOL PÉRIODOPRIL***
arginine

Traitement de l'hypertension artérielle, en traitement de substitution, chez les patients adultes déjà contrôlés par péridopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies.

Il est recommandé de proposer des mesures hygiéno-diététiques à tous les patients hypertendus dès le diagnostic d'hypertension artérielle.

Si un traitement pharmacologique doit être débuté, privilégier une monothérapie par diurétique thiazidique, inhibiteur calcique, bloqueur du système rénine angiotensine. Les bêta-bloquants peuvent être utilisés comme antihypertenseurs mais ils semblent moins protecteurs que les autres classes thérapeutiques vis-à-vis du risque d'accident vasculaire cérébral. En cas de non contrôle après

1 mois, privilégier une bithérapie associant 2 produits parmi les 3 classes bloqueur du système rénine angiotensine, inhibiteur calcique, diurétique thiazidique, et en cas d'inefficacité, d'autres bithérapies peuvent être proposées. Si l'objectif tensionnel n'est toujours pas atteint, la trithérapie comportera idéalement l'association bloqueur du système rénine angiotensine, inhibiteur calcique,

diurétique thiazidique, sauf indication préférentielle d'une autre classe thérapeutique, en cas de mauvaise tolérance et/ou de comorbidités, le choix préférentiel pour les patients coronariens étant les inhibiteurs de l'enzyme de conversion / bêta-bloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion

(sinon antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) /

bêta-bloquants (ayant cette indication) / diurétiques thiazidiques pour les insuffisants cardiaques.

*AMM en date du 06 septembre 2016 pour
COSIMPREL 5mg/5mg et en date du 11 août 2016 pour
COSIMPREL 5mg/10mg, COSIMPREL 10mg/5mg
et COSIMPREL 10mg/10mg

Bipreterax® 10/2,5

PÉRIODOPRIL Arginine 10 mg + INDAPAMIDE 2,5 mg

Traitement de l'HTA essentielle, en substitution, chez les patients déjà contrôlés par péridopril et indapamide pris simultanément à la même posologie.

**Prix aligné sur le prix des génériques
depuis le 15 janvier 2020**

NATRIXAM®

Indapamide 1.5 / Amlodipine 5, 10

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.



IL EST RECOMMANDÉ DE PROPOSER DES MESURES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES À TOUS LES PATIENTS HYPERTENDUS DÈS LE DIAGNOSTIC D'HYPERTENSION ARTÉRIELLE.
LISTE I / AGRÉÉS COLLECTIVITÉS. REMBOURSEMENT SÉCURITÉ SOCIALE 65 %.



COVERAM



COSIMPREL



BIPRETERAX 10/2,5



NATRIXAM

Pour une information complète, consultez les Résumés des Caractéristiques des Produits sur la base de données publique du médicament en flashant ces QR Codes ou directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

22 PC 1157 IF - 08/2021 - Visa n° 21/04/64441025/PM/003.
ilots de cyan - Crédits photos © Getty Image : Kirillm.



L'année cardiologique

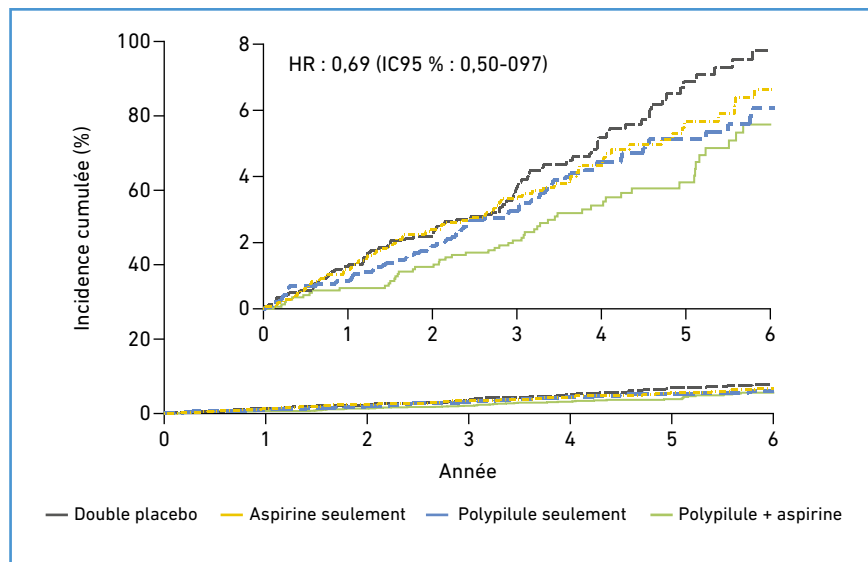


Fig. 2 : Événements du critère de jugement primaire dans l'essai TIPS-3.

chaque jour, de l'aspirine 75 mg ou un placebo chaque jour, et de la vitamine D ou un placebo une fois par mois. Ici ne sont rapportés que les résultats de la polypilule vs placebo, de l'aspirine vs placebo et de l'association polypilule-aspirine vs placebo. 5 713 individus ont été randomisés. La durée moyenne du suivi a été de 4,6 ans. La cholestérolémie des LDL (C-LDL) a baissé de 0,19 g/L et la pression artérielle (PA) systolique a diminué de 5,8 mmHg dans les groupes prenant la polypilule par rapport aux groupes prenant le placebo. Dans les essais polypilule seule et polypilule + aspirine, l'événement primaire combinait les décès de cause CV, les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux (AVC), les arrêts cardiaques récupérés, les insuffisances cardiaques (IC) et les revascularisations. Dans l'essai aspirine seule, l'événement primaire combinait les décès de cause CV, les infarctus du myocarde et les AVC.

L'événement primaire est survenu :

- chez 4,4 % des individus du groupe polypilule et 5,5 % des individus du groupe placebo (HR : 0,79 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,63-1,00) ;
- chez 4,1 % des individus du groupe aspirine et 4,7 % des individus du

groupe placebo (HR : 0,86 ; IC95 % : 0,67-1,10) ;

- chez 4,1 % des individus du groupe polypilule + aspirine et 5,8 % des individus du groupe placebo (HR : 0,69 ; IC95 % : 0,50-0,97) (fig. 2).

La consommation de sel

Un autre sujet est du ressort de la prévention : la consommation de sel.

La controverse sur la limitation de la consommation de sel est ancienne, datant de plusieurs dizaines d'années [4]. Il vient d'y avoir sur le sujet une succession d'articles dans l'*European Heart Journal*. La controverse continue !

Pour l'équipe de Yusuf (et de nombreux autres auteurs, sans que l'on sache comment ce groupe d'écrivains s'est constitué) qui a réalisé l'étude PURE, dont une partie sur le sel [5], et qui depuis a violemment remis en cause l'espèce de dogme de la réduction de la consommation de sel, il n'y a pas suffisamment de preuves pour recommander une diminution de la consommation de sel [6]. Plusieurs textes de recommandations sur la PA recommandent une consomma-

tion de sel basse (< 2,3 g/j-100 mmol de sodium, soit 5,8 g/j de sel) dans la population, selon la prémisse que la réduction de consommation de sel, quel que soit son niveau de départ, va baisser la PA et, de ce fait, réduire la survenue d'une MCV. Ces recommandations ont été écrites sans interventions effectives permettant de diminuer la consommation de sel de façon prolongée, sans méthodes d'estimation fiable de la consommation de sel et sans preuves de qualité importante qu'une consommation de sel basse réduit la fréquence des événements CV.

Messerli *et al.* ont étudié les relations entre la consommation de sodium et l'espérance de vie et la mortalité de toute cause [7]. Ils ont corrélié les estimations standardisées sur l'âge des consommations de sodium moyennes dans 181 pays avec l'espérance de vie et la mortalité de toute cause à la naissance et à l'âge de 60 ans, pendant l'année 2010, après ajustement sur des facteurs confondants potentiels tels que le PIB par habitant et l'indice de masse corporelle. Ils ont observé une corrélation positive entre la consommation de sel et l'espérance de vie à la naissance et à l'âge de 60 ans et une corrélation négative avec la mortalité (fig. 3).

Cet article est accompagné de deux éditoriaux, dont un par les auteurs du premier article évoqué, Yusuf, Mente et O'Donnell [8, 9].

Le dernier article publié au moment où le présent texte est écrit vient de l'autre équipe, elle en faveur d'une réduction de la consommation de sel, Mac Gregor et He, qui ont beaucoup publié sur le sujet depuis 40 ans [10]. Ces auteurs évoquent les raisons de la controverse.

Comme pour beaucoup d'autres choses dans la vie, des individus qui *regardent* la même chose ne *voient* pas la même chose. Discussions sans fin sur la méthodologie... Probablement, et comme souvent, *in medio stat virtus*... Il est probable que nombre d'entre nous consommons

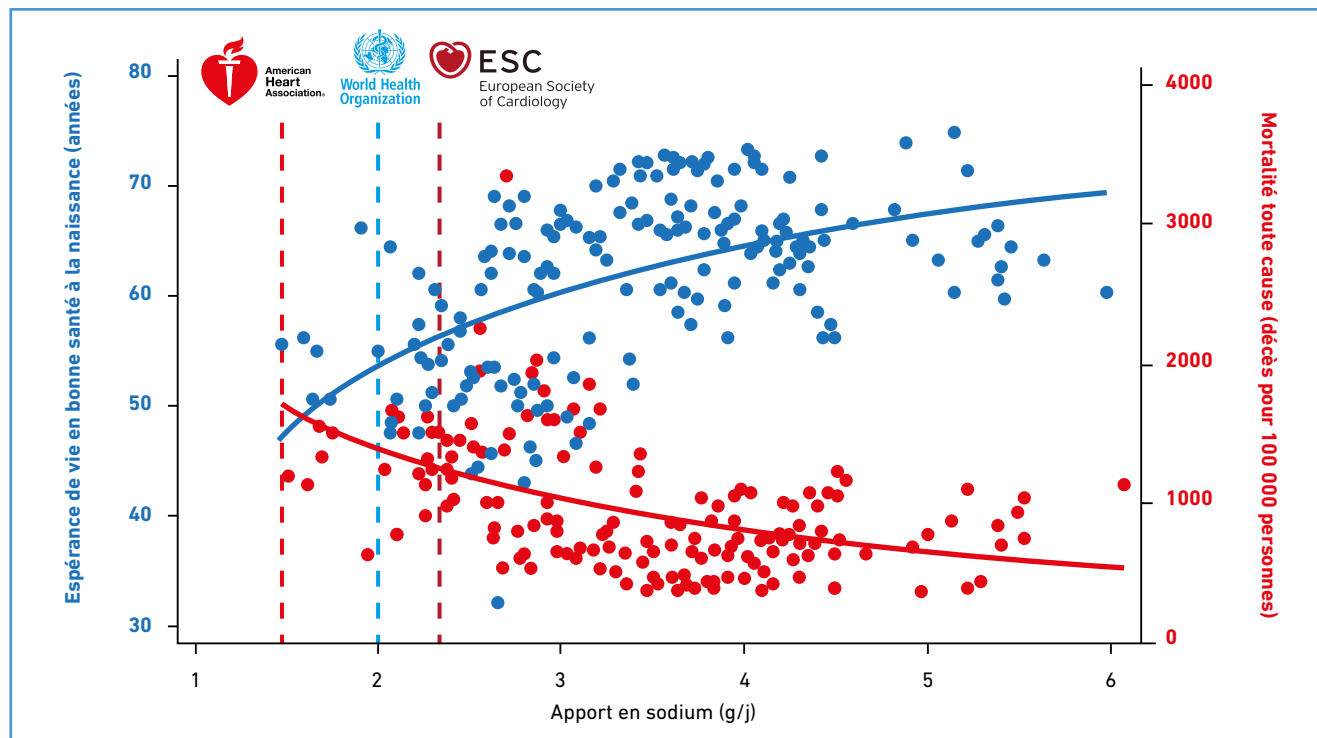


Fig. 3 : Espérance de vie en bonne santé et mortalité en fonction de la consommation de sel.

trop de sel par rapport à nos besoins, y compris gustatifs, et qu'une réduction de la consommation est probablement bénéfique. Sans pour autant se flageller et se priver trop du goût salé avec un régime draconien !

Les recommandations de la Société européenne de cardiologie sur la prévention cardiovasculaire

Parmi les recommandations que la Société européenne de cardiologie a actualisées cette année, il y a celles sur la prévention CV [11]. Les recommandations précédentes dataient de 2016.

1. Recommandations sur l'évaluation du RCV

Une évaluation systématique du RCV global est recommandée chez les individus qui ont un facteur de risque cardiovasculaire (FDRCV) majeur (antécédent familial de MCV prématurée, hyper-

cholestérolémie familiale, tabagisme, hypertension artérielle [HTA], diabète, dyslipidémie, obésité, ou comorbidité augmentant le RCV) (I, C).

Une évaluation systématique du RCV chez les hommes âgés de moins de 40 ans et chez les femmes âgées de moins de 50 ans sans FDRCV connu n'est pas recommandée (III, C).

2. Recommandations sur l'estimation du RCV

Chez les individus âgés de moins de 70 ans apparemment en bonne santé, sans MCV athéroscléreuse (MCVAS) établie, diabète, néphropathie chronique, anomalies lipidiques ou tensionnelles génétiques/plus rares, l'estimation du RCV avec le score SCORE2 est recommandée (I, B).

Chez les individus âgés d'au moins 70 ans apparemment en bonne santé, sans MCV athéroscléreuse (MCVAS) établie, diabète, néphropathie chronique, anomalies lipidiques ou tensionnelles

génétiques/plus rares, l'estimation du RCV avec le score SCORE2-OP est recommandée (I, B).

Les individus qui ont une MCV établie et/ou un diabète, et/ou une néphropathie modérée ou sévère, et/ou des anomalies lipidiques ou tensionnelles génétiques/plus rares doivent être considérés comme ayant un RCV haut ou très haut (I, A).

Une approche graduée ayant pour but le traitement intensif des FDRCV est recommandée chez les individus apparemment en bonne santé qui ont un RCV haut ou très haut et chez les individus qui ont une MCVAS établie et/ou un diabète, en prenant en compte le RCV, le bénéfice du traitement des FDRCV, les modificateurs de risque, les comorbidités et les préférences de l'individu (I, B).

Le traitement des FDRCV est recommandé chez les individus apparemment en bonne santé sans diabète, néphropathie chronique, anomalies lipidiques ou tensionnelles génétiques/plus rares qui

L'année cardiologique

sont à très haut RCV (SCORE2 $\geq$ 7,5 % avant 50 ans, $\geq$ 10 % entre 50 et 69 ans, $\geq$ 15 % après 70 ans) (I, C).

3. Recommandations

sur la communication sur le RCV

Une discussion informée sur le RCV et sur les bénéfices du traitement adapté aux besoins de l'individu est recommandée (I, C).

4. Recommandations

sur les modificateurs du RCV

La collecte des autres modificateurs potentiels, tels que les scores de risque génétique, les marqueurs sanguins ou urinaires, les tests vasculaires ou les examens d'imagerie (autres que le score calcique ou l'échographie carotidienne à la recherche de plaque) n'est pas recommandée (III, B).

5. Recommandations sur l'évaluation du RCV dans certaines situations

Chez les individus qui ont une néphropathie chronique, avec ou sans diabète, un dépistage approprié d'une MCVAS et de la progression de la maladie rénale, incluant la surveillance des modifications de l'albuminurie, est recommandé (I, C).

Il est recommandé de surveiller la fonction cardiaque par des techniques d'imagerie et les biomarqueurs sanguins avant, périodiquement pendant et après le traitement d'un cancer (I, B).

Le dépistage des FDCRV et l'optimisation du profil de RCV sont recommandés chez les individus traités pour un cancer (I, C).

Chez les individus qui ont une bronchopneumopathie chronique obstructive, il est recommandé de rechercher une MCVAS et des FDCRV (I, C).

Chez les individus qui ont une MCV, une obésité et une HTA, le dépistage régulier d'un sommeil non réparateur est indiqué (I, C).

S'il y a des problèmes de sommeil significatifs, qui ne répondent pas après 4 semaines d'hygiène de sommeil, l'envoi à un spécialiste est recommandé (I, C).

Il est recommandé que les désordres mentaux avec soit altération fonctionnelle significative, soit moindre usage du système de santé soient envisagés comme influençant le RCV (I, C).

Il est recommandé à tout âge d'avoir une activité physique aérobie d'intensité modérée 150 à 300 minutes par semaine ou d'intensité vigoureuse 75 à 150 minutes par semaine ou une association équivalente, afin de réduire la mortalité totale, la morbidité et la mortalité CV (I, A).

Il est recommandé que les adultes qui ne peuvent pas avoir une activité physique d'intensité modérée 150 minutes par semaine restent aussi actifs que leur état le permet (I, B).

Il est recommandé de réduire le temps de sédentarité et d'avoir une activité au moins légère durant toute la journée afin de réduire la morbidité et la mortalité globales et CV (I, B).

Une activité physique en résistance, en plus de l'activité aérobie, est recommandée au moins 2 jours par semaine pour réduire la mortalité globale (I, B).

6. Recommandations sur la nutrition et sur la consommation d'alcool

Une alimentation saine est recommandée comme pierre angulaire de la prévention CV chez tous les individus (I, A).

Il est recommandé d'avoir une alimentation de type méditerranéen ou similaire afin de réduire le RCV (I, A).

Il est recommandé de remplacer les graisses saturées par des graisses insaturées (I, A).

Il est recommandé de diminuer la consommation de sel afin de réduire la PA et le RCV (I, A).

Il est recommandé d'avoir une alimentation plus basée sur les plantes, riche en fibres, qui inclut des céréales complètes, des fruits, des légumes et des fruits à coque (I, B).

Il est recommandé de limiter la consommation d'alcool à un maximum de 100 g par semaine (I, B).

Il est recommandé de consommer du poisson, de préférence gras, au moins une fois par semaine, et de limiter la consommation de viande (I, B).

Il est recommandé de limiter la consommation de sucre, en particulier les boissons sucrées, à un maximum de 10 % de l'apport calorique (I, B).

7. Recommandations sur le poids

Il est recommandé que les individus en surpoids ou obèses diminuent leur poids afin de réduire la PA, les anomalies lipidiques, le risque de diabète de type 2, et ainsi d'améliorer leur profil de RCV (I, A).

Alors que plusieurs régimes alimentaires sont effectifs pour réduire le poids, il est recommandé de maintenir au cours du temps un régime alimentaire sain en ce qui concerne le RCV (I, A).

8. Recommandations sur l'état mental et sur les interventions psychosociales au niveau individuel

Les individus qui ont des désordres mentaux requièrent une attention plus importante et des aides plus importantes afin d'améliorer l'adhésion aux modifications du mode de vie et au traitement médicamenteux (I, C).

Chez les individus qui ont une MCVAS et un trouble mental, la prise en charge des troubles mentaux et une coopération pluridisciplinaire sont recommandées (I, B).

Chez les individus qui ont une IC et une dépression majeure, les inhibiteurs de la

recapture de la sérotonine et de la nora-drénaline et les antidépresseurs tricycliques ne sont pas recommandés (III, B).

9. Recommandations sur les stratégies d'arrêt du tabagisme

Tout tabagisme doit être arrêté puisqu'il est associé de façon forte et indépendante aux MCVAS (I, A).

L'arrêt du tabagisme est recommandé même s'il y a une prise de poids puisque la prise de poids ne diminue pas le bénéfice de l'arrêt du tabagisme (I, B).

10. Recommandations sur la C-LDL

Une approche graduée est recommandée chez les individus apparemment en bonne santé à RCV haut ou très haut et chez les individus qui ont une MCVAS et/ou un diabète, en prenant en compte le RCV, le bénéfice du traitement, les modificateurs de risque, les comorbidités et les préférences de l'individu (I, C).

11. Recommandations sur le traitement médicamenteux de la C-LDL chez les individus âgés de moins de 70 ans

Il est recommandé de prescrire une statine à forte dose jusqu'à la dose maximale tolérée afin d'atteindre la C-LDL cible du groupe spécifique de RCV de l'individu (I, A).

Chez les individus qui ont une MCVAS établie, un traitement hypocholestérolémiant avec une C-LDL cible $< 1,4$ mmol/L (0,55 g/L) et une réduction ≥ 50 % de la C-LDL par rapport à la valeur de base est recommandé (I, A).

Si la C-LDL cible n'est pas atteinte avec la dose maximale tolérée de statine, l'association de l'ézétimibe est recommandée (I, B).

En prévention secondaire chez les individus chez lesquels la C-LDL cible n'est pas atteinte, l'association d'un inhibiteur de la PCSK9 est recommandée (I, A).

Chez les individus qui ont une hypercholestérolémie familiale à très haut risque (avec une MCVAS ou un autre FDRCV majeur) chez lesquels la C-LDL cible n'est pas atteinte avec la dose maximale tolérée de statine et de l'ézétimibe, l'association d'un inhibiteur de la PCSK9 est recommandée (I, C).

Le traitement par statine n'est pas recommandé chez les femmes avant la ménopause qui envisagent une grossesse ou qui n'ont pas de contraception adéquate (III, C).

12. Recommandations sur le traitement médicamenteux d'une hypertriglycéridémie

Un traitement par statine est recommandé comme médicament de premier choix pour réduire le RCV chez les individus à haut risque qui ont une triglycéridémie $> 2,3$ mmol/L (2,0 g/L) (I, A).

13. Recommandations sur le traitement des dyslipidémies chez les individus âgés de plus de 70 ans

Un traitement par statine est recommandé chez les individus qui ont une MCVAS comme chez les individus plus jeunes (I, A).

Il est recommandé que le traitement par statine soit commencé à faibles doses s'il y a une altération rénale significative et/ou un risque d'interaction médicamenteuse (I, C).

14. Recommandations sur le traitement des dyslipidémies chez les diabétiques

Chez les diabétiques de type 2 à très haut risque (avec MCVAS établie et/ou atteinte sévère d'un organe cible), un traitement intensif par statine, avec pour but une réduction de la C-LDL ≥ 50 % et une C-LDL $< 1,4$ mmol/L (0,55 g/L), est recommandé (I, A).

Chez les diabétiques de type 2 âgés de plus de 40 ans et qui sont à haut risque,

un traitement hypocholestérolémiant, avec pour but une réduction de la C-LDL ≥ 50 % et une C-LDL $< 1,8$ mmol/L (0,70 g/L), est recommandé (I, A).

15. Recommandations sur la prise en charge lipidique chez les individus qui ont une néphropathie chronique modérée ou sévère

Un traitement par statine et/ou une association statine-ézétimibe sont recommandés chez les individus qui ont une néphropathie de stade 3 à 5 non dialysée (I, A).

Chez les individus qui ont une néphropathie dialysée et qui n'ont pas de MCVAS, un traitement par statine n'est pas recommandé (III, A).

16. Recommandations sur la prise en charge d'une HTA

>>> Classification de la PA : il est recommandé que la PA soit classée comme optimale, normale, normale haute ou HTA grade I à III selon la valeur de la PA au cabinet médical (I, C).

>>> Diagnostic d'une HTA : il est recommandé de baser le diagnostic d'HTA sur des mesures répétées au cabinet médical, lors de plus d'une consultation, sauf si l'HTA est sévère (grade III, en particulier chez les individus à haut risque), ou des mesures de la PA en dehors du cabinet médical par mesure ambulatoire de la PA ou par automesure (I, C).

>>> Évaluation d'une atteinte d'un organe cible du fait de l'HTA : pour évaluer la présence d'une atteinte d'un organe cible, la mesure de la créatininémie, du débit de filtration glomérulaire, des électrolytes et du rapport albumine/créatinine est recommandée chez tous les individus. Un ECG à 12 dérivations est recommandé chez tous les individus, et une échocardiographie s'il y a des anomalies sur l'ECG ou des signes/symptômes de dysfonction ventriculaire gauche. Un fond d'œil est recommandé

L'année cardiologique

chez les individus qui ont une HTA de grade II ou III et chez tous les individus hypertendus diabétiques (I, B).

Les seuils pour le commencement du traitement médicamenteux d'une HTA sont les suivants :

- pour une HTA de grade I, le commencement d'un traitement basé sur le RCV absolu, l'estimation du bénéfice sur toute la vie et la présence d'une atteinte d'un organe cible est recommandé (I, C) ;
- pour une HTA de grade au moins II, un traitement médicamenteux est recommandé (I, A).

>>> Cibles du traitement de la PA

- Il est recommandé que le premier objectif du traitement soit de baisser la PA au-dessous de 140/90 mmHg chez tous les individus, et que les cibles subséquentes soient guidées par l'âge et les comorbidités spécifiques (I, A).

- Chez les individus âgés de 18 à 69 ans, il est recommandé que la PA systolique soit ultimement abaissée à une cible de 120-130 mmHg (I, A).

- Chez les individus âgés d'au moins 70 ans, il est recommandé que la PA systolique soit généralement abaissée au-dessous de 140 mmHg et jusqu'à 130 mmHg si cela est toléré (I, A).

- Chez tous les individus, la PA diastolique doit être abaissée au-dessous de 80 mmHg (I, A).

Les interventions sur le mode de vie sont recommandées chez tous les individus qui ont une PA normale haute ou plus (I, A).

>>> Traitement médicamenteux

- Il est recommandé de commencer le traitement antihypertenseur par une association de deux médicaments chez la plupart des individus, de préférence dans une seule pilule. Les exceptions sont les individus plus âgés fragiles et

ceux qui ont une HTA de grade I à bas risque (en particulier si la PA systolique est < 150 mmHg) (I, B).

- Il est recommandé que l'association préférée inclue un bloqueur du système rénine-angiotensine (SRA) – un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [IEC] ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 [ARA2] – et un calcium-bloquant ou un diurétique, mais d'autres associations des 5 classes majeures peuvent être prescrites (IEC, ARA2, bêtabloquants, calcium-bloquants, diurétiques thiazidiques et apparentés) (I, A).

- Si la PA reste non contrôlée avec une association de deux médicaments, il est recommandé d'ajouter un troisième médicament, habituellement un bloqueur du SRA avec un calcium-bloquant et un diurétique, de préférence dans une seule pilule (I, A).

- Si la PA n'est pas contrôlée par une triple association, il est recommandé d'ajouter la spironolactone ou, si elle n'est pas tolérée, un autre diurétique tel que l'amiloride, une dose plus forte de diurétique, un alphabloquant, un bêtabloquant ou la clonidine (I, B).

L'association de deux bloqueurs du SRA n'est pas recommandée (III, A).

17. Recommandations chez les diabétiques

Les modifications du mode de vie incluant l'arrêt du tabagisme, une alimentation pauvre en graisses saturées et riche en fibres, une activité physique aérobie et un entraînement en force sont recommandés (I, A).

Une diminution de la consommation calorique est recommandée pour réduire le poids ou empêcher ou ralentir le gain de poids (I, A).

Une HbA1c cible < 7,0 % (53 mmol/mol) est recommandée chez la majorité des

adultes qui ont un diabète de type 1 ou 2 pour la réduction du RCV et des complications microvasculaires du diabète (I, A).

La metformine est recommandée comme traitement de première intention, après évaluation de la fonction rénale, chez la majorité des individus qui n'ont pas de MCVAS, de néphropathie ou d'IC (I, B).

Chez les diabétiques de type 2 qui ont une MCVAS, la prescription d'un analogue du glucagon-like peptide-1 ou d'un inhibiteur du cotransporteur sodium/glucose de type 2 avec bénéfice prouvé est recommandée afin de réduire la fréquence des événements CV et/ou cardiorénaux (I, A).

Chez les diabétiques de type 2 qui ont une néphropathie chronique, la prescription d'un inhibiteur du cotransporteur sodium/glucose de type 2 est recommandée afin de réduire la fréquence des événements CV et/ou cardiorénaux (I, A).

Chez les diabétiques de type 2 qui ont une IC à fraction d'éjection réduite (FER), la prescription d'un inhibiteur du cotransporteur sodium/glucose de type 2 est recommandée afin de réduire la fréquence des hospitalisations pour IC et les décès de cause CV (I, A).

18. Recommandations sur le traitement antithrombotique

L'aspirine à la dose de 75-100 mg/j est recommandée pour la prévention CV secondaire (I, A).

Le clopidogrel à la dose de 75 mg/j est recommandé comme alternative à l'aspirine pour la prévention CV secondaire en cas d'intolérance à l'aspirine (I, B).

La prescription concomitante d'un inhibiteur de la pompe à protons est recommandée chez les individus qui prennent un traitement antiagrégant plaquettaire et qui sont à haut risque d'hémorragie gastro-intestinale (I, B).

Le traitement antiagrégant plaquettaire n'est pas recommandé chez les individus qui ont un RCV bas ou modéré du fait de l'augmentation du risque d'hémorragie majeure (III, A).

19. Recommandations sur la réadaptation cardiaque

La participation à un programme de prévention et rééducation physique multidisciplinaire structuré exhaustif supervisé par un médecin est recommandée chez les individus qui ont eu un événement lié à une MCVAS et/ou une revascularisation et chez les individus qui ont une IC (principalement à FER) (I, A).

20. Recommandation sur les interventions au niveau de la population

La réduction de la pollution de l'air est recommandée afin de réduire la morbidité et la mortalité CV (I, C).

21. Recommandations chez les individus qui ont une coronaropathie

L'aspirine à la dose de 75-100 mg/j est recommandée chez les individus qui ont eu un infarctus du myocarde ou une revascularisation myocardique (I, A).

Dans les syndromes coronaires aigus, une double antiagrégation plaquettaire avec un inhibiteur du P2Y₁₂ et de l'aspirine est recommandée pendant 1 an, sauf s'il y a une contre-indication telle qu'un risque hémorragique excessif (I, A).

Chez les individus qui ont une coronaropathie chronique, le clopidogrel à la dose de 75 mg/j est recommandé, en plus de l'aspirine, pendant 6 mois après la mise en place de stent coronaire, quel que soit le type de stent, sauf si une durée plus courte (1 à 3 mois) est indiquée du fait du risque ou de la survenue d'une hémorragie menaçant la vie (I, A).

Les IEC (ou les ARA2) sont recommandés si l'individu a une autre indication (IC, HTA ou diabète) (I, A).

Les bêtabloquants sont recommandés chez les individus qui ont une dysfonction du ventricule gauche ou une IC systolique (I, A).

Chez les individus qui ont une MCVAS, un traitement hypocholestérolémiant oral avec une C-LDL cible < 1,4 mmol/L (0,55 g/L) et une réduction ≥ 50 % de la C-LDL par rapport à la valeur de base est recommandé (I, A).

22. Recommandations sur les interventions médicamenteuses et non médicamenteuses avec bénéfice prouvé sur l'évolution clinique, dont la mortalité et la morbidité CV, chez les individus ayant une IC en classe II à IV de la NYHA et une FEVG < 40 %

Il est recommandé que les insuffisants cardiaques participent à un programme de réadaptation cardiaque complet afin de réduire le risque d'hospitalisation pour IC et de décès (I, A).

Un programme de rééducation cardiaque est recommandé chez les individus qui ont une IC à FER symptomatique stable afin de réduire le risque d'hospitalisation pour IC (I, A).

Chez les individus qui ont une IC, il est recommandé de dépister les comorbidités CV et non CV qui, si elles sont présentes, doivent être traitées, sous réserve que des interventions sûres et effectives existent, pas seulement pour diminuer les symptômes mais aussi pour améliorer le pronostic (I, A).

Un IEC est recommandé, en plus d'un bêtabloquant et d'un antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes, chez les individus qui ont une IC à FER symptomatique, afin de réduire le risque d'hospitalisation pour IC et de décès (I, A).

Un bêtabloquant est recommandé, en plus d'un IEC (ou d'un inhibiteur de la néprilysine et des récepteurs de l'angiotensine 2) et d'un antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes, chez les individus qui

ont une IC à FER stable symptomatique, afin de réduire le risque d'hospitalisation pour IC et de décès (I, A).

Un antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes est recommandé chez les individus qui ont une IC à FER déjà traitée par un IEC ou un ARA2 et un bêtabloquant, pour réduire le risque d'hospitalisation pour IC et de décès (I, A).

Le sacubitril/valsartan est recommandé en remplacement d'un IEC pour réduire le risque d'hospitalisation pour IC et de décès chez les individus qui ont une IC à FER (I, B).

Un ARA2 est recommandé pour réduire le risque d'hospitalisation pour IC et de décès CV chez les individus symptomatiques qui ont une IC à FER et qui ne tolèrent pas les IEC ni les inhibiteurs de la néprilysine et des récepteurs de l'angiotensine 2 (ils doivent avoir aussi un bêtabloquant et un antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes) (I, B).

La dapagliflozine ou l'empagliflozine sont recommandées, en plus du traitement optimal par un IEC (ou un inhibiteur de la néprilysine et des récepteurs de l'angiotensine 2), un bêtabloquant et un antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes, chez les individus qui ont une IC à FER, pour réduire le risque d'hospitalisation pour IC et de décès (I, A).

Les diurétiques sont recommandés chez les individus qui ont une IC à FER et des signes et/ou symptômes de congestion, pour réduire le risque d'hospitalisation pour IC (I, C).

23. Recommandations chez les individus qui ont une maladie cérébrovasculaire

Chez les individus qui ont un événement cérébrovasculaire, l'amélioration du mode de vie en plus d'un traitement médicamenteux approprié est recommandée (I, A).

L'année cardiologique

Chez les individus qui ont un AVC ischémique/accident ischémique transitoire (AIT), la prévention par les antithrombotiques est recommandée. Le choix de l'antithrombotique dépend du mécanisme de l'accident. Un antiagrégant plaquettaire est recommandé chez les individus qui ont un AVC/AIT ischémique d'origine non cardioembolique. Un anticoagulant est recommandé chez les individus qui ont un AVC/AIT ischémique d'origine cardioembolique (I, A).

Chez les individus qui ont un AVC/AIT ischémique non cardioembolique, la prévention par de l'aspirine seule, du dipyridamole associé à l'aspirine ou du clopidogrel seul est recommandée (I, A).

Chez les individus qui ont un AVC/AIT et qui ont une PA $\geq 140/90$ mmHg, une diminution de la PA est recommandée (I, A).

24. Recommandations chez les individus qui ont une artériopathie des membres inférieurs

L'arrêt du tabagisme est recommandé chez tous les individus qui ont une artériopathie des membres inférieurs (I, B).

Une alimentation saine et une activité physique sont recommandés chez tous les individus qui ont une artériopathie des membres inférieurs (I, C).

Chez les individus qui ont une claudication intermittente, un entraînement physique supervisé est recommandé (I, A). Un entraînement physique non supervisé est recommandé lorsque l'entraînement physique supervisé n'est pas possible (I, C).

Un traitement antiagrégant plaquettaire est recommandé chez les individus qui ont une artériopathie des membres inférieurs symptomatique (I, C).

Chez les individus qui ont une artériopathie des membres inférieurs et une HTA, il est recommandé que la PA soit $< 140/90$ mmHg (I, A).

Chez les individus qui ont une artériopathie des membres inférieurs et un diabète, un contrôle glycémique strict est recommandé (I, A).

25. Recommandations chez les individus qui ont une néphropathie chronique

Un IEC ou un ARA2 est recommandé chez les individus qui ont un diabète, une HTA et une albuminurie. La posologie doit être augmentée jusqu'à la dose maximale tolérée (I, B).

L'association d'un IEC et d'un ARA2 n'est pas recommandée (III, C).

26. Recommandations chez les individus qui ont une fibrillation atriale

L'identification et la prise en charge des facteurs de risque et des maladies concomitantes sont recommandées comme faisant partie intégrale du traitement (I, B).

La modification d'un mode de vie non sain et un traitement ciblé des situations intercurrentes sont recommandés pour diminuer la contrainte liée à la fibrillation atriale et la sévérité des symptômes (I, B).

L'attention au bon contrôle de la PA est recommandée chez les individus qui ont une fibrillation atriale et une HTA, afin de réduire les récurrences de fibrillation atriale et le risque d'AVC et d'hémorragie (I, B).

BIBLIOGRAPHIE

1. NISSEN SE, LINCOFF AM, WOLSKI K *et al.* Association Between Achieved ω -3 Fatty Acid Levels and Major Adverse

Cardiovascular Outcomes in Patients With High Cardiovascular Risk: A Secondary Analysis of the STRENGTH Trial. *JAMA Cardiol*, 2021;6:1-8.

2. NICHOLLS SJ, LINCOFF AM, GARCIA M *et al.* Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk. The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2020;324:2268-80.
3. YUSUF S, JOSEPH P, DANS A *et al.* Polypill with or without Aspirin in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 2021;384:216-228.
4. DELAHAYE F. Should we eat less salt? *Arch Cardiovasc Dis*, 2013;106:324-332; Taubes G. The (political) science of salt. *Science*, 1998;281:898-901.
5. O'DONNELL M, MENTE A, RANGARAJAN S *et al.* Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2014;371:612-623.
6. O'DONNELL M, MENTE A, ALDERMAN MH *et al.* Salt and cardiovascular disease: insufficient evidence to recommend low sodium intake. *Eur Heart J*, 2020;41:3363-3373.
7. MESSERLI FH, HOFFSTETTER L, SYROGIANNOULI L *et al.* Sodium intake, life expectancy, and all-cause mortality. *Eur Heart J*, 2021;42:2103-2112.
8. ADEDINSEWO DA, POLLAK AW, CARTER RE *et al.* Dietary sodium and mortality: how much do we really know? *Eur Heart J*, 2021;42:2113-2115.
9. MENTE A, MENTE A, O'DONNELL M *et al.* Sodium and health: another challenge to the current dogma. *Eur Heart J*, 2021; 42:2116-2118.
10. HE FJ, CAMPBELL NRC, WOODWARD M *et al.* Salt reduction to prevent hypertension: the reasons of the controversy. *Eur Heart J*, 2021;42:2501-2505.
11. <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehab484/6358713>

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

L'année cardiologique

Quoi de neuf en hypertension artérielle ?



X. GIRERD

Fondation de Recherche
sur l'Hypertension Artérielle ;
Sorbonne Université Médecine, PARIS.

L'apport de l'e-santé dans le parcours du patient hypertendu

L'hypertension artérielle (HTA) est la maladie chronique la plus fréquente en France et un motif de consultation très fréquent pour le cardiologue. Avec l'augmentation du nombre des hypertendus et la diminution du nombre de médecins pouvant les prendre en charge, le parcours de soins de l'hypertendu est en train de se modifier avec désormais la nécessité de diminuer le nombre de consultations au cours du suivi annuel. En parallèle, la popularisation des tensiomètres automatiques a été rendue possible par la simplicité de leur utilisation, sans l'aide d'un professionnel de santé, et par la diffusion de recommandations pour la réalisation de l'automesure.

Depuis quelques années, l'e-santé a fait son entrée dans le parcours de soins de l'hypertendu avec la mise à disposition d'applications et de plateformes dédiées qui organisent le recueil et l'échange des informations entre le patient et son médecin.

En août 2021 a été publiée dans le *New England Journal of Medicine* l'étude STEP (*Strategy of blood pressure intervention in the Elderly hypertensive Patients*) réalisée en Chine [1]. Elle a inclus 8 511 hypertendus âgés de 60 à 80 ans qui ont été tirés au sort et suivis pendant plus de 3 ans avec 2 objectifs de baisse de la pression artérielle systolique (PAS) : PAS comprise entre 110 et 129 mmHg (4 243 patients) ou PAS comprise entre 130 et 149 mmHg (4 268 patients). Les traitements utilisés étaient l'olmésartan en association

éventuelle à l'amlodipine et à l'hydrochlorothiazide (HTCZ).

Une originalité de cette étude a été de proposer à tous les patients une surveillance de la pression artérielle (PA) par un tensiomètre automatique OMRON connecté à leur smartphone. Les patients ont été formés pour utiliser de façon autonome le tensiomètre et l'application. En cas de difficultés, ils pouvaient être aidés par un membre de leur famille. Chaque patient devait mesurer, une fois par semaine, à son domicile, sa PA qui était automatiquement transmise par son téléphone à la plateforme mise en place pour l'étude. En cas de PA trop élevée ou d'oubli de la prise des médicaments, des alertes étaient déclenchées. L'équipe médicale un accès direct à la plateforme pour la surveillance des patients de l'étude.

Les résultats de l'étude sont très spectaculaires :

- 95 % des patients ont utilisé le système tensiomètre/smartphone tout au long de l'étude ;
- 77 % des patients ont pu maintenir leur tension dans l'objectif qui leur avait été fixé ;
- une diminution des AVC de 32 % et des complications cardiovasculaires de 26 % a été notée dans le groupe ayant obtenu la tension la plus basse sans que soit notée une augmentation des effets secondaires, à l'exception d'un nombre plus important d'épisodes d'hypotension.

En conclusion, l'étude STEP démontre qu'il a été possible de mettre au point en Chine un parcours de soins très innovant pour le suivi des hypertendus.

L'utilisation très régulière de l'automesure, associée à une application permettant la communication entre le patient et l'équipe de soins, a montré des résultats très spectaculaires sur le contrôle de la tension chez des hypertendus âgés.

En France, des outils d'e-santé sont également disponibles mais leur usage est encore limité. La Fondation de Recherche sur l'HTA s'est engagée dans un programme visant à développer des outils numériques (application, plateforme, parcours de soins aidé du numérique) qui permettront de transformer le parcours traditionnel de nos patients. Dans ce nouveau parcours, une place centrale est donnée à l'automesure et aux outils d'e-santé. Cette transformation ne sera possible que si le patient accepte d'assurer de nouvelles tâches comme la réalisation de l'automesure et l'utilisation des outils numériques. La Fondation de Recherche sur l'HTA s'est donné comme mission d'accompagner tous les acteurs de cette "révolution en marche".

Pour évaluer les progrès apportés par l'e-santé dans le suivi des hypertendus en France, on pourra consulter la rubrique e-santé sur le site FRHTA.org.

L'année cardiologique

Diminution historique de la mortalité cardiaque chez les diabétiques au Danemark

Le diabète de type 2 est un facteur de risque cardiovasculaire majeur et les thérapeutiques actuelles ont démontré leur capacité à diminuer la survenue des complications cardiovasculaires. Dans le diabète de type 2, l'HTA et les anomalies du bilan lipidique sont fréquemment présentes.

Dans une vaste étude épidémiologique menée sur la population des diabétiques pris en charge au Danemark entre 1996 et 2011, l'impact sur la mortalité cardiaque du traitement de l'hypertension et des anomalies lipidiques a été évalué par C. Gyldenkerne et ses collègues [2]. Plus de 200 000 nouveaux patients diabétiques de type 2, sans maladie cardiovasculaire déclarée, ont ainsi été pris en charge et la prescription des médicaments antihypertenseurs et des statines a été évaluée par l'accès aux registres de l'Assurance Maladie danoise.

L'objectif de l'étude était de comparer la mortalité cardiaque des diabétiques de la cohorte pris en charge à partir de 1996 à celle des diabétiques pris en charge à partir de 2008, la mortalité cardiaque a été comptabilisée dans ces deux cohortes suivant la date d'inclusion et comparée à celle de la population générale.

Les résultats de cette étude sont les suivants :
– entre les deux périodes, le nombre des diabétiques a augmenté de 45 % ;
– mais surtout, les auteurs rapportent une diminution du nombre d'infarctus et de la mortalité cardiaque entre les deux périodes. Ainsi, la mortalité cardiaque des diabétiques est passée de 7,1 % chez les sujets pris en charge en 1996 à 1,6 % chez ceux pris en charge en 2008. Ce résultat tout à fait spectaculaire rapproche désormais la mortalité cardiaque des diabétiques de celle de la population générale de même âge ;
– enfin, on note une forte progression de l'utilisation des antihypertenseurs et

des statines chez les diabétiques entre les deux périodes.

En conclusion, cette étude confirme que le risque de mortalité cardiaque chez les diabétiques est maintenant presque comparable à celui de la population générale de même âge. Ce bénéfice semble en grande partie associé à une meilleure utilisation des antihypertenseurs et des statines chez les diabétiques de type 2, en plus bien évidemment du traitement de leur diabète.

Réévaluation du risque associé à l'HTA diastolique isolée

L'hypertension diastolique isolée est définie par une pression artérielle diastolique élevée alors que la systolique est normale. Pour connaître le risque cardiovasculaire associé à cette forme particulière d'hypertension, des analyses épidémiologiques ont été menées sur des populations recrutées aux États-Unis et en Grande-Bretagne par l'équipe d'épidémiologie de JW McEvoy.

La cohorte UK Biobank [3] a suivi pendant au moins 10 ans des volontaires âgés de 37 à 70 ans nés en Europe et initialement sans complications cardiovasculaires. Chez plus de 150 000 sujets, la PA a été mesurée avec un tensiomètre automatique et seuls les sujets dont la PAS en position assise était inférieure à 140 mmHg ont été retenus pour l'analyse.

Une hypertension diastolique isolée a concerné 6 % des sujets lorsque la définition européenne était appliquée, soit une pression artérielle diastolique (PAD) ≥ 90 mmHg et PA systolique < 140 mmHg. En revanche, lorsque la définition américaine de l'HTA diastolique isolée, c'est-à-dire une PAD ≥ 80 mmHg et PA systolique < 130 mmHg, était appliquée, le diagnostic était retenu chez 24 % de cette même population.

Par comparaison aux sujets ayant une PA diastolique normale, le risque de complications cardiovasculaires s'est

révélé comparable lorsque l'HTA diastolique isolée était définie par une PAD inférieure à 90 mmHg mais s'élevait, de façon faible mais significative, lorsque la PAS était ≥ 90 mmHg, en particulier chez les femmes et sujets non traités par antihypertenseur.

En conclusion, les études sur le risque de l'hypertension diastolique isolée montrent qu'une PAD comprise entre 80 et 90 mmHg n'expose pas à une élévation du risque de complications cardiovasculaires si la systolique est < 130 mmHg [4]. Toutefois, une surveillance régulière de la PA doit être mise en place chez ces sujets car, avec l'âge, l'élévation de la PAS est habituelle, ce qui pourrait conduire à débiter un traitement antihypertenseur.

Le risque d'AVC lié à la pression systolique est plus important chez les femmes

Une recherche épidémiologique effectuée sur 30 000 sujets suivis aux États-Unis pendant une durée moyenne de 28 ans a analysé la différence entre les hommes et les femmes concernant la valeur de la PAS à partir de laquelle le risque d'une complication cardiovasculaire survient [4].

Les résultats indiquent que, pour l'accident vasculaire cérébral, l'infarctus du myocarde et l'insuffisance cardiaque, le chiffre de PAS qui donne l'alerte est plus bas chez les femmes. Ainsi, pour l'AVC et pour l'IDM, la PAS à partir de laquelle le risque augmente significativement par comparaison aux sujets ayant une systolique à 100 mmHg, est de 120-129 mmHg chez la femme et de 150-159 mmHg chez l'homme.

Pour l'ensemble des maladies cardiovasculaires survenant chez les femmes, le rôle défavorable de l'élévation de la PA est plus marqué chez celles âgées de moins de 52 ans. Enfin, pour une même valeur de PAS de 160 mmHg, le risque d'AVC est multiplié par 4 chez la femme mais par 2 chez l'homme.

Cette étude confirme qu'un surrisque de maladies cardiovasculaires, et particulièrement d'AVC, est observé pour des valeurs plus basses de la PAS chez les femmes. La prise en compte de cette réalité épidémiologique devrait faire envisager une définition de l'HTA différente chez les femmes et chez les hommes.

Nouvelles preuves de l'efficacité de la dénervation rénale

La recherche thérapeutique dans l'HTA est depuis une quinzaine d'années essentiellement basée sur l'évaluation des méthodes interventionnelles avec, en première position, la dénervation rénale.

En 2021, l'étude internationale RADIANCE HTN-TRIO, coordonnée par le Pr Michel Azizi de l'HEGP à Paris, a montré de nouveaux résultats chez les hypertendus ayant une HTA résistante [5].

D'abord quelques informations : dans cette étude, 136 hypertendus résistants ont été inclus, 69 dans le groupe dénervation rénale (cathéter avec ultrasons) et 67 dans le groupe contrôle (cathétérisme placebo sham). La population était composée de 80 % d'hommes, âgés en moyenne de 52 ans avec une HTA à l'inclusion en MAPA de 150/94 mmHg sous trithérapie standardisée en combinaison fixe (olmésartan ou valsartan, amlodipine, HCTZ).

Les résultats à 2 mois montrent :

- que la dénervation rénale diminue la PAS ambulatoire diurne de 8 mmHg comparativement à 3 mmHg dans le groupe contrôle, soit une différence significative de $-4,5$ mmHg et des chiffres de PAS diurne ambulatoire à $141 \pm 16,1$ mmHg vs $146,3 \pm 18,8$ mmHg ;
- que chez les répondeurs à la dénervation rénale, 67 % ont une baisse de PAS diurne ambulatoire de 5 mmHg et 46 % de 10 mmHg ;
- une observance du traitement anti-hypertenseur de 82 % dans les deux groupes ;

– une tolérance identique dans les deux groupes.

En conclusion, chez des hypertendus résistants, la dénervation rénale diminue de façon indépendante la PAS ambulatoire diurne de 4,5 mmHg après un suivi de 2 mois. 46 % des patients ont une baisse de plus de 10 mmHg et 20 % sont des "hyperrépondeurs" avec des baisses de plus de 30 mmHg et de plus de 25 mmHg en MAPA. Ces nouveaux résultats confirment que la dénervation rénale a une place dans la prise en charge de certains hypertendus résistants. La persistance de ce résultat à long terme est attendue avec impatience.

BIBLIOGRAPHIE

1. ZHANG W, ZHANG S, DENG Y *et al.*; STEP Study Group. Trial of Intensive Blood-Pressure Control in Older Patients with Hypertension. *N Engl J Med*, 2021;385: 1268-1279.

POINTS FORTS

- En Chine, une étude montre que l'utilisation très régulière de l'automesure associée à l'usage d'une application permettant la communication entre le patient et l'équipe de soins offre des résultats très spectaculaires sur le contrôle de la PA chez des hypertendus âgés.
- Pour aider le patient à mettre en place l'automesure et aider le médecin dans l'interprétation, l'application suiviHTA est téléchargeable gratuitement.
- Le risque de mortalité cardiaque chez les diabétiques traités est désormais presque comparable à celui de la population générale de même âge.
- Une diastolique entre 80 et 90 mmHg n'expose pas à une élévation du risque de complications cardiovasculaires si la systolique est inférieure à 130 mmHg.
- Une nouvelle étude confirme que la dénervation rénale a une place dans la prise en charge de certains hypertendus résistants.
- Une étude confirme que le risque de maladies cardiovasculaires chez les femmes, et particulièrement d'AVC, est observé pour des valeurs plus basses de la PAS que chez les hommes.

2. GYLDENKERNE C, KNUDSEN JS, OLESEN KKW *et al.* Nationwide Trends in Cardiac Risk and Mortality in Patients With Incident Type 2 Diabetes: A Danish Cohort Study. *Diabetes Care*, 2021 Aug 11;dc210383. doi: 10.2337/dc21-0383. Epub ahead of print. PMID: 34380704.
3. McEVoy JW, DAYA N, RAHMAN F *et al.* Association of Isolated Diastolic Hypertension as Defined by the 2017 ACC/AHA Blood Pressure Guideline With Incident Cardiovascular Outcomes. *JAMA*, 2020;323:329-338.
4. Ji H, NIIRANEN TJ, RADER F *et al.* Sex Differences in Blood Pressure Associations With Cardiovascular Outcomes. *Circulation*, 2021;143:761-763.
5. AZIZI M, SCHMIEDER RE, MAHFOUD F *et al.*; RADIANCE-HTN Investigators. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*, 2018;391:2335-2345.

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

L'année cardiologique

Quoi de neuf dans les valvulopathies ?

Dans le domaine des valvulopathies, l'année 2021 a principalement été marquée par la publication des dernières recommandations américaines (ACC/AHA) et européennes (ESC/EACTS). Sans les détailler, nous présenterons quelques points de convergence et de divergence importants pour la pratique. Concernant la valve aortique, la thématique dominante est de loin celle de l'extension du TAVI aux patients à risque faible. Pour les valves mitrale et tricuspide, les tendances globales sont à des interventions plus précoces, avec également une place croissante des interventions percutanées.

Valve aortique

1. TAVI, chirurgie et risque faible

● Résultats à long terme des études randomisées

Deux études randomisées TAVI *versus* chirurgie dans une population à faible risque ont publié leurs résultats à long terme. Les résultats à 2 ans de l'étude **PARTNER 3** [1], disponibles chez 96 % des patients inclus, montrent la persistance d'une réduction significative du critère de jugement principal dans le groupe TAVI par rapport à la chirurgie (11,5 % ; $p = 0,007$). Les différences portant sur la mortalité et sur les AVC ne sont plus significatives et l'on note plus de thromboses dans le groupe TAVI que dans le groupe chirurgie (2,6, *vs* 0,7 % ; $p = 0,02$). Le statut fonctionnel reste globalement meilleur après TAVI. Les données échographiques sur l'hémodynamique et la durabilité des prothèses

sont identiques dans les deux groupes. **Au total, on note une persistance du bénéfice initial du TAVI sur la chirurgie malgré la diminution de celui portant isolément sur la mortalité et les AVC.**

Les données à 8 ans de l'étude **NOTION** [2] montrent un risque combiné de mortalité, d'AVC ou d'infarctus du myocarde de 54,5 % après TAVI et de 54,8 % après chirurgie. Les risques de mortalité toutes causes, d'AVC et d'infarctus du myocarde, analysés isolément, sont identiques dans les deux groupes. Le risque de détérioration structurelle est plus faible après TAVI qu'après chirurgie (13,9 %, *vs* 28,3 % ; $p = 0,0017$), alors que celui de défaillance de prothèse (*prosthetic failure*) est identique (8,7 % *vs* 10,5 % ; $p = 0,61$). **Au total, les résultats sont identiques entre TAVI et chirurgie sur la mortalité, les AVC, les infarctus du myocarde et la défaillance de prothèse au terme d'un suivi de 8 ans.**

● Faible risque et "vraie vie"

Partant du constat que les études randomisées sur le faible risque avaient exclu de nombreux patients, comme ceux ayant une bicuspidie, une maladie coronaire sévère, une atteinte polyvalvulaire ou un anévrisme de l'aorte ascendante nécessitant un geste associé, les auteurs ont évalué l'impact de ces variables sur le pronostic après remplacement valvulaire aortique chirurgical [3]. Sur une cohorte de 6 772 patients à faible risque opérés entre 2000 et 2019, 41 % avaient au moins l'une des variables suivantes : bicuspidie (28 %), maladie coronaire (6 %), atteinte polyvalvulaire (6 %) et anévrisme de l'aorte ascendante (11 %).



D. HIMBERT

CHU Bichat-Claude Bernard, PARIS.

La mortalité globale était de 1,9 % et le taux d'AVC de 2,4 %. La mortalité était identique chez les patients ayant une maladie coronaire sévère et un anévrisme de l'aorte ascendante, mais plus faible chez ceux ayant une bicuspidie (0,9 % ; OR : 0,42 ; IC95 % : 0,22-0,81) et plus élevée chez ceux ayant une maladie polyvalvulaire (5,9 % ; OR : 2,61 ; IC95 % : 1,51-4,5). **Au total, dans la vraie vie, presque la moitié des patients à faible risque opérés pour une sténose aortique ont au moins 1 critère non évalué dans les études randomisées TAVI *vs* chirurgie. Les résultats cliniques sont identiques ou meilleurs que ceux prédits, sauf pour les patients polyvalvulaires. Ces résultats suggèrent l'intérêt de réaliser des études comparatives TAVI/chirurgie dans ces groupes spécifiques.**

● Assurance Maladie et faible risque

Le 30 juillet 2021 est paru au JO un décret annonçant le renouvellement et l'extension de la prise en charge par l'Assurance Maladie de la valve Edwards SAPIEN 3 avec le système de mise en place COMMANDER [4]. Les termes de ce décret sont les suivants : "*Patients avec sténose aortique native sévère symptomatique ($SV_{Ao} < 0,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$). L'indication doit être posée lors d'une réunion multidisciplinaire en prenant en compte les scores de risque et les*

Déjà plus de 100 000 patients* dans le monde bénéficient de notre dernière technologie



La valve aortique INSPIRIS RESILIA



Pour en savoir plus sur la valve aortique INSPIRIS RESILIA,
scannez directement ce QR code via votre smartphone
ou alors rendez-vous directement sur notre site internet
www.valvesresilia.fr

* Données internes Edwards Lifesciences

Pour usage professionnel. Veuillez lire attentivement les instructions figurant dans la notice d'utilisation, notamment pour une information complète concernant les indications, contre-indications, mises en garde, précautions d'emploi et effets indésirables.

Le marquage CE est apposé sur les dispositifs Edwards présents sur le marché européen puisqu'ils sont conformes aux exigences essentielles mentionnées à l'article 3 de la directive relative aux dispositifs médicaux 93/42/CEE.

Dénomination: Valve aortique INSPIRIS RESILIA, modèle 11500A - Classe: III - O.N.: CE0344 - DEKRA Certification B.V. -

Destination: La valve aortique INSPIRIS RESILIA, modèle 11500A, est destinée à être utilisée comme valve cardiaque de remplacement. Elle est indiquée pour les patients dont la prothèse valvulaire aortique ou la valve aortique native doit être remplacée. - **Mandataire:** Edwards Lifesciences Services GmbH.

Edwards, Edwards Lifesciences, le logo E stylisé, INSPIRIS, INSPIRIS RESILIA, et RESILIA sont des marques commerciales d'Edwards Lifesciences Corporation. Toutes les autres marques sont la propriété de leurs détenteurs respectifs.

© 2021 Edwards Lifesciences Corporation. Tous droits réservés. PP--FR-0195 v1.0 11-2021

Edwards Lifesciences SAS • Immeuble Gershwin, 1 rue Arnold Schoenberg
78280 Guyancourt • +33 (0)1 30 05 29 29 • RCS Versailles B 429 487 507



Edwards

L'année cardiologique

comorbidités associées. Pour les patients opérables avec un score STS < 4 %, l'indication est limitée aux patients de plus de 65 ans, avec un orifice tricuspide, ne pas avoir d'indication de chirurgie valvulaire mitrale ou coronaire (trunc commun et/ou SYNTAX > 32) associée et avec une anatomie favorable à la voie transfémorale." Ce décret fait suite à l'avis de la Haute Autorité de santé (mars 2021) qui confirme l'amélioration du service attendu (ASA) à un niveau III par rapport à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique pour l'utilisation de la valve SAPIEN 3 implantée par voie transfémorale chez les patients à faible risque âgés de plus de 65 ans.

Par cet avis, la Commission a également reconnu le TAVI comme le traitement de référence pour les patients atteints de rétrécissement aortique calcifié (RAC) sévère, pour l'ensemble des autres niveaux de risque. Il s'appuie aussi sur l'avis médico-économique de la CEESP (Commission d'évaluation économique et de santé publique, 9 mars 2021) qui démontre que le TAVI avec la valve SAPIEN 3 est à la fois plus efficace et moins coûteux que la chirurgie de remplacement valvulaire.

À noter aussi, l'extension de la prise en charge à la valve SAPIEN 3 20 mm, qui n'était jusqu'alors pas remboursée. Il est remarquable que ce décret soit paru en juillet, sans attendre les recommandations européennes. **C'est une excellente nouvelle, fondée sur de solides preuves scientifiques et sur le bon sens, et cohérente avec l'évolution inéluctable des pratiques cliniques modernes.**

2. RAC modéré et dysfonction VG

L'impact d'un RAC modéré sur le pronostic des patients ayant une dysfonction VG est inconnu. Une étude a inclus 262 patients ayant un RAC modéré (surface entre 1,0 et 1,5 cm², Vmax entre 2 et 4 m/s) et une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) < 50 %), et appariés avec le même nombre de

patients ayant une dysfonction VG sans RAC [5]. Au terme d'un suivi moyen de 3 ans, le RAC modéré était associé à une augmentation de la mortalité (HR : 2,98 ; p < 0,0001) et du critère combiné mortalité + hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR : 2,24 ; p < 0,0001).

Dans le groupe RAC modéré, un remplacement valvulaire aortique a été réalisé chez 44 patients et associé à une amélioration de la survie (HR : 0,59 ; p = 0,04) (fig. 1). Seuls les TAVI ont été associés à cette amélioration pronostique, mais pas les RVA chirurgicaux. **Au total, la présence d'un RAC modéré aggrave le pronostic des patients ayant une dysfonction VG et le TAVI améliore ce pronostic. La réalisation d'études randomisées portant sur le TAVI précoce dans cette population est nécessaire.**

3. Heart Team : mythe ou réalité ?

Bien que l'implication d'une "Heart Team" soit recommandée par les sociétés savantes pour la décision et la réalisation du TAVI, les données empiriques soutenant cette recommandation sont limitées et sa mise en pratique mal connue. L'évolution de l'implication d'une Heart Team a été analysée sur la période 2012-2019 en Ontario, au Canada [6].

Sur 10 412 patients adressés pour TAVI, seuls 5 489 (53 %) ont été évalués par une Heart Team. Cette proportion a décru entre le début et la fin de la période d'observation (de 70 % à 41 %). Certains paramètres tenant aux patients, comme l'âge avancé, la fragilité ou une démence, ou aux centres, comme le volume du programme TAVI, étaient associés à une plus faible utilisation de la Heart Team. **Au total, on note un déclin progressif de l'utilisation de la Heart Team pour les candidats au TAVI, parallèlement à la maturité croissante des centres implantateurs.**

4. RAC et intelligence artificielle (fig. 2)

Le RAC est un problème de santé publique et sa détection précoce pourrait être utile à l'échelle d'une communauté ou d'un pays. Entre 1989 et 2019, 250 607 adultes ayant eu une échographie cardiaque et un ECG ont été identifiés dans la base de données de la Mayo Clinic [7]. Un RAC modéré ou sévère a été détecté chez 9 723 (3,7 %) patients à l'échographie.

Un programme d'intelligence artificielle (IA) a été développé chez 129 788 (50 %) patients, validé chez 25 893 (10 %) et testé chez 102 926 (40 %) choisis au hasard. Dans le groupe test, l'IA-ECG a identifié

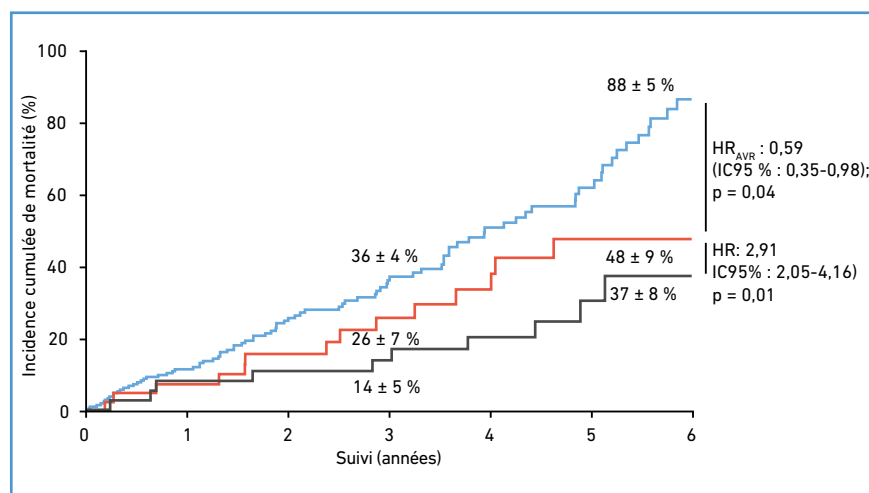


Fig. 1 : Incidence de la mortalité des patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche selon la présence d'un rétrécissement aortique modéré. **Courbe bleue :** dysfonction VG + RAC modéré sans intervention. **Courbe rouge :** dysfonction VG + RAC modéré avec intervention. **Courbe noire :** dysfonction VG isolée. D'après [5].

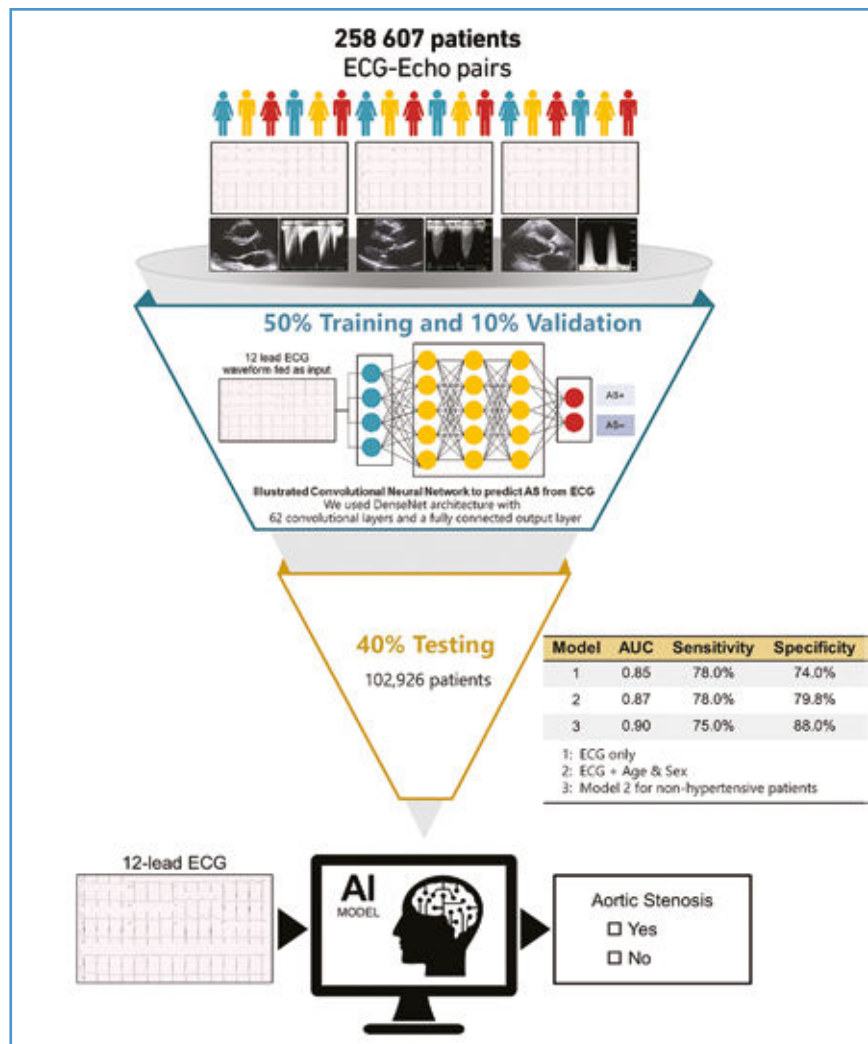


Fig. 2 : Dépistage du rétrécissement aortique par ECG assisté par intelligence artificielle (réseau de neurones convolutifs). D'après [7].

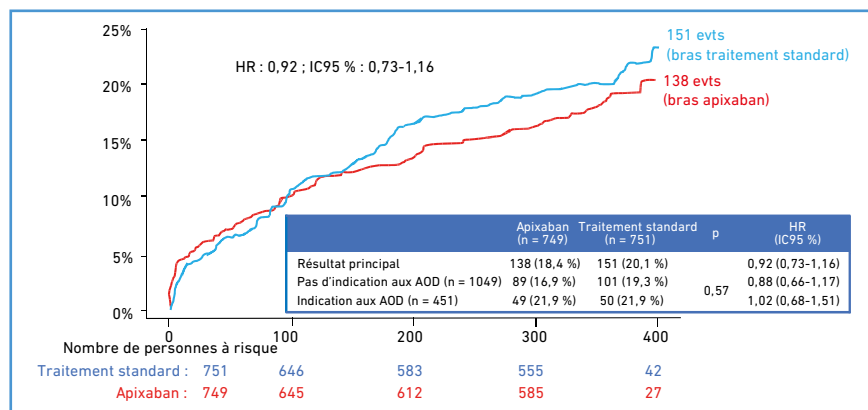


Fig. 3 : Résultat principal de l'étude ATLANTIS. Critère primaire de jugement combinant décès, AVC, infarctus du myocarde, embolie systémique, thrombose intracardiaque ou valvulaire, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, saignement.

2 333 patients (3,7 %) comme positifs avec une aire sous la courbe de 0,85. La sensibilité, la spécificité et la précision étaient respectivement de 78 %, 74 % et 74 %.

La sensibilité augmentait et la spécificité diminuait avec l'augmentation de l'âge. Les femmes avaient une sensibilité plus faible et une spécificité plus élevée que les hommes. La performance du modèle augmentait quand on y ajoutait l'âge et le sexe (aire sous la courbe de 0,87), avec une amélioration supplémentaire chez les patients sans hypertension artérielle (0,90). **Au total, l'IA-ECG est capable d'identifier les patients ayant un RAC sévère ou modéré et peut constituer un puissant outil de screening à grande échelle.**

5. AOD en post-TAVI

● L'étude ATLANTIS [8]

Cette étude, présentée au dernier congrès de l'ACC, avait pour objet de démontrer la supériorité de l'apixaban sur le traitement standard (antiagrégants plaquettaires ou AVK) après TAVI. Le critère primaire de jugement était la combinaison de décès, infarctus du myocarde, AVC, embolie systémique, thrombose intracardiaque ou de prothèse, thrombose veineuse ou embolie pulmonaire, saignement majeur à 1 an de suivi. Au total, 1 500 patients ont été randomisés : 749 dans le groupe apixaban et 751 dans le groupe traitement standard (**fig. 3**).

Ce critère a été observé chez 151 patients du groupe traitement standard et 138 du groupe apixaban (HR: 0,92; IC95 % : 0,73-1,16) et l'objectif de l'étude n'a donc pas été atteint. Aucune différence concernant le risque hémorragique n'a été observée entre les groupes. Une sous-étude scannographique a cependant montré une réduction des thromboses de valve sous apixaban par rapport au traitement antiplaquettaire mais pas par rapport au traitement AVK. Cette réduction des thromboses de prothèse sous apixaban observée à 3 mois ne s'accompagne pas d'un bénéfice clinique à 1 an. **Cette étude**

L'année cardiologique

n'a donc pas démontré la supériorité de l'apixaban sur le traitement antithrombotique standard post-TAVI. La sécurité des deux types de traitement est équivalente.

● L'étude ENVISAGE-TAVIAF [9]

Présentée au congrès de l'ESC, cette étude a randomisé 1 426 patients ayant eu un TAVI et nécessitant une anticoagulation orale en raison d'une fibrillation atriale entre edoxaban et AVK. Le critère primaire d'efficacité combinait décès toutes causes, infarctus du myocarde, embolie systémique, thrombose et saignement majeur. Après 1 an et demi de suivi, le taux était de 17,3 pour 100 patients-années dans le groupe edoxaban contre 16,5 dans le groupe AVK, remplissant le critère de non-infériorité.

En revanche, le critère primaire de sécurité (saignement clinique avec diminution de l'hémoglobine, transfusion, saignement symptomatique à un site critique ou fatal) a été supérieur de 40 % dans le groupe edoxaban (HR : 1,4 ; IC95 % : 1,03-1,91), principalement en raison d'une augmentation des saignements gastro-intestinaux. **Après les échecs des études GALILEO et ATLANTIS, ces résultats en demi-teinte, du fait du risque hémorra-**

gique, sont une nouvelle déception relative pour la classe des anticoagulants directs (AOD) en post-TAVI.

6. VARC-3

Du fait du caractère dynamique et rapidement évolutif du TAVI, une actualisation des définitions établies dans les deux précédentes versions du Valve Academic Research Consortium (VARC) a paru nécessaire pour mieux déterminer et affiner les données nécessaires à la recherche clinique [10]. Les principales modifications ont porté sur les définitions des réhospitalisations, des complications au site d'accès vasculaire, des saignements, des troubles de la conduction, des complications cardiaques structurales et de la dysfonction et défaillance de prothèse (incluant l'épaississement des feuillets et la thrombose). Une classification plus précise, en 5 classes, des fuites paraprothétiques a été proposée. Enfin, des recommandations plus spécifiques portant sur l'évaluation de la qualité de vie ont été incluses.

7. L'étude iENHANCED-AS [11]

À partir de deux registres échographiques, l'un américain, l'autre austra-

lien, portant sur 250 000 patients, les données de tous les patients > 65 ans dont la valve aortique était décrite ont été analysées et un suivi de 10 ans a été réalisé en fonction de la présence et de la sévérité d'un RA. Celle-ci était définie sur la Vmax et le gradient moyen. La principale observation est que, après ajustement sur de nombreuses variables, la surmortalité induite par le RA est identique que celui-ci soit serré ou seulement modéré (**fig. 4**). **Malgré les limites de ces études rétrospectives et les biais qu'elles peuvent comporter, ces résultats posent une nouvelle fois la question du bénéfice potentiel d'interventions plus précoces dans le RA et justifient la poursuite des investigations dans ce sens.**

8. Quelques points des nouvelles recommandations [12, 13]

● **Convergence globale des recommandations américaines et européennes sur l'abaissement des seuils d'intervention dans le RA asymptomatique sur les critères suivants :** Vmax > 5 m/s, progression Vmax ≥ 0,3 m/s/an, BNP > normale × 3, présence de calcifications sévères au scanner (ESC/EACTS), FEVG ≤ 55 % (ESC/EACTS) ou ≤ 50 % (ACC/AHA).

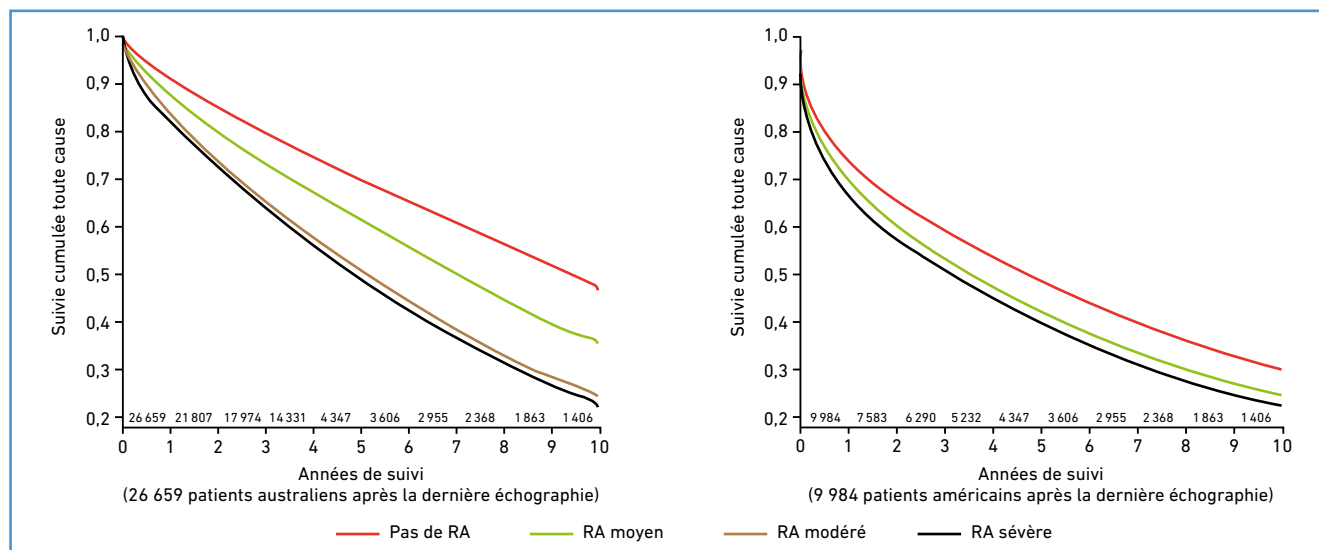


Fig. 4 : Étude iENHANCED-AS. Courbes de survie ajustées dans le registre australien (à gauche) et américain (à droite), selon la présence et la sévérité d'un RA. **Ligne rouge :** pas de RA. **Ligne verte :** RA Moyennement serré. **Ligne marron :** RA modérément serré. **Ligne noire :** RA serré. D'après [11].

Choix RVA chirurgical vs TAVI		
Classe	ACC/AHA	ESC/EACTS
I	La chirurgie est recommandée chez les patients symptomatiques ou asymptomatiques ayant un RA sévère et une indication de RVA < 65 ans ou qui ont une espérance de vie > 20 ans	La chirurgie est recommandée chez les patients jeunes et à faible risque chirurgical (< 75 ans et STS-PROM/EuroSCORE II < 4%) ou opérables et non éligibles au TAVI transfémoral
I	Chez les patients symptomatiques ayant un RA sévère et âgés entre 65 et 80 ans, sans contre-indication anatomique à un TAVI transfémoral, un RVA chirurgical ou un TAVI transfémoral peuvent être recommandés après discussion commune de la balance entre la longévité attendue du patient et la durabilité de la valve	Le TAVI est recommandé chez les patients âgés (≥ 75 ans) ou à haut risque (STS-PROM/EuroSCORE II > 8%) ou inopérables
I	Le TAVI est recommandé de préférence à la chirurgie pour les patients symptomatiques ayant un RA sévère, > 80 ans ou plus jeunes mais avec une espérance de vie < 10 ans et sans contre-indication à un TAVI transfémoral	La chirurgie ou le TAVI sont recommandés chez les autres patients en fonction des caractéristiques individuelles cliniques, anatomiques et procédurales

Tableau I : Les nouvelles recommandations. Divergences entre les recommandations américaines et européennes sur le choix entre chirurgie de RVA et TAVI dans le traitement du RA.

Intervention dans l'insuffisance aortique (IA) sévère chronique asymptomatique			
Classe	ACC/AHA	ESC/EACTS	Classe
I	FEVG ≤ 55%, en l'absence d'autre cause de dysfonction VG	FEVG ≤ 50%	I
IIa	FEVG > 55% + DTSVG > 50 mm ou > 25 mm ² /m ²	DTSVG > 50 mm ou > 25 mm ² /m ²	I
IIb	Si risque faible, FEVG > 55% + diminution progressive de la FEVG sur 3 examens ou augmentation du DTDVG > 65mm	Si risque faible, FEVG ≤ 55% ou DTSVG > 20 mm/m ²	IIb

Tableau II : Les nouvelles recommandations. Quand intervenir dans l'IA sévère asymptomatique ?

● **Importantes divergences sur le choix entre chirurgie et TAVI :** pour les Américains, le TAVI transfémoral se discute dès l'âge de 65 ans et indépendamment des scores de risque. Pour les Européens, étonnamment conservateurs, l'âge pivot reste 75 ans et la décision prend toujours en compte les scores de risque (*tableau I*).

● **Divergences modérées persistantes sur les seuils d'intervention dans l'IA asymptomatique (*tableau II*).**

■ Valve mitrale

1. COAPT à 3 ans [14]

Chez les patients ayant une insuffisance cardiaque associée à une insuffisance mitrale (IM) fonctionnelle, l'étude COAPT a montré une diminution des hospitalisations pour insuffisance car-

diaque et de la mortalité à 2 ans dans le groupe traité par MitraClip par rapport au groupe recevant le traitement médical seul. Les résultats à 3 ans montrent un taux annuel d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque de 35,5 % dans le groupe MitraClip et de 68,8 % dans le groupe traitement médical (HR : 0,49; IC95 % : 0,37-0,63 ; p < 0,001) et une mortalité de 42,8 % contre 55,5 % (HR : 0,67; IC95 % : 0,52-0,85; p = 0,001).

Le nombre de patients à traiter est de 3 pour éviter une hospitalisation et de 8 pour éviter un décès. Les patients du groupe MitraClip ont aussi une diminution du volume de l'IM, une amélioration de leur qualité de vie et de leur capacité fonctionnelle. Chez les 58 patients initialement assignés au groupe traitement médical seul et secondairement traités en *cross-over* par MitraClip, le critère de jugement combinant mortalité et hospitalisation pour insuffisance cardiaque

était amélioré par rapport aux patients ayant continué sous traitement médical seul (HR : 0,43; IC95 % : 0,24-0,78; p = 0,006). **Le bénéfice du MitraClip par rapport au traitement médical seul se maintient donc à 3 ans. Les survivants traités par le MitraClip en *cross-over* ont un pronostic comparable à ceux initialement assignés au groupe MitraClip.**

2. Registre VIVID (Valve-In-Valve International Data) mitral [15]

Un total de 1 079 patients provenant de 90 centres inclus dans ce registre ont été traités par implantation valvulaire mitrale par cathéter : 857 valve-in-valve (ViV) et 222 valve-in-ring (ViR). Le taux de survie à 4 ans était de 62,5 % après ViV et 49,5 % après ViR (p < 0,001). Le gradient transmitral moyen post-procédure était de 5,7 ± 2,8 mmHg. Une sténose mitrale résiduelle (définie par un gradient moyen ≥ 10 mmHg) était

L'année cardiologique

présente dans 8,2 % des cas après ViV et dans 12,0 % des cas après ViR. Une IM résiduelle "significative" était présente chez 16,6 % des patients ViR contre 3,1 % des patients ViV ($p < 0,001$) et était associée à une plus faible survie à 4 ans (35,1 %, contre 61,6 % ; $p = 0,02$).

Selon les définitions du Mitral Valve Academic Research Consortium (MVARC), le taux de succès du dispositif était faible dans tous les cas : taux global de 39,4 %, de 32 % après ViR contre 41,3 % après ViV ($p = 0,01$), principalement en relation avec des gradients post-procéduraux ≥ 5 mmHg. Les facteurs associés à la sténose mitrale résiduelle étaient le petit diamètre interne, le jeune âge et un grand index de masse corporelle. Le seul facteur associé à l'IM résiduelle était le ViR. La sténose mitrale et l'IM résiduelles étaient toutes deux associées à un risque accru de réintervention pour remplacement valvulaire mitral.

Les sténoses et fuites mitrales résiduelles ne sont pas rares après ViV et ViR et sont associées à un risque de réintervention. Des stratégies visant à améliorer l'hémodynamique après ViV et ViR doivent être explorées.

3. Quelques points des nouvelles recommandations [12, 13]

- **Élévation du seuil de sévérité de l'IM secondaire dans les recommandations européennes** avec une surface de l'orifice régurgitant (SOR) ≥ 40 mm² et un volume régurgité (VR) ≥ 60 mL.

- **Abaissement des seuils d'intervention dans l'IM primaire asymptomatique**, les Européens restant plus restrictifs que les Américains (*tableau III*).

- **Extension des indications des interventions percutanées dans l'IM secondaire** (*tableau IV*).

- **Nouvelle indication pour les défaillances de bioprothèses dans les recommandations européennes** : implantation valve-in-valve par cathéter en position mitrale chez les patients à haut risque chirurgical (IIb).

- **Nouvelle indication pour l'hémolyse et les fuites périprothétiques dans les recommandations européennes** : le choix entre intervention percutanée et chirurgie doit se faire sur la base du profil de risque du patient, de la morphologie de la fuite et de l'expertise locale (IIa).

Valve tricuspide

1. Progression de la fuite tricuspide

L'opportunité de corriger une insuffisance tricuspide (IT) non sévère au cours d'une chirurgie pour IM ischémique reste incertaine. La progres-

Intervention dans l'IM primaire sévère asymptomatique			
Classe	ACC/AHA	ESC/EACTS	Classe
I	DTSVG ≥ 40 mm et/ou FEVG $\leq 60\%$	DTSVG ≥ 40 mm et/ou FEVG $\leq 60\%$	I
IIa	Une chirurgie réparatrice est raisonnable chez les patients avec FEVG $\geq 60\%$ et DTSVG ≤ 40 mm si la probabilité d'une réparation durable est $> 95\%$ avec une mortalité attendue $< 1\%$, dans un centre expert en valvulopathies	DTSVG < 40 mm et FEVG $> 60\%$ + FA secondaire à l'IM ou PAPS > 50 mmHg au repos	IIa
IIb	FEVG $> 60\%$ et DTSVG < 40 mm + dilatation progressive du VG ou diminution de la FEVG sur 3 imageries d'évaluation, quelle que soit la probabilité de succès d'une réparation durable	Une chirurgie réparatrice doit être envisagée chez les patients à faible risque avec FEVG $> 60\%$, DTSVG < 40 mm et dilatation de l'OG (≥ 60 mL/m ² ou diamètre ≥ 55 mm) dans un centre expert en valvulopathies si une réparation durable est probable	IIa

Tableau III : Les nouvelles recommandations. Quand intervenir dans l'IM primaire sévère asymptomatique ?

Interventions percutanées dans l'IM secondaire			
Classe	ACC/AHA	ESC/EACTS	Classe
IIa	Chez les patients avec FEVG $< 50\%$ et en classes NYHA III/IV malgré un traitement médical optimal, la réparation bord à bord est raisonnable si l'anatomie est favorable à l'ETO, la FEVG comprise entre 20 et 50 %, le DTSVG ≤ 70 mm et la PAPS ≤ 70 mmHg	La réparation bord à bord peut être envisagée chez des patients symptomatiques sélectionnés, non éligibles pour la chirurgie et remplissant les critères suggérant une forte probabilité de répondre au traitement	IIa
		Chez les patients symptomatiques à haut risque non éligibles pour la chirurgie et ne remplissant pas les critères de forte probabilité de réponse à la réparation bord à bord, la Heart Team peut envisager celle-ci ou une autre intervention par cathéter dans certains cas sélectionnés, après discussion soigneuse d'une assistance ventriculaire ou d'une transplantation cardiaque	IIb

Tableau IV : Les nouvelles recommandations. Place des interventions percutanées dans l'IM secondaire sévère.

sion et la présence d'une IT au moins moyenne ont été évaluées 2 ans après une chirurgie pour IM ischémique chez 492 patients porteurs d'une IT non sévère non corrigée pendant la chirurgie [16]. Parmi les survivants à 2 ans, une progression de l'IT a été observée dans 6 % des cas. Le diamètre de base de l'anneau tricuspide n'était pas prédictif de cette progression. 11 % des patients avaient une IT au moins moyenne. Le volume initial de l'IT, le diamètre indexé de l'anneau tricuspide et la réalisation d'une chirurgie d'ablation de la FA étaient des facteurs prédictifs indépendants d'une IT au moins moyenne. Celle-ci était plus fréquente chez les patients ayant une récurrence d'IM et un pacemaker/défibrillateur. L'aggravation d'au moins une classe de la NYHA, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, les chirurgies valvulaires mitrales et les AVC étaient plus fréquents chez les patients ayant une progression de l'IT (55 % vs 23 % ; $p = 0,003$) et une IT au moins moyenne à 2 ans (38 % vs 22 % ; $p = 0,04$).

La progression d'une IT non sévère non corrigée après chirurgie d'IM ischémique n'est pas fréquente et non prédite par le diamètre de base de l'anneau tricuspide. Par contre, cette progression et la présence d'une IT au moins moyenne sont prédictives d'événements cliniques à 2 ans... Mais au-delà ?

2. L'étude TRILUMINATE [17]

Le but de cette étude prospective, internationale, multicentrique, qui a inclus 85 patients, était d'évaluer les résultats de la réparation tricuspide percutanée par TriClip dans le traitement de l'IT fonctionnelle, prenant en compte la durabilité de la réparation, son bénéfice clinique et sa sécurité. À 1 an, l'IT était au plus moyenne chez 71 % des patients, contre 8 % à l'état basal ($p < 0,0001$). Une amélioration de la classe fonctionnelle NYHA (I/II de 31 % à 83 % ; $p < 0,0001$), du test de marche de 6 minutes (272 à 303 mètres ;

$p = 0,0023$) et du score du questionnaire de qualité de vie de Kansas City (+20 points ; $p < 0,0001$) a été observée.

La réparation tricuspide percutanée par TriClip est sûre et efficace chez les patients ayant une IT au moins moyenne. Elle perdure à 1 an et est associée à un bénéfice clinique durable et marqué avec une faible mortalité dans une population fragile à haut risque chirurgical.

3. L'étude CLASP TR [18]

Cette étude prospective multicentrique américaine, qui a inclus 34 patients, avait pour but d'évaluer la faisabilité du système de réparation percutané PASCAL dans le traitement de l'IT. Un clip a été implanté chez 29 patients (85 %). Parmi eux, 85 % ont eu une diminution de l'IT d'au moins 1 grade, 52 % ayant une IT au plus moyenne ($p < 0,001$). Le taux d'événements adverses majeurs était de 5,9 %, sans décès cardiovasculaire, AVC, infarctus du myocarde, complication rénale ni réintervention. La classe NYHA a été améliorée à I/II chez 89 % des patients ($p < 0,001$), le test de marche de 6 minutes s'est amélioré de 71 m ($p < 0,001$) et le score de Kansas City de 15 points ($p < 0,001$). **Cette expérience préliminaire confirme que le système de réparation permet une réduction substantielle de l'IT avec une bonne sécurité, l'absence de mortalité et de réintervention, et une amélioration du statut fonctionnel, de la capacité d'effort et de la qualité de vie.**

4. Quelques points des nouvelles recommandations [12, 13]

● **La possibilité d'envisager un traitement percutané de l'IT secondaire sévère chez les patients inopérables** dans un centre expert ayant l'expérience du traitement des valvulopathies tricuspides fait son apparition dans les recommandations européennes (IIb). Le type d'intervention n'est pas précisé. Cette option n'est pas mentionnée dans les recommandations américaines.

● **Nouvelle indication pour les défaillances de bioprothèses dans les recommandations européennes** : implantation valve-in-valve par cathéter en position tricuspide chez les patients à haut risque chirurgical (IIb).

■ Revues générales

Quatre revues importantes ont été publiées cette année :

>>> La première, parue dans le JAMA, est une revue générale sur l'ensemble des traitements percutanés des valvulopathies [19].

>>> La deuxième, parue dans *Circulation*, est une revue exhaustive et bien documentée sur tous les aspects et questions posées par le TAVI dans la bicuspidie aortique [20]. Ce sujet est particulièrement important dans le contexte actuel d'extension des indications du TAVI à une population plus jeune, où la prévalence de la bicuspidie aortique est plus élevée.

>>> La troisième, également publiée dans *Circulation*, présente l'état des connaissances sur l'implantation valvulaire mitrale par cathéter utilisant les prothèses aortiques percutanées, qui vient de faire son entrée dans les dernières recommandations européennes [21].

>>> La quatrième, publiée dans le JACC, présente les perspectives de l'implantation valvulaire mitrale par cathéter sur valves natives utilisant des dispositifs dédiés [22]. Les progrès dans ce domaine sont lents mais constitueront certainement la prochaine grande avancée de la cardiologie interventionnelle structurale valvulaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. LEON MB, MACK MJ, HAHN RT *et al.* PARTNER 3 Investigators. Outcomes 2 Years After Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients at Low

L'année cardiologique

- Surgical Risk. *J Am Coll Cardiol*, 2021; 77:1149-1161.
2. JØRGENSEN TH, THYREGOD HGH, IHLEMANN N *et al.* Eight-year outcomes for patients with aortic valve stenosis at low surgical risk randomized to transcatheter vs. surgical aortic valve replacement. *Eur Heart J*, 2021;2912-2919.
 3. ALPERI A, VOISINE P, KALAVROUZOTIS D *et al.* Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients With Severe Aortic Stenosis Outside Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol*, 2021;77:111-123.
 4. Journal officiel de la république française, 30 juillet 2021, Texte 37 sur 121.
 5. JEAN G, VAN MIEGHEM NM, GEGENAVA T *et al.* Moderate Aortic Stenosis in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2021;77:2796-2803.
 6. MARCUS G, QIU F, MANORAGAVAN R *et al.* Temporal Trends and Drivers of Heart Team Utilization in Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Population-Based Study in Ontario, Canada. *J Am Heart Assoc*, 2021;10:e020741.
 7. COHEN-SHELLY M, ATTIA ZI, FRIEDMAN PA *et al.* Electrocardiogram screening for aortic valve stenosis using artificial intelligence *Eur Heart J*, 2021;42:2885-2896.
 8. COLLET JP. Étude ATLANTIS. Congrès de l'ACC, mars 2021.
 9. VAN MIEGHEM NM, UNVERDOBEN M, HENGSTENBERG C *et al.*; for the ENVISAGE-TAVI AF Investigators. Edoxaban versus Vitamin Antagonist for Atrial Fibrillation after TAVR. *N Engl J Med*, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2111016
 10. VARC-3 WRITING COMMITTEE, GÉNÉREUX P, PIAZZA N, ALU MC *et al.* Valve Academic Research Consortium 3: updated endpoint definitions for aortic valve clinical research. *Eur Heart J*, 2021;42:1825-1857.
 11. STROM J. Risk of mortality across the spectrum of untreated aortic stenosis. Congrès de l'ESC, août 2021.
 12. OTTO CM, NISHIMURA RA, BONOW RO *et al.* 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 2021;143:e35-e71.
 13. VAHANIAN A, BEYESDORF F, PRAZ F *et al.*, ESC/EACTS document group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*, 2021;ehab395.
 14. MACK MJ, LINDENFELD JA, ABRAHAM WT *et al.*; COAPT Investigators. 3-Year Outcomes of Transcatheter Mitral Valve Repair in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*, 2021;77:1029-1040.
 15. SIMONATO M, WHISENANT B, BARBOSA RIBEIRO H *et al.* Transcatheter Mitral Valve Replacement After Surgical Repair or Replacement: Comprehensive Midterm Evaluation of Valve-in-Valve and Valve-in-Ring Implantation From the VIVID Registry. *Circulation*, 2021;143:104-116.
 16. BERTRAND PB, OVERBEY JR, ZENG X *et al.* Cardiothoracic Surgical Trials Network (CTSN). Progression of Tricuspid Regurgitation After Surgery for Ischemic Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, 2021;77:713-724.
 17. LURZ P, STEPHAN VON BARDELEBEN R, WEBER M *et al.* TRILUMINATE Investigators. Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Treatment of Tricuspid Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, 2021;77:229-239.
 18. KODALI S, HAHN RT, ELEID MF *et al.* CLASP TR EFS Investigators. Feasibility Study of the Transcatheter Valve Repair System for Severe Tricuspid Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, 2021;77:345-356.
 19. DAVIDSON LJ, DAVIDSON CJ. Transcatheter Treatment of Valvular Heart Disease: A Review. *JAMA*, 2021;325:2480-2494.
 20. VINCENT F, TERNACLE J, DENIMAL T *et al.* Transcatheter Aortic Valve Replacement in Bicuspid Aortic Valve Stenosis. *Circulation*, 2021;143:1043-1061.
 21. URENA M, VAHANIAN A, BROCHET E *et al.* Current Indications for Transcatheter Mitral Valve Replacement Using Transcatheter Aortic Valves: Valve-in-Valve, Valve-in-Ring, and Valve-in-Mitral Annulus Calcification. *Circulation*, 2021;143:178-196.
 22. ALPERI A, GRANADA JF, BERNIER M *et al.* Current Status and Future Prospects of Transcatheter Mitral Valve Replacement: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*, 2021;77: 3058-3078.

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

L'année cardiologique

Quoi de neuf pour le cardiologue dans le diabète ?

Extension du domaine de la prescription



F. DIÉVERT

Elsan Clinique Villette, DUNKERQUE.

En 2021, l'actualité du diabète de type 2 (DT2) a principalement été celle de sa thérapeutique qui a évolué vers des voies attendues bien que s'éloignant progressivement du diabète : la confirmation du bénéfice clinique des inhibiteurs de la SGLT-2, communément appelés les gliflozines, à tous les stades de l'insuffisance cardiaque, faisant que cette classe thérapeutique sort du seul domaine du DT2 pour devenir un traitement de l'insuffisance cardiaque, mais aussi de la maladie rénale chronique (MRC) et de nouveau en dehors de la maladie diabétique.

Après des années pendant lesquelles le bénéfice des gliflozines n'avait pas été validé par l'agence d'enregistrement des médicaments en France, depuis 2020, il y a enfin une prise en compte administrative des résultats des études les ayant évalués et ce, à la fois dans le DT2 – études montrant qu'elles permettent de diminuer en moyenne de 30 % le risque d'insuffisance cardiaque et de 40 % le risque de MRC – puis dans l'insuffisance cardiaque, actuellement uniquement à fraction d'éjection réduite. Il est probable que l'indication soit aussi étendue à l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, que le patient soit ou non diabétique, et aussi, en parallèle, à la MRC, que le patient soit ou non diabétique.

En fin d'année 2021, nous sommes ainsi dans une situation particulière : il a été démontré qu'une classe thérapeutique

initialement destinée exclusivement à la prise en charge du DT2 procure des bénéfices cliniques majeurs dans deux situations cliniques de mauvais pronostic, l'insuffisance cardiaque et la MRC, et cela en dehors du DT2, ce qui en fait des traitements majeurs de ces maladies que de nombreux cardiologues et néphrologues souhaiteraient utiliser mais il leur a fallu ou il leur faut encore attendre progressivement l'extension réglementaire des indications de ces molécules pour pouvoir les prescrire, c'est-à-dire les prescrire avec en parallèle une prise en charge par la solidarité nationale. Plus encore, cette situation est particulière parce qu'elle consiste à distinguer parmi les traitements du DT2 des traitements bénéfiques et d'autres fortement utilisés mais pour lesquels le bénéfice clinique n'est pas connu. Cela a suscité une réévaluation de tous les traitements du DT2 par la Commission de la Transparence (CT), réévaluation dont on comprend à la lecture des comptes rendus qu'il y a eu des difficultés à trancher entre un usage historique et large de molécules sans bénéfice affirmé mais difficile à remettre en cause par le biais d'un service médical rendu (SMR) insuffisant, et ce sans provoquer une "révolution", et l'envie implicite de favoriser la prescription de nouvelles classes thérapeutiques au bénéfice clinique démontré.

Ainsi, si conceptuellement, la cause est entendue, c'est-à-dire qu'à diminution équivalente de glycémie, tous les traite-

ments du DT2 ne sont pas équivalents en matière de bénéfice clinique, et s'il a été prouvé que certains de ces traitements apportent des bénéfices cliniques en dehors du DT2, administrativement, cette cause ne s'impose que très progressivement. Pour reprendre le titre d'une chanson des Beatles, cet article aurait pu s'intituler "**Possibilité de prescrire des gliflozines en France : The long and winding road**". Si cet article peut paraître particulier à certains, il semble utile pour la pratique en rappelant certaines discordances de temps ou délais et d'interprétations entre ce qu'indique un essai thérapeutique contrôlé et ce que permettent les règles administratives adoptées par divers pays, de même qu'en matière de stratégies financières adoptées par diverses sociétés commerciales, en décidant de ne pas commercialiser une molécule par exemple. Il en a par exemple été ainsi de la sotagliflozine dont le développement prometteur a été interrompu prématurément, de l'ertugliflozine, dont l'étude de sécurité satisfaisante n'a pas été jugée suffisamment porteuse dans le contexte, de l'albiglutide, un ar-GLP1 dont la commercialisation a été interrompue alors que son étude de sécurité, l'étude HARMONY,

L'année cardiologique

montrait un bénéfice CV, et de la canagliflozine non encore disponible en France alors qu'elle est autorisée par la Commission de la Transparence avec une ASMR relativement élevée. Cet article peut en quelque sorte faire figure de rapport d'étapes sur une évolution majeure de la thérapeutique qui bouleverse tout à la fois le DT2, l'insuffisance cardiaque et la maladie rénale chronique.

Pour situer le problème des divergences d'interprétation concernant les données disponibles sur les gliflozines, il est à signaler la position extrême, paradoxale et à contre-courant des rédacteurs de la revue *Prescrire*. En 2021, ils se sont ainsi distingués en mettant les gliflozines dans leur liste des médicaments "plus dangereux qu'utiles" et à éviter en raison des risques sanitaires "disproportionnés" qu'ils font courir aux patients (*sic*). Voici quelques extraits de leur texte condamnant les gliflozines et promouvant l'association metformine-sulfamides dans le DT2 tel qu'il figure sur le site internet de cette revue et qui fait pourtant état d'une évaluation résultant "d'une méthode fiable, rigoureuse et indépendante": *"Divers hypoglycémisants ont une balance bénéfices-risques défavorable. Ils sont faiblement hypoglycémisants, sans efficacité clinique démontrée sur les complications du diabète (accidents cardiovasculaires, insuffisances rénales, atteintes neurologiques, etc.), mais apportent surtout des effets indésirables. Dans le diabète de type 2, la metformine est l'hypoglycémiant de premier choix. En cas d'effet insuffisant, d'autres options sont à envisager: un traitement avec un sulfamide hypoglycémiant tel que le glibenclamide, une insuline, ou l'ajout de liraglutide ou de sémaglutide à la metformine, ou parfois accepter de viser une HbA1c un peu plus élevée. Les gliflozines, alias inhibiteurs du SGLT2 (cotransporteur rénal de sodium-glucose de type 2) [...] ont un profil d'effets indésirables chargé, notamment: des infections urogénitales, des infections cutanées graves au niveau du périnée, des acidocétoses, et peut-être*

des augmentations du risque d'amputation des orteils. [...] Quand le contrôle glycémique est insuffisant malgré une insulinothérapie optimale, mieux vaut chercher d'autres options ou réviser les objectifs que d'exposer les patients aux effets indésirables graves de la dapagliflozine". Rappelons au passage que:

- l'effet de la metformine sur le pronostic du DT2 n'est pas plus connu que celui des sulfamides, et notamment que celui du glibenclamide, faute d'essais thérapeutiques contrôlés, randomisés les ayant évalués avec fiabilité;
- que si l'on considère comme fiables les résultats de l'étude UKPDS, étude qui semble être à l'origine de la position des auteurs de la revue *Prescrire*, dans cette étude, l'association metformine-sulfamide a significativement augmenté le risque des décès en rapport avec le diabète de 96 % (RR: 1,96; IC95 %: 1,02-3,75; *Log rank* p = 0,039);
- que l'insuline a été évaluée dans l'étude ORIGIN chez 12 000 patients diabétiques de type 2, suivis plus de 6 ans, et qu'elle n'a montré aucun bénéfice clinique, et ce, sur aucun des critères évalués y compris les complications microvasculaires du diabète alors qu'elle a multiplié par 3 le risque d'hypoglycémies sévères.

Première mise à disposition d'une gliflozine en plein confinement

Les gliflozines sont disponibles à la prescription depuis 2013 aux États-Unis, mais en France, seulement depuis le 1^{er} avril 2020, en plein premier confinement pour pandémie de SARS-CoV-2 [1]. Et encore, il s'agissait de la mise à disposition de la seule dapagliflozine, après une longue discussion relative à une première AMM en 2015, et uniquement dans le traitement du DT2 et en association à d'autres médicaments destinés au DT2. Et plus encore, avec une première prescription permise uniquement aux internistes, aux diabétologues et aux endocrinologues, le médecin généraliste pouvant ensuite renouveler la pres-

cription mais ne pouvant débiter un tel traitement, pas plus que le cardiologue d'ailleurs.

Le 19 mars 2021, une deuxième gliflozine, l'empagliflozine était disponible à la prescription, avec les mêmes modalités que celle de la dapagliflozine: première prescription restreinte à un trio de spécialistes et uniquement en association et dans le DT2 [2].

À noter que depuis la fin 2020, la canagliflozine a aussi une AMM en France, avec même une ASMR (amélioration du service médical rendu) de niveau 4 dans la protection rénale chez le patient ayant un DT2 mais, fin novembre 2021, elle n'est toujours pas commercialisée en France.

Extension des possibilités de prescrire hors du trio diabétologues-endocrinologues-internistes et hors diabète

Il aura ensuite fallu un an et demi pour que les gliflozines puissent être prescrites en première prescription en dehors du trio endocrinologues-diabétologues-internistes, d'abord par les cardiologues, puis par les néphrologues et enfin par tous les médecins, donc les médecins généralistes, et notamment dans deux indications particulières, en dehors du DT2.

À partir de la fin 2020, les cardiologues ont pu "officiellement" devenir des premiers prescripteurs de la dapagliflozine mais s'ils voulaient la prescrire dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite il fallait que le patient soit diabétique. Jusqu'à novembre 2021, il n'était donc officiellement pas possible de prescrire une gliflozine dans l'insuffisance cardiaque chez un patient non diabétique malgré les résultats favorables de l'étude DAPA-HF disponibles depuis septembre 2019, avec la dapagliflozine, et de l'étude EMPEROR-Reduced, dis-

ponibles depuis septembre 2020, avec l'empagliflozine.

Mi-2021, les néphrologues devenaient eux aussi des premiers prescripteurs potentiels de la dapagliflozine dans le cadre d'une ATUc (autorisation temporaire d'utilisation de cohorte) octroyée du 5 juillet 2021 au 21 octobre 2021 [3] et à visée de protection rénale, mais ici avec une possibilité de prescrire aussi en dehors du DT2.

Pour mémoire, une ATUc, terme remplacé par "autorisation d'accès précoce" (AAP) depuis le 1^{er} juillet 2021 mais avec possibilité d'utiliser les deux expressions pendant 1 an, concerne un groupe ou sous-groupe de patients traités et surveillés suivant des critères parfaitement définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations. Elle est délivrée à la demande du titulaire des droits d'exploitation qui s'engage à déposer une demande d'AMM (autorisation de mise sur le marché) dans un délai fixé. Une ATUc ou AAP fait l'objet d'un arrêté qui concernant la dapagliflozine en permet le remboursement par la solidarité nationale selon les modalités suivantes :

- La molécule doit être fournie, achetée, utilisée et prise en charge par les établissements de santé conformément à l'article L. 5123-2 du Code de la santé publique au titre de cette ATU. Elle est vendue au public et au détail, au titre de cette autorisation temporaire d'utilisation, par les seules pharmacies à usage intérieur autorisées, conformément aux dispositions mentionnées aux articles L. 5126-6 et R. 5126-60 du Code de la santé publique. Elle donne lieu à remboursement ou prise en charge dans ce cadre sans participation de l'assuré en application des dispositions de l'article R. 160-8 susvisé.

- La molécule est soumise à prescription hospitalière. Cette prescription est réservée aux néphrologues. Conformément à l'arrêté du 11 octobre 2019 susmen-

tionné et en application du III de l'article R. 163-32-1 du Code de la sécurité sociale susmentionné, le prescripteur indique sur l'ordonnance la mention : *"La prise en charge de cette spécialité intervient dans le cadre d'une prise en charge "précoce" par l'Assurance Maladie. À ce titre, cette prise en charge ne peut être que transitoire."*

En d'autres termes, la dapagliflozine ne peut être prescrite dans la MRC, notamment en dehors du DT2, que par des néphrologues hospitaliers qui doivent tenir un registre d'observation des patients chez lesquels elle est prescrite, le traitement n'étant délivré aux patients dans ce cadre que par les pharmacies hospitalières.

L'ATUc/AAP de la dapagliflozine en néphrologie a de nouveau été validée le 21 octobre 2021 par le Collège de la Haute Autorité de santé (HAS) avec certaines indications, et on relèvera dans ce texte d'approbation une utilisation particulière de la sémantique avec un terme spécifique au marketing, le terme "optimisé", et dans son prolongement, une sorte d'oxymore : "traitement standard optimisé" à la place d'une expression plus simple et mieux adaptée telle "un traitement comprenant" :

- en association à un traitement standard optimisé (inhibiteur de l'enzyme de conversion, IEC, ou antagoniste du récepteur de l'angiotensine II, ARA2), sauf si contre-indication ;
- avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) compris entre 25 et 75 mL/min/1,73 m² et un rapport albumine/créatinine urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g ;
- insuffisamment contrôlé malgré des thérapies médicamenteuses bien conduites : IEC ou ARA2.

On remarque qu'il n'est pas fait mention du DT2 et donc que la dapagliflozine devient "officiellement" un traitement de la maladie rénale chronique indépendamment du statut diabétique du patient.

À l'origine de la décision du Collège de la HAS figurent trois arguments justifiant d'être assortis d'un commentaire :

- *"L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave et invalidante, dès lors que la maladie rénale chronique est caractérisée par une mortalité élevée et par une morbidité liée aux atteintes fonctionnelles multi-organiques et notamment cardiovasculaires qu'elle entraîne"* : cette remarque est capitale car si, pour beaucoup encore, la MRC comporte surtout un risque propre (dialyse, transplantation) il est essentiel de prendre en compte le fait qu'elle doit être considérée comme un intégrateur de risque, notamment cardiovasculaire (CV), car elle est le marqueur d'un risque CV élevé comme elle l'est aussi de nombreuses autres maladies. La dépister et la prendre en compte dans les décisions de prise en charge doit faire partie de la pratique médicale courante et il est utile de rappeler ici que la créatininémie fait partie, notamment dans le score de Lee, des éléments permettant l'évaluation du risque CV dans un bilan préopératoire...

- *"Il n'existe pas de traitement approprié dans la mesure où la canagliflozine n'est pas prise en charge"* : on remarquera encore le caractère sinuex des demandes d'enregistrement en constatant que, si la dapagliflozine a eu une ATUc/AAP, pour le Collège de la HAS, c'est parce que la canagliflozine n'est pas ou pas encore commercialisée en France. Ce faisant, le Collège de la HAS semble oublier que l'AMM de la canagliflozine dans la maladie rénale chronique ne concerne que le DT2 alors que la demande faite pour la dapagliflozine concerne aussi les non-diabétiques, une indication tout aussi majeure en néphrologie.

- *"Ce médicament est présumé innovant (au regard des comparateurs cliniquement pertinents) notamment car il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en*

L'année cardiologique

termes d'efficacité : on notera ici le mot "présupposé" dont on se demande pour quoi il est utilisé.

Puis, fin 2021, les choses ont semblé se précipiter avec l'extension de la prescription des gliflozines à tous les médecins le 28 octobre et, enfin, la possibilité de prescrire la dapagliflozine en dehors du DT2 et dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite en novembre 2021.

À noter qu'en parallèle, l'empagliflozine obtenait une AMM européenne dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, non encore traduite par un enregistrement en France qui lui permettrait d'être remboursée dans cette indication et, en novembre 2021, il n'y avait pas d'AMM encore validée pour le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (cf. chapitre suivant).

Pour résumer, fin 2021 en France :

- tout médecin peut débiter un traitement par une gliflozine ;
- la dapagliflozine et l'empagliflozine sont les deux seules gliflozines commercialisées avec toutes deux une indication dans le DT2 en association avec d'autres traitements du diabète ;
- la dapagliflozine peut être prescrite dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, qu'il y ait ou non un diabète ;
- la dapagliflozine peut être prescrite dans la maladie rénale chronique qu'il y ait ou non un diabète mais, en dehors du diabète, elle ne peut être prescrite que dans le cadre d'une ATUc/AAP et par des néphrologues hospitaliers et alors délivrée dans les pharmacies hospitalières ;
- l'empagliflozine a une AMM européenne dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite qu'il y ait ou non diabète, mais n'est pas remboursée dans cette indication s'il n'y a pas de diabète de type 2 ;
- la dapagliflozine peut être prescrite dès lors que le débit de filtration glomérulaire est supérieur à 25 mL/min/1,73 m².

Les avancées hors diabète de type 2

En matière d'avancée dans l'insuffisance cardiaque, et hors DT2, en 2021, trois éléments majeurs ont marqué l'actualité des gliflozines :

- La publication en août 2021 de **nouvelles recommandations pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque** par la Société européenne de cardiologie [4] faisant des gliflozines, tout au moins de la dapagliflozine et de l'empagliflozine, des traitements de première intention de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, au même titre que les IEC, les bêtabloquants et les antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes.

- La publication en août 2021 [5] des résultats de l'**étude EMPEROR-Preserved** démontrant le bénéfice clinique, par rapport au placebo, de l'empagliflozine dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, que les patients soient diabétiques ou non.

- La présentation en novembre 2021 [6] des résultats de l'**étude EMPULSE**, démontrant que dans l'insuffisance cardiaque, quelle que soit la fraction d'éjection ventriculaire gauche, l'empagliflozine peut être prescrite dès le séjour hospitalier pour insuffisance cardiaque aiguë, dès lors que le patient est cliniquement stable et ce, avec un bénéfice clinique significatif à 3 mois et une amélioration de la qualité de vie. Pour la pratique, la stabilité clinique était définie par une pression artérielle systolique supérieure ou égale à 100 mmHg, sans symptômes d'hypotension dans les 6 heures précédentes, par l'absence d'augmentation des doses de diurétiques depuis 6 heures et l'absence de vasodilatateurs ou d'inotropes intraveineux depuis 6 heures.

Au fil de cette route sinueuse, les gliflozines sont donc devenues un traitement de l'insuffisance cardiaque, que le patient soit ou non diabétique, avec une indication recommandée par une Société

savante européenne et validée par une AMM en France, et qui plus est, pouvant être prescrites par tous les médecins. Tout en restant des traitements majeurs du diabète, elles viennent bien d'échapper au seul domaine du diabète.

Les prochaines étapes envisageables sont constituées par une probable extension des indications dans la maladie rénale chronique et dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, qu'il y ait ou non diabète et par les résultats que l'on pourrait qualifier de croisés concernant deux domaines et deux molécules :

- dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, la dapagliflozine confirmera-t-elle les résultats obtenus avec l'empagliflozine dans l'étude EMPEROR-Preserved ? Réponse début avril 2022 avec les résultats de l'**étude DELIVER** ayant inclus 6 263 patients ;
- dans la maladie rénale chronique, l'empagliflozine confirmera-t-elle les résultats obtenus avec la dapagliflozine dans l'étude DAPA-HF ? Réponse fin 2022-début 2023, avec l'**étude EMPA-KIDNEY** ayant inclus 6 609 patients.

Nouveaux avis de la Commission de la Transparence

Après avoir réévalué les gliflozines en 2020, la Commission de la Transparence a entrepris de réévaluer le groupe des incrétines comprenant les agonistes des récepteurs au GLP-1 (ar-GLP1) et les inhibiteurs du dipeptidyl-dipeptidase de type 4 (iDPP4) à la prise en charge du diabète de type 2. Elle indique ainsi que, compte tenu des nouvelles données mettant en évidence un bénéfice cardiovasculaire pour 3 gliflozines et un bénéfice rénal pour la canagliflozine, la Commission a souhaité réévaluer la classe des gliptines ou inhibiteurs de DPP-4 ainsi que celle des analogues du GLP-1, qui appartiennent à la classe des incrétines. Un courrier a été adressé à tous les laboratoires concernés en date

du 11 décembre 2020, leur demandant de déposer l'ensemble des données cliniques permettant de réévaluer le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) des spécialités concernées.

Après cette réévaluation, elle a émis ses avis le 21 juillet 2021.

1. Points principaux concernant les ar-GLP1

● *L'avis de la Commission*

Les lignes suivantes sont extraites de l'avis de la Commission.

La Commission a réévalué 9 spécialités, dont 2 associations fixes avec des insulines, à base de 5 molécules différentes d'ar-GLP-1, ayant l'indication dans le traitement du DT2 et recommandées, pour certaines d'entre elles, dans des situations particulières :

- si l'écart à l'objectif est $> 1\%$ d'HbA1c ;
- et si l'IMC ≥ 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont préoccupants ;
- et uniquement en association à d'autres antidiabétiques (en bithérapie ou en trithérapie).

La Commission a maintenu un avis favorable au maintien du remboursement dans les indications antérieurement recommandées pour les analogues du GLP-1 suivants :

- le dulaglutide, hormis en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant ;
- l'exénatide, hormis en trithérapie avec l'insuline et la metformine ;
- le liraglutide et l'association fixe liraglutide/insuline dégludec ;
- le sémaglutide injectable, hormis en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant et en trithérapie avec l'insuline et la metformine.

Le service médical rendu (SMR) de ces spécialités reste important, sauf pour le sémaglutide injectable qui a désormais un SMR modéré.

Dans les indications antérieurement non recommandées au remboursement, la Commission a maintenu un avis défavorable au remboursement en monothérapie ou en bithérapie avec insuline.

Enfin, l'avis défavorable au remboursement du lixisénatide, du lixisénatide/insuline glargine et du sémaglutide oral a été maintenu.

● *Commentaires*

Les indications des ar-GLP-1 restent celles jusqu'alors fixées pour le traitement du DT2, sans qu'une indication spécifique relative à la diminution des événements athérombotiques ne soit retenue explicitement. De ce fait, et dans l'absolu, en France ces molécules ne devraient pas pouvoir être utilisées conformément aux recommandations européennes pour la prise en charge du patient diabétique à haut risque CV, c'est-à-dire en première ligne avant la metformine. Toutefois, la reconnaissance implicite du bénéfice CV apporté par certaines molécules l'est dans le cadre de l'ASMR qui atteint IV pour le liraglutide (au terme de l'étude LEADER) et le dulaglutide (au terme de l'étude REWIND).

On peut être perplexe, lorsque de nombreux traitements du diabète n'ont jamais été évalués contre placebo et quand la plupart de ceux qui l'ont été n'ont montré aucun bénéfice clinique pertinent, en constatant qu'une molécule comme le liraglutide qui réduit significativement la mortalité totale ne puisse disposer que d'une ASMR de niveau IV et non pas de meilleur niveau.

2. Points principaux concernant les iDPP4 ou gliptines

● *L'avis de la Commission*

Les lignes suivantes sont extraites de l'avis de la Commission.

La Commission a réévalué 12 spécialités à base de 5 molécules différentes de gliptines, dont 6 associations fixes

avec la metformine. Cette réévaluation concerne l'indication dans le traitement du DT2 chez les patients adultes pour améliorer le contrôle de la glycémie en association à d'autres médicaments antidiabétiques et après échec de la mise en place d'un régime alimentaire et d'une activité physique puis d'une 1^{re} ligne de traitement médicamenteux à base de metformine ou de sulfamide hypoglycémiant.

La Commission a rendu dans les indications antérieurement recommandées par la Commission au remboursement, un avis favorable au maintien du remboursement uniquement en association avec d'autres antidiabétiques (bithérapie en association avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant ou trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou avec la metformine et l'insuline), pour les spécialités suivantes :

- l'alogliptine, hormis en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ;
- la linagliptine ;
- la saxagliptine ;
- la sitagliptine ;
- et la vildagliptine.

Néanmoins, le service médical rendu (SMR) de ces spécialités est désormais modéré dans toutes les indications, sauf pour la saxagliptine et son association fixe avec la metformine et pour la vildagliptine et son association fixe avec la metformine pour lesquelles il est faible. Auparavant, le SMR était important pour toutes ces spécialités, excepté dans une minorité de situations cliniques pour lesquelles le SMR était faible ou modéré.

Dans les indications antérieurement non recommandées au remboursement, la Commission a maintenu :

- l'avis défavorable au remboursement dans l'indication en monothérapie, hormis pour la sitagliptine aux dosages 25 mg et 50 mg adaptés au patient diabétique de type 2 avec insuffisance rénale modérée, sévère ou terminale

L'année cardiologique

qui conserve un avis favorable au remboursement (avec un SMR désormais modéré);

– l'avis défavorable au remboursement dans l'indication en bithérapie avec l'insuline.

● Commentaires

>>> Le cas de la saxagliptine

Un premier commentaire concerne la saxagliptine dont on pouvait se demander si elle aurait un SMR permettant la poursuite de sa commercialisation. En effet, dans l'étude SAVOR-TIMI 53, il a été montré que cette molécule augmente le risque d'insuffisance cardiaque, un des critères secondaires de l'étude. Si la CT a bien pris en compte cet élément en diminuant le niveau de SMR de cette molécule, elle en permet finalement le maintien de commercialisation mais en faisant les remarques suivantes :

– pour la saxagliptine, le surrisque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque suggéré dans l'étude SAVOR-TIMI 53 n'a pas été confirmé dans les analyses de données et d'études ultérieures et dans les données de suivi post-AMM;

– compte tenu du surrisque suggéré d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque avec la saxagliptine dans l'étude SAVOR-TIMI 53, la prudence est recommandée lorsque la saxagliptine ou l'association saxagliptine/metformine sont utilisées chez des patients avec des facteurs de risque connus d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque tels qu'un antécédent d'insuffisance cardiaque ou d'insuffisance rénale modérée à sévère. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques d'une insuffisance cardiaque et de signaler immédiatement de tels symptômes.

On aura compris que le surrisque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ne serait donc que suggéré mais non démontré pour la saxagliptine. Certes, il provient de l'analyse d'un critère secondaire de l'étude SAVOR-TIMI 53, mais on se demande en quoi des données

de suivi post-AMM peuvent être supérieures en matière de niveau de preuve à ce qui a été montré dans un essai thérapeutique contrôlé conduit en double aveugle contre placebo.

>>> Quelle place pour les iDPP4 dans la prise en charge du DT2 en 2021 ?

Concernant la place des iDPP4, dénommés gliptines par la CT, dans la prise en charge du DT2 en 2021, il est utile de citer l'avis de cette commission dont on comprend plus ou moins implicitement qu'en indiquant qu'elles ne sont pas nocives, il serait préférable d'avoir recours à un des deux ar-GLP-1 au bénéfice clinique démontré voire à une gliflozine plutôt que de les utiliser :

– les gliptines se caractérisent par un effet modeste sur la baisse d'HbA1c, un effet pondéral neutre et un faible risque de survenue d'hypoglycémie. Dans les études cardiovasculaires avec l'alogliptine, la linagliptine, la saxagliptine, la sitagliptine, aucune de ces molécules n'a démontré de supériorité *versus* placebo;

– les données de ces études rassurent sur leur profil de tolérance cardiovasculaire (seule une non-infériorité *versus* placebo ayant été démontrée sur le critère 3P-MACE ou 4P-MACE dans les études cardiovasculaires). À souligner toutefois un niveau de preuve moindre reposant sur une méta-analyse avec la vildagliptine, avec la démonstration d'une absence de différence sur le nombre d'événements cardiovasculaires par rapport à un placebo ou d'autres anti-diabétiques sans démonstration formelle de non-infériorité;

– en l'absence de démonstration d'une supériorité par rapport au placebo dans ces études, ces molécules n'ont donc pas démontré d'intérêt clinique dans la prévention des événements CV chez les patients diabétiques de type 2 à risque cardiovasculaire en prévention primaire et secondaire, dans un contexte où les gliflozines et deux analogues du GLP-1 (dulaglutide, liraglutide) ont apporté des preuves de bénéfice clinique dans ces populations à risque (supériorité

démontrée dans les études cardiovasculaires *versus* placebo);

– par ailleurs, leur profil de tolérance reste favorable, avec toutefois un risque identifié de pancréatite et un risque rare mais grave de pemphigoiïde bulleuse.

3. L'introduction ambiguë de la réévaluation de la Commission de la Transparence

Dans un chapitre intitulé "Focus sur les études de sécurité cardiovasculaire requises par la FDA et l'EMA pour les nouvelles classes d'antidiabétiques", la CT écrit : *"Bien qu'aucune corrélation n'ait démontré le lien entre la réduction de l'HbA1c et l'amélioration de la morbi-mortalité, les études portant sur la variation de ce critère de jugement biologique intermédiaire, constituent toujours le socle des études fournies pour l'obtention de l'AMM. En complément, les résultats d'études sur des critères de jugement CV ont été générées et sont désormais disponibles pour les classes les plus récentes, à savoir les gliptines, les analogues du GLP1 et les gliflozines. En effet, suite à la survenue de problèmes de tolérance CV avec la rosiglitazone (thiazolidinedione), la FDA, depuis 2008, et l'EMA, depuis 2012, exigent que les laboratoires fournissent en vue de l'obtention ou du maintien d'une AMM une étude de tolérance CV afin de démontrer que le médicament n'augmente pas les événements cardiovasculaires par rapport au placebo sur la base d'un critère de jugement cardiovasculaire composite, à savoir le critère composite 3P-MACE ("3 points Major Adverse Cardiac Events"). Le 3P-MACE comprend le décès CV, l'infarctus du myocarde non mortel, l'AVC non mortel."*

En prenant acte que certaines molécules du traitement du DT2 améliorent le pronostic CV, la CT reconnaît qu'en dehors des classes thérapeutiques récemment commercialisées (ar-GLP-1, iDPP4 et gliflozines), les autres traitements du DT2 ont été agréés à partir d'études évaluant un critère intermédiaire, l'HbA1c, sans que l'on connaisse leur effet clinique réel.

Elle reconnaît implicitement qu'il existe maintenant une nouvelle situation difficile à prendre en compte pour une agence d'enregistrement, situation faite de la coexistence de divers types de molécules dans la prise en charge du DT2 :

– il existe des molécules évaluées contre placebo, et certaines de ces molécules apportent un bénéfice clinique démontré et d'autres sont neutres, voire certaines pourraient être nocives (cas de la saxagliptine ?);

– il existe des molécules qui n'ont jamais été évaluées contre placebo, et donc pour lesquelles on ne connaît absolument pas le bénéfice ou le risque potentiel que comporte leur utilisation, mais qui sont largement prescrites depuis des décennies et pour lesquelles il paraît difficile de donner un SMR insuffisant, c'est-à-dire de ne plus pouvoir permettre d'être utilisées.

Vers un nouvel agoniste des récepteurs au GLP-1

Enfin, pour conclure, en 2021, un seul essai thérapeutique contrôlé d'envergure, faisant partie des essais de sécurité cardiovasculaire des nouveaux antidiabétiques, a été publié : **l'étude AMPLITUDE-O** [7].

Cette étude a été un essai thérapeutique contrôlé, randomisé, conduit en double aveugle contre placebo afin d'évaluer la sécurité CV (protocole de non-infériorité, pouvant passer à la supériorité en cas de non-infériorité démontrée) de l'efpeglenatide.

Cette molécule est un agoniste des récepteurs au GLP-1 de longue durée d'action appartenant à la sous-classe des exendine-4, utilisable en une injection sous-cutanée par semaine et l'étude a évalué contre placebo deux doses différentes : 4 et 6 mg.

Le critère primaire était constitué du MACE-3P : décès CV, IDM non fatal et AVC non fatal.

Les 4 076 patients inclus dans l'étude avaient tous un DT2, un maladie CV ou un maladie rénale chronique définie par un DFG compris entre 25 et 60 mL/min/1,73 m² et au moins un facteur de risque CV supplémentaire. À l'inclusion et en moyenne, ces patients étaient âgés de 65 ans, un tiers des patients étaient des femmes, 90 % avaient une maladie CV, 32 % une maladie rénale chronique, 22 % ayant et une maladie CV et une MRC.

Au terme d'un suivi médian de 1,8 an, un événement du critère primaire est survenu chez 189 des 2 717 patients sous efpeglenatide (7,0 %, soit 3,9 pour 100 patients-années) et chez 125 des 1 359 patients sous placebo (9,2 %, soit 5,3 pour 100 patients-années) permettant tout à la fois de valider la non-infériorité du traitement (HR : 0,73 ; IC95 % : 0,58-0,92 ; p < 0,001 pour la non-infériorité) que sa supériorité (p < 0,007).

L'effet du traitement a été homogène que les patients aient reçu ou non en parallèle une gliflozine ou de la metformine et quel que soit le DFG initial.

Une analyse exploratoire a suggéré un possible effet-dose du traitement : HR 0,82 (IC95 % : 0,63-1,06) pour la dose de 4 mg et HR 0,65 (IC95 % : 0,50-0,86) pour la dose de 6 mg.

Le critère rénal composite a été réduit de 32 % sous traitement.

Le principal effet indésirable a été une survenue significativement augmentée de troubles digestifs sévères avec un taux de constipations, diarrhées, nausées et vomissements de 1,2 % dans le groupe traité et de 0,4 % dans le groupe sous placebo.

Cette étude confirme que les ag-GLP-1 peuvent améliorer le pronostic CV des patients ayant un DT2, et ce dans un délai relativement court, et démontre que ce bénéfice est obtenu que les patients reçoivent ou non une gliflozine, ce qui

justifie l'association des ar-GLP-1 et des gliflozines dans le DT2.

BIBLIOGRAPHIE

1. <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=0LduWOM-6C36WhoOrckwBT7juMXCTSR-mHL-BVs8GXnbw=>
2. <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=fzN5LATbR1vys-j3nI-sHNk3pyW5gvgrmOn2arQC-jGnc=>
3. https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=KcyZIPfDkZyrLgGDLbv-tYdU_KzYNxK9mj0O6jpT6HbE=
4. McDONAGH TA, METRA M, ADAMO M *et al.* 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2021;42:3599-3726.
5. ANKER SD, BUTLER J, FILIPPATOS G *et al.*; for the EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin and cardiac outcomes in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2021;385:1451-1461.
6. VOORS AA *et al.* Empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: the EMPULSE trial. LBCT AHA 2021 Sunday 14 november.
7. GERSTEIN HC *et al.*; for the AMPLITUDE-O Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with efpeglenatide in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2021;385:896-907.

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.

L'année cardiologique

Quoi de neuf en échographie cardiaque ?

Recommandations ESC/EACTS 2021 sur la prise en charge des valvulopathies [1]

L'échographie cardiaque (transthoracique, transœsophagienne 2D et 3D) joue un rôle essentiel dans le diagnostic, la quantification, l'évaluation du retentissement et la prise en charge des valvulopathies, en association avec l'IRM cardiaque, le scanner cardiaque et les biomarqueurs.

Ces recommandations insistent notamment sur l'importance de la Heart Team, sur une intervention plus précoce chez les patients asymptomatiques à bas risque chirurgical avec un rétrécissement aortique serré, une insuffisance aortique ou mitrale, ou une insuffisance tricuspide (IT).

Parmi les nouveautés de ces recommandations, on note toujours le rôle important de l'échographie cardiaque.

1. Indications de chirurgie dans l'insuffisance aortique importante (fig. 1)

>>> La chirurgie est recommandée chez les patients asymptomatiques avec un diamètre télédiastolique ventriculaire gauche (DTSVG) > 50 mm ou > 25 mm/m² indexé (chez des patients avec petite surface corporelle) (classe I au lieu de classe IIa pour les diamètres ventriculaires gauches) ou fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) ≤ 50 % (classe I).

>>> La chirurgie peut être considérée chez des patients asymptomatiques avec un DTSVG > 20 mm/m² ou une FEVG

≤ 55 % si la chirurgie est à faible risque (classe IIb).

>>> La plastie aortique doit être considérée chez des patients sélectionnés dans des centres expérimentés en cas de haute probabilité de faisabilité (classe IIb).

2. Indications de chirurgie dans la sténose aortique symptomatique ou asymptomatique

>>> L'intervention est recommandée chez les patients symptomatiques avec un rétrécissement aortique serré (gradient moyen > 40 mmHg, vitesse maximale > 4 m/s et surface aortique ≤ 1 cm² ou $\leq 0,6$ cm²/m²) (classe I).

>>> La chirurgie doit être considérée chez les patients asymptomatiques avec un rétrécissement aortique serré et une dysfonction ventriculaire gauche

(nouveau seuil de FEVG < 55 % au lieu de 50 %) sans autre cause (classe IIa).

>>> Une intervention doit être considérée chez les patients asymptomatiques avec une FEVG > 55 % et un test d'effort normal si la procédure est à bas risque et si un des paramètres suivants est présent (classe IIa) :

- rétrécissement aortique très serré (gradient moyen ≥ 60 mmHg ou Vmax > 5 m/s (au lieu de 5,5 m/s) ;
- calcifications aortiques importantes (idéalement évaluées par scanner) et pro-



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

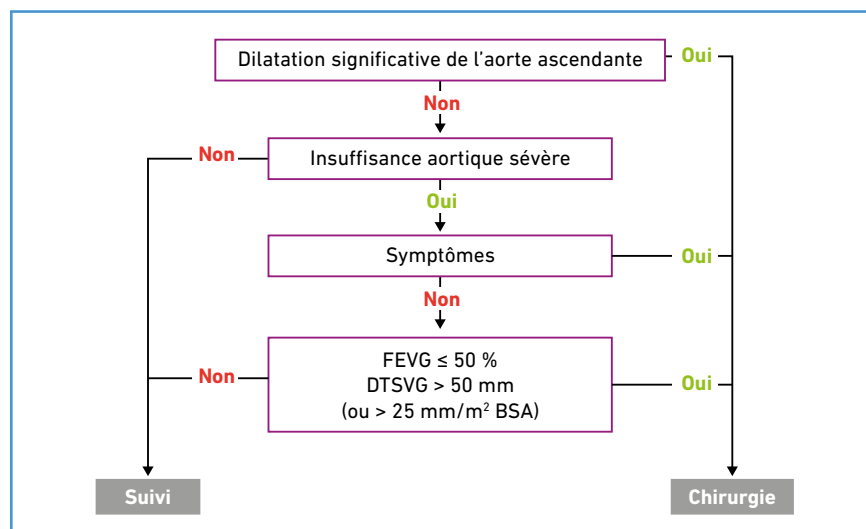


Fig. 1 : Prise en charge des patients avec insuffisance aortique sévère.

gression vitesse maximale $\geq 0,3$ m/s/an ;
 – BNP élevé (> 3 fois la normale) confirmé par des mesures répétées et sans autre explication ;
 – l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) au repos (PAPs > 60 mmHg au repos) a disparu dans ces nouvelles recommandations.

3. Mode d'intervention pour les patients avec rétrécissement aortique serré

>>> La chirurgie est recommandée chez les patients jeunes avec faible risque chirurgical (< 75 ans et STS-PROM/Euroscore II $< 4\%$), ou chez les patients opérables et inaccessibles par voie fémorale (classe IB).

>>> Le TAVI est recommandé chez les patients âgés (≥ 75 ans) ou chez les patients à haut risque chirurgical (STS-PROM/EuroSCORE II $> 8\%$) ou non accessibles à la chirurgie (classe IA).

>>> Dans les recommandations américaines, le choix entre le TAVI et la chirurgie est discuté dès l'âge de 65 ans.

4. Indications d'intervention dans l'insuffisance mitrale primaire importante (fig. 2)

>>> La chirurgie est recommandée chez les patients asymptomatiques avec dysfonction ventriculaire gauche (DTSVG ≥ 40 mm – et non plus 45 mm – et/ou FEVG $\leq 60\%$ [classe I]).

>>> La chirurgie doit être considérée chez des patients asymptomatiques avec FEVG préservée (DTSVG < 40 mm – au lieu de 45 mm – et FEVG $> 60\%$) et fibrillation atriale (FA) secondaire à l'insuffisance mitrale ou hypertension artérielle pulmonaire (PAPs au repos > 50 mmHg) (classe IIa). Disparition du critère de *flail leaflet*.

>>> La plastie mitrale doit être considérée chez des patients asymptomatiques, à faible risque chirurgical, avec FEVG $> 60\%$, DTSVG < 40 mm et dilatation OG significative (volume indexé ≥ 60 mL/m² ou diamètre ≥ 55 mm) si réalisée dans un centre expert avec une haute probabilité de succès de plastie (classe IIa).

5. Indications pour intervention valvulaire mitrale dans l'insuffisance mitrale secondaire importante

>>> Les recommandations apportent une nouvelle définition de l'insuffisance mitrale secondaire basée sur les résultats des études randomisées sur le traitement interventionnel, plus en rapport avec les recommandations américaines :

– surface de l'orifice régurgitant (SOR) ≥ 40 mm² ou ≥ 30 mm² (et non plus 20 mm²) en cas d'orifice elliptique ;
 – volume régurgitant (VR) ≥ 60 mL ou ≥ 45 mL (au lieu de 30 mL) en cas de bas débit.

>>> La chirurgie/intervention est recommandée chez les patients avec insuffisance mitrale (IM) secondaire importante qui restent symptomatiques malgré un traitement médical optimal adapté (incluant la resynchronisation si indiquée) et décidé par une Heart Team (classe I).

>>> La chirurgie/intervention est recommandée chez des patients avec coronaropathie associée ou pathologie cardiaque associée, symptomatiques jugés non chirurgicaux par la Heart Team, après angioplastie coronaire (et/ou TAVI) possible traitement percutané (TEER, *transcatheter edge-to-edge repair*) en cas d'IM sévère persistante (classe IIa).

>>> Un TEER doit être considéré chez des patients symptomatiques sélectionnés, non éligibles pour une chirurgie et avec une chance de réponse au traitement (devenue indication classe IIa, anciennement classe IIb)

6. Indications d'intervention pour l'insuffisance tricuspide primitive

La chirurgie doit être considérée chez les patients asymptomatiques ou peu symptomatiques avec une insuffisance tricuspide primitive isolée importante et une dilatation ventriculaire droite (**disparition du critère de dysfonction VD**) appropriés pour une chirurgie (classe IIa).

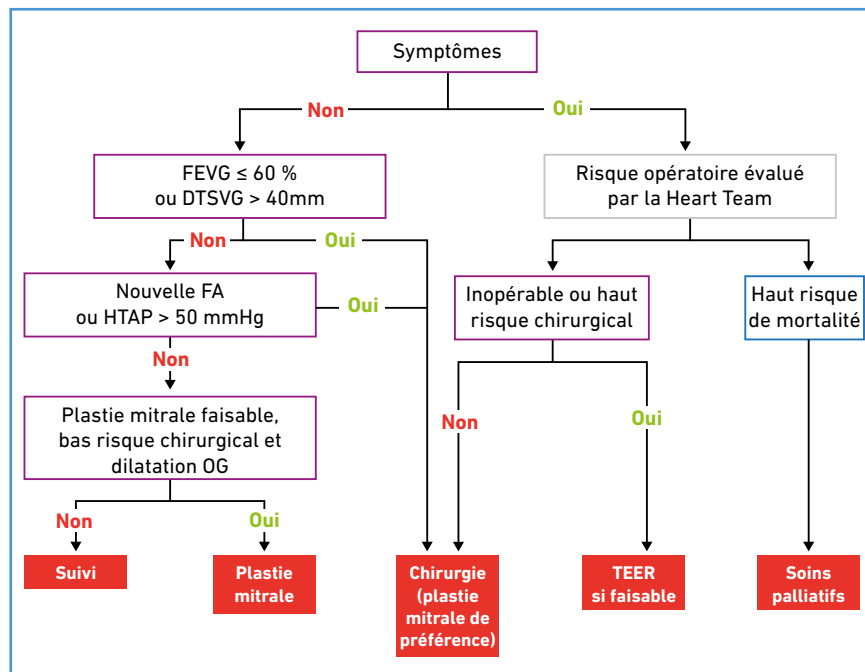


Fig. 2 : Prise en charge des patients avec insuffisance mitrale primaire sévère. TEER: *transcatheter edge-to-edge repair*.

L'année cardiologique

7. Indications d'intervention pour l'insuffisance tricuspide secondaire

>>> La chirurgie doit être considérée chez les patients avec une insuffisance tricuspide sévère (avec ou sans chirurgie antérieure du cœur gauche) qui sont symptomatiques ou avec une dilatation VD, en l'absence de dysfonction VD ou VG sévère et HTAP/maladie vasculaire pulmonaire (classe IIa).

>>> Le traitement percutané d'une insuffisance tricuspide secondaire apparaît dans les recommandations et peut être considéré chez des patients non opérables dans des centres experts du traitement de la valve tricuspide (classe IIb).

Valve tricuspide

La valve tricuspide connaît un regain d'intérêt avec le développement de nouvelles procédures percutanées de correction de la fuite tricuspide.

La quantification de l'insuffisance tricuspide repose sur une méthode multiparamétrique (recommandations de l'American Society of Echocardiography de 2017 [2]). Zhan *et al.* [3] proposent un nouvel algorithme de quantification de l'insuffisance tricuspide en échographie cardiaque transthoracique en comparaison au *gold standard* l'IRM dans une étude monocentrique menée chez 337 patients, 16 avec une IT primitive (prolapsus, endocardite infectieuse, tumeurs carcinoïdes ou post-greffe) et les autres patients avec une IT secondaire avec hypertension pulmonaire.

Les paramètres suivants ont été recueillis en ETT : surface télésystolique (STS) et télédiastolique (STD) de l'OD et du VD, calcul de la fraction de raccourcissement (FAC) du VD, classification du jet (central ou excentré), taille du jet (sauf pour les jets excentrés), *vena contracta*, calcul du ratio surface du jet/SOD, surface de l'orifice régurgitant (SOR), fraction de régurgitation (FR) de l'IT, flux veineux

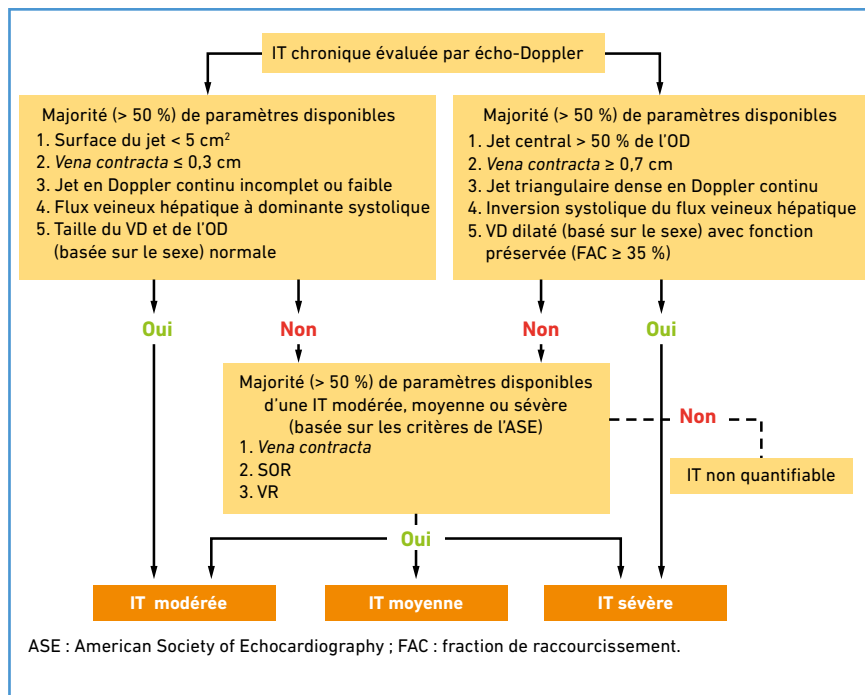


Fig. 3 : Quantification de l'IT selon les recommandations 2017.

hépatique (dominance systolique, équivalence systole-diastole, dominance diastolique ou inversion du flux systolique), diamètre et compliance de la veine cave inférieure.

Ont été mesurés en IRM cardiaque le volume d'éjection systolique (VES) du VD et le volume d'éjection (VE) pulmonaire pour calculer le volume régurgitant de l'IT (différence entre le VES et le VE pulmonaire). Les valeurs seuils de la quantification de l'IT en IRM sont : IT modérée pour un volume régurgité (VR) inférieur à 30 mL, IT moyenne entre 30 et 44 mL et IT sévère quand le VR est supérieur à 45 mL.

La **figure 3** montre la quantification de l'IT se basant sur l'approche recommandée par l'American Society of Echocardiography et la **figure 4** la quantification de l'IT selon une approche hiérarchique en se basant sur l'aspect du flux d'IT, les volumes VD et le flux veineux hépatique.

L'approche multiparamétrique de l'évaluation de la sévérité de l'IT selon les

recommandations ASE 2017 avait une concordance de 65 % avec l'IRM alors que l'approche hiérarchique proposée par les auteurs, avec une meilleure faisabilité, avait une concordance de 68 % ($p = 0,016$) sans manquer de diagnostic d'IT sévère.

L'imagerie multimodalité [4] a aussi un rôle crucial pour la sélection des patients pour la réparation bord à bord percutanée de l'insuffisance tricuspide, pour guider et monitorer la procédure puis évaluer le résultat de la procédure, et enfin pour le suivi (**fig. 5**).

Les points clés de l'évaluation préprocédure sont l'évaluation de la quantification de la fuite, de son(s) mécanisme(s), la quantification de la dysfonction VD et des pressions pulmonaires.

Les critères généraux d'éligibilité sont une IT sévère (*vena contracta* > 7 mm, $SOR \geq 40 \text{ mm}^2$, $RV \geq 45 \text{ mL}$), pas de dysfonction VG sévère ($LVEF \geq 30 \%$), pas de dysfonction VD sévère, pas d'HTAP ($PAPs < 60 \text{ mmHg}$).

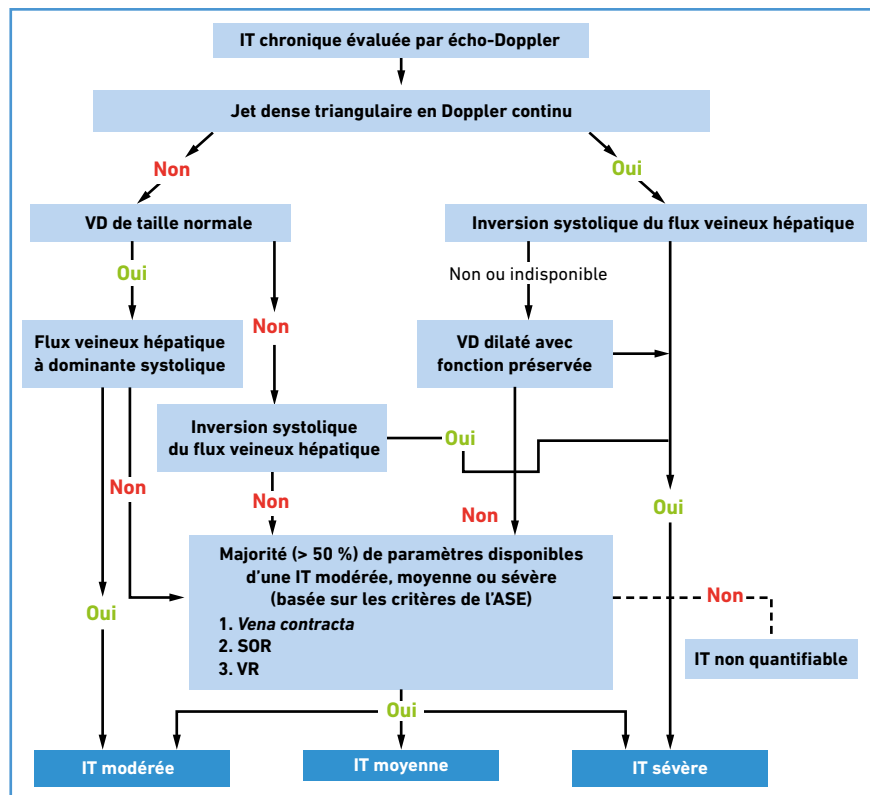


Fig. 4 : Quantification de l'IT selon l'approche hiérarchique des auteurs. D'après [3].

Il existe des critères spécifiques d'éligibilité selon les différentes techniques de correction de la fuite (**tableau I**).

Recommandations EACVI sur l'imagerie cardiovasculaire pour la détection de sources d'embolie [5]

L'ETT/l'ETO avec contraste joue un rôle primordial dans la détection de sources d'embolie. Elle permet de mettre en évidence un thrombus de l'auricule gauche chez des patients en fibrillation auriculaire, des végétations valvulaires ou sur prothèses ainsi que des thromboses. Elle permet aussi le diagnostic d'athérome de l'aorte, la recherche de foramen ovalé perméable, de défaut du septum interatrial et de tumeurs intracardiaques. Le scanner et l'IRM cardiaque permettent de mettre en évidence des tumeurs intracardiaques et des thromboses de prothèses valvulaires. Ces recommandations proposent un algorithme

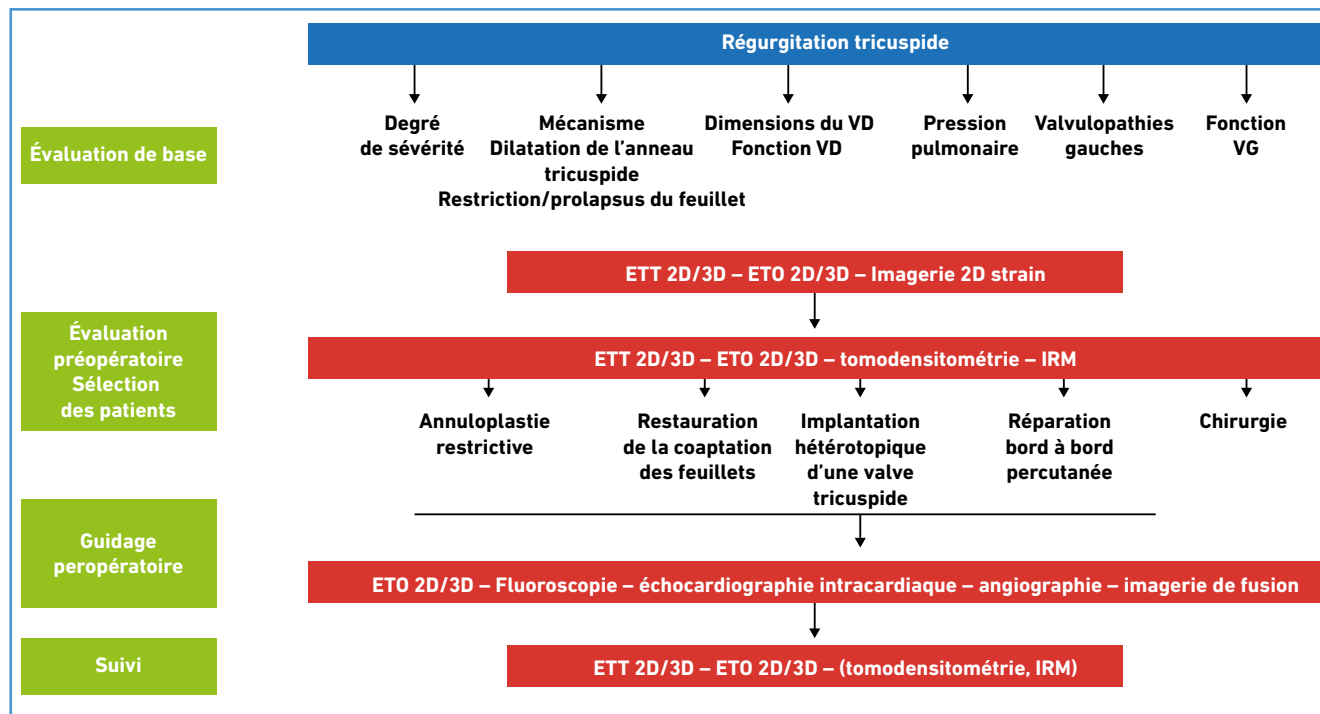


Fig. 5 : Approche multimodalité pour évaluer l'éligibilité et guider la procédure d'intervention percutanée de l'IT.

■ L'année cardiologique

Critères d'éligibilité	Technique	Echocardiographie (ETT/ETO)
Critères d'éligibilité généraux		
	Tous	● Utilisation des vues œsophagiennes et transgastriques (petit axe et grand axe) ● IT sévère (<i>vena contracta</i> ≥ 7 mm, SOR ≥ 40 mm², VR ≥ 45 mL) ● Pas de dysfonction VG sévère (FEVG ≥ 30 %) ● Pas de dysfonction VD sévère ● Pas d'HTAP sévère (PAPs < 60 mmHg)
Critères d'éligibilité spécifiques, vues et mesures		
	Réparation bord à bord	● Utilisation des vues œsophagiennes et transgastriques (petit axe et grand axe) ● IT secondaire avec feuillets normaux ou IT primaire avec prolapsus valvulaire ● Profondeur de coaptation < 10 mm ● Gap coaptation $< 7,2$ mm (idéalement $< 4,0$ mm) ● Longueur des feuillets > 10 mm ● Localisation du jet principal (central ou antéro-septal) ● Pas de sonde de stimulateur cardiaque ou pas d'interaction entre les sondes du stimulateur cardiaque et les feuillets de la valve tricuspide

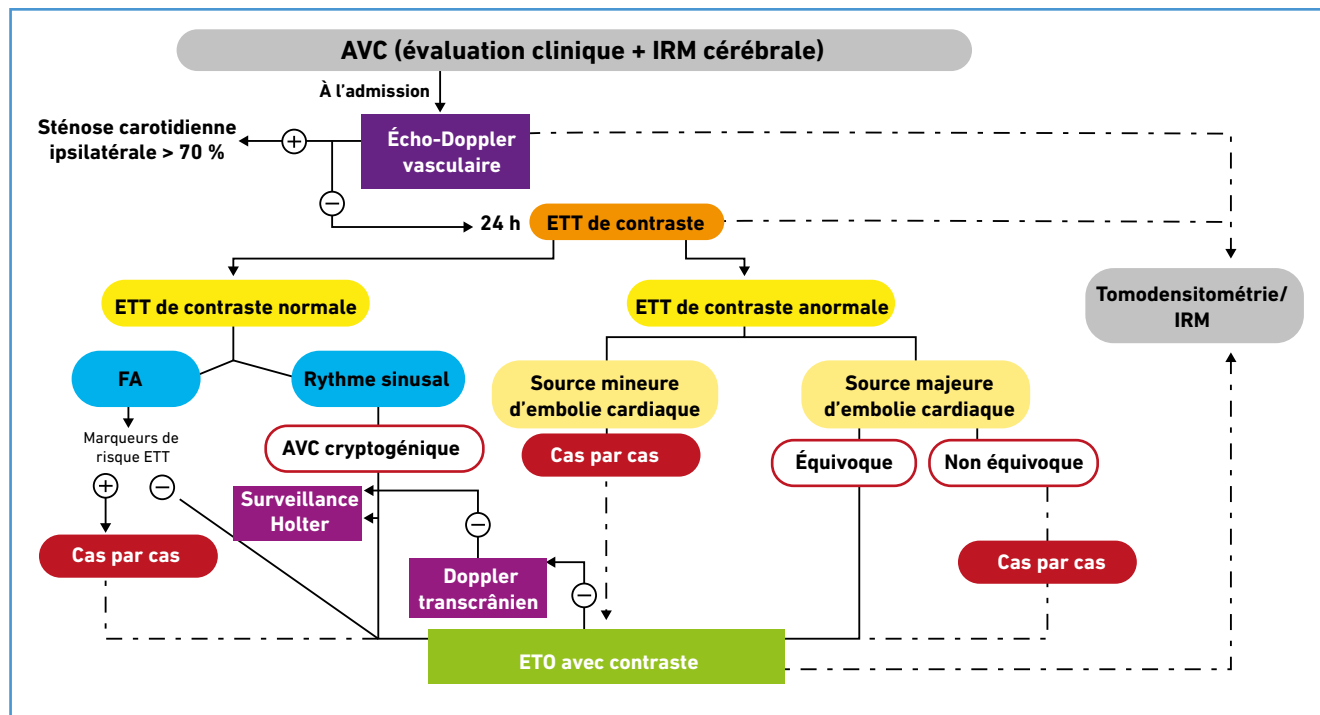
Tableau I: Imagerie multimodale préopératoire dans les interventions de la valve tricuspide.

Fig. 6 : Algorithme diagnostique pour le bilan d'AVC.

diagnostique des sources cardiaques d'embolie (**fig. 6**) avec au premier plan l'utilisation de l'échographie cardiaque. Sont détaillés dans ces recommandations les différents examens et toutes les pathologies qui sont sources d'embolie.

Recommandations pour l'utilisation des examens cardiaques

Une échographie transthoracique (ETT) doit être systématiquement réalisée avant l'échographie

transœsophagienne (ETO) dans l'évaluation des sources cardiaques d'embolie.

Le contraste ETT doit être systématiquement réalisé au repos et après manœuvres de Valsalva.

L'ETT avec contraste est la modalité initiale d'imagerie de choix dans l'évaluation de sources cardiaques et aortiques d'embolie.

L'ETO avec contraste doit être réalisée chez des patients sélectionnés pour l'évaluation de sources cardiaques d'embolie s'il n'y a pas de cause identifiée en ETT.

L'ETO avec contraste doit être réalisée selon le contexte clinique mais les indications émergentes sont limitées (fièvre, prothèse).

L'ETO avec contraste doit être réalisée rapidement (idéalement dans les 48 heures) après un AVC ischémique, une embolie périphérique ou un antécédent de remplacement valvulaire (percutané ou chirurgical).

L'ETO avec contraste n'est pas indiquée chez des patients ayant un AVC dont la cause a été précédemment identifiée.

Un protocole scanner complet comprenant un scanner intracrânien, des artères cervicales, de l'arche aortique, des cavités cardiaques et des artères coronaires peut être proposé dans des centres expérimentés comme une modalité alternative initiale dans l'évaluation des sources cardiaque et aortique d'embolie.

Un scanner peut être proposé chez des patients avec AVC cryptogénique avec une évaluation cardiaque non diagnostique incluant l'ETO avec contraste.

BIBLIOGRAPHIE

1. VAHANIAN A, BEYERSDORF, PRAZ F *et al.* 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*, 2021;ehab395.
2. ZOGHBI WA, ADAMS D, BONOW RO *et al.* Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: a report from the American

Society of Echocardiography developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr*, 2017;30:303-371.

3. ZHAN Y, SENAPATI A, VEJPONGSA P *et al.* Comparison of Echocardiographic Assessment of Tricuspid Regurgitation Against Cardiovascular Magnetic Resonance. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020;13:1461-1471.
4. AGRICOLA E, ASMARATS L, MAISANO F *et al.* Imaging for Tricuspid Valve Repair and Replacement. *J Am Coll Cardiol Img*, 2021;14:61-111.
5. COHEN A, DONAL E, DELGADO V *et al.* EACVI recommendations on cardiovascular imaging for the detection of embolic sources: endorsed by the Canadian Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovas Imaging*, 2021;22:e24-e57.

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

réalités

CARDIOLOGIQUES

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

Médecin: ☐ 1 an: 60 € ☐ 2 ans: 95 €

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

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

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

Bulletin d'abonnement

Nom:

Prénom:

Adresse:

Ville/Code postal:

E-mail:

Règlement

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

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

Date d'expiration: Cryptogramme:

Signature:



L'année cardiologique

Quoi de neuf en imagerie cardiovasculaire ?



T. PEZEL¹, J. GAROT²

¹Département d'imagerie cardiovasculaire, Johns Hopkins Hospital, Baltimore (États-Unis).

²Institut Cardiovasculaire Paris Sud, MASSY.

L'imagerie cardiovasculaire multimodale concentre aujourd'hui l'essentiel des innovations en cardiologie. Au-delà de l'échocardiographie, toujours en développement, l'IRM et le scanner cardiaque deviennent année après année de plus en plus présents, jouant un rôle crucial dans notre pratique quotidienne.

Cette innovation constante et le dynamisme des différentes équipes internationales sur le sujet expliquent sans doute en partie le fait que l'imagerie cardiovasculaire multimodale demeure, cette année encore, la surspécialité la plus plébiscitée par nos jeunes collègues en France, devant la cardiologie interventionnelle ou la rythmologie, d'après un sondage réalisé par le Collège des cardiologues en formation (CCF, le groupe des jeunes de la Société Française de Cardiologie).

L'objectif de cet article est de présenter les nouveautés du domaine en insistant sur les innovations actuelles et futures pour notre pratique.

IRM cardiaque

1. Nouvelles données dans l'IRM cardiaque de stress

L'IRM cardiaque de stress dans sa forme actuelle permet la détection d'une maladie coronaire obstructive après l'injection d'un agent vasodilatateur (adénosine, dipyridamole ou régadénoson), ou plus rarement de dobutamine. Très récemment, l'équipe canadienne du Pr Matthias Friedrich a proposé une nou-

velle méthode de stress ne nécessitant pas l'injection d'un agent dédié [1]. En effet, cette équipe vient de montrer des performances diagnostiques similaires à travers un nouveau protocole de stress reposant sur des manœuvres d'hyperventilation du patient lors de son examen. Ainsi, dans cette étude, l'analyse de 122 patients suspectés de maladie coronaire a permis de mettre en évidence pour ce nouveau protocole une sensibilité de 81 % et une spécificité de 86 %, en utilisant à la fois une analyse visuelle de la présence d'un défaut de perfusion et l'analyse du *strain* myocardique au stress [1]. Ce protocole n'est bien sûr pas applicable à tous les patients et nécessite d'être validé à plus grande échelle, mais il ouvre brillamment la voie à de nouvelles méthodes de stress plus faciles encore pour le patient.

Un obstacle fréquemment évoqué pour la réalisation de l'IRM concerne la présence d'un pacemaker. Comme vous le savez, de nombreuses données ont déjà montré que la réalisation d'une IRM chez un patient porteur d'un pacemaker IRM-compatible ne présentait aucun risque pour le patient, à condition que le pacemaker soit évalué en amont de l'examen par un rythmologue [2]. L'autre difficulté liée à la présence d'un pacemaker est qu'il peut entraîner certains artefacts métalliques sur les images [3], et il n'y avait jusqu'alors que très peu de données sur l'impact de ces artefacts en termes de performances diagnostiques et pronostiques. Dans une étude française récente regroupant 224 patients adressés pour une IRM de stress avec un pacemaker IRM-compatible, la performance diagnostique de l'IRM de stress est restée

excellente dans la quasi-totalité des cas avec une qualité d'image jugée bonne à excellente dans 84,1 % des segments du ventricule gauche et une confiance dans le diagnostic final dans 95 % des cas [4].

Au-delà de la performance diagnostique, cette étude nous rassure également quant à la valeur pronostique de l'IRM de stress chez les patients porteurs de pacemaker avec une excellente prédiction de la survenue des événements cardiovasculaires sévères chez les patients présentant une ischémie, similaire aux résultats déjà décrits dans la population générale, après un suivi médian de 7 ans (**fig. 1**) [4].

L'une des pathologies qui retient le plus l'attention de l'ensemble du monde cardiologique ces dernières années est sans conteste l'insuffisance à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) préservée (HFpEF). En effet, jusqu'aux résultats positifs de l'étude EMPEROR-Preserved sur les inhibiteurs des SGLT2 [5], présentés à l'ESC cette année, aucun traitement n'existait pour cette pathologie [6]. L'une des explications fréquemment avancées est la **grande hétérogénéité de cette population** mêlant troubles de la fonction diastolique, anomalies du remodelage ventriculaire, présence d'une fibrose interstitielle diffuse, anomalies de la microcirculation coronaire, voire

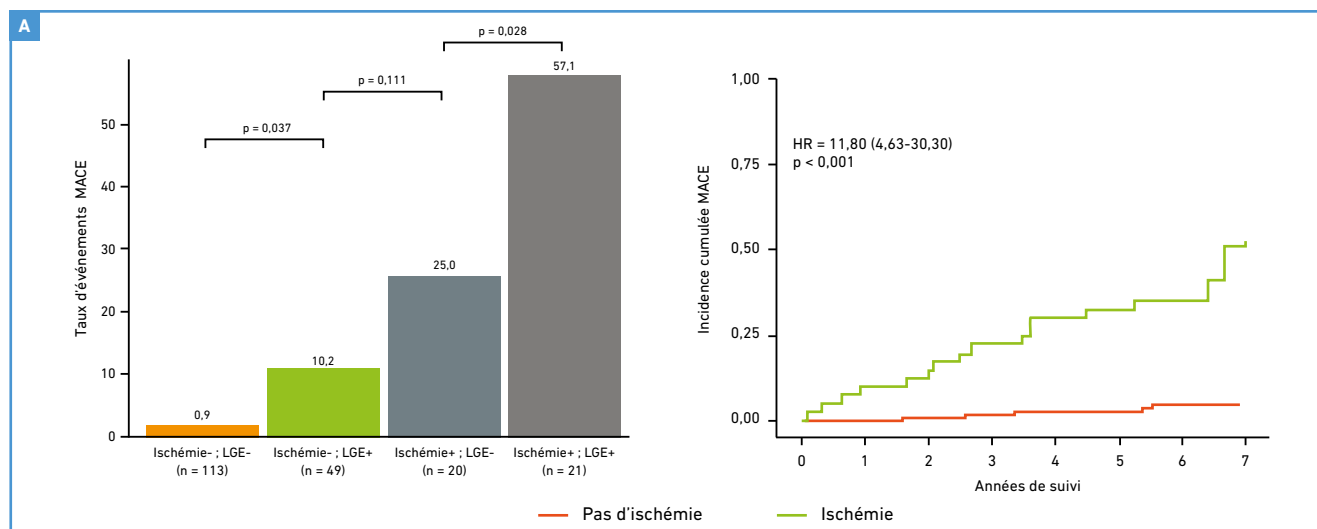


Fig. 1 : Valeur pronostique de l'IRM de stress chez les patients porteurs de pacemaker (d'après [4]). LGE: late gadolinium enhancement; MACE: major adverse cardiovascular events. **A :** Fréquence cumulée des MACE à 7 ans. **B :** Courbe de Kaplan-Meier de survie des MACE stratifiés en fonction de la présence d'une ischémie inducible.

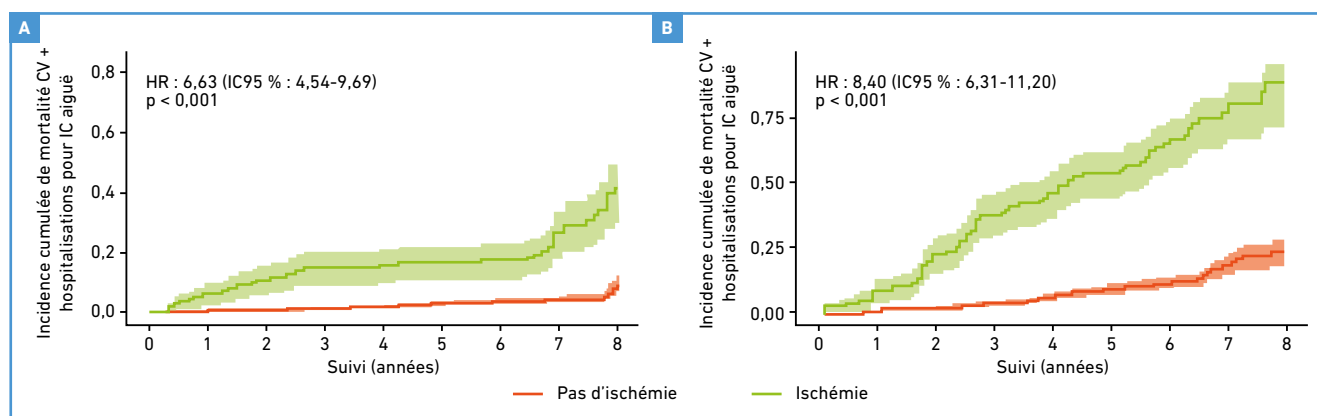


Fig. 2 : Valeur pronostique de l'ischémie myocardique chez des patients insuffisants cardiaques à FEVG préservée pour prédire les événements cardiovasculaires (**A :** MACE: mortalité cardiovasculaire ou infarctus du myocarde) et les événements d'insuffisance cardiaque; **B :** mortalité cardiovasculaire ou réhospitalisation pour insuffisance cardiaque) (d'après [8]).

même une composante ischémique possible évoquée par certains auteurs [6, 7].

Afin d'adresser cette question, une autre étude française publiée cette année a utilisé l'IRM cardiaque de stress pour investiguer cette hypothèse physiopathologique de l'implication d'une composante ischémique chez les patients insuffisants cardiaques à FEVG préservée [8]. En effet, 1 203 patients avec antécédent d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque à FEVG préservée, sans maladie coronaire connue, ont été évalués par IRM cardiaque de stress, puis suivis pendant

une durée médiane de 6,9 années. Dans cette étude monocentrique française, les patients qui présentaient une ischémie inducible avaient un risque plus élevé de réaliser des événements coronaires, mais également des réhospitalisations pour insuffisance cardiaque (**fig. 2**) [8]. Cette étude montre l'importance de continuer à dépister la maladie coronaire chez nos patients insuffisants cardiaques à FEVG préservée, mais elle fournit également des pistes intéressantes quant à l'importance de la composante ischémique pour expliquer certaines décompensations cardiaques à FEVG préservée.

2. Intérêt du T2-mapping pour détecter la présence d'un shunt gauche-droit en routine clinique

Nous souhaitons absolument rapporter ici ce magnifique travail proposé récemment par l'équipe du Pr. Emrich de l'Université de Caroline du Sud qui montre, pour la première fois, un possible intérêt de l'utilisation du T2-mapping (cartographie T2) en IRM cardiaque pour détecter les *shunts* gauche-droit comme, par exemple, une communication interauriculaire [9]. En effet, pour comprendre ce résultat, il faut tout d'abord savoir que

L'année cardiologique

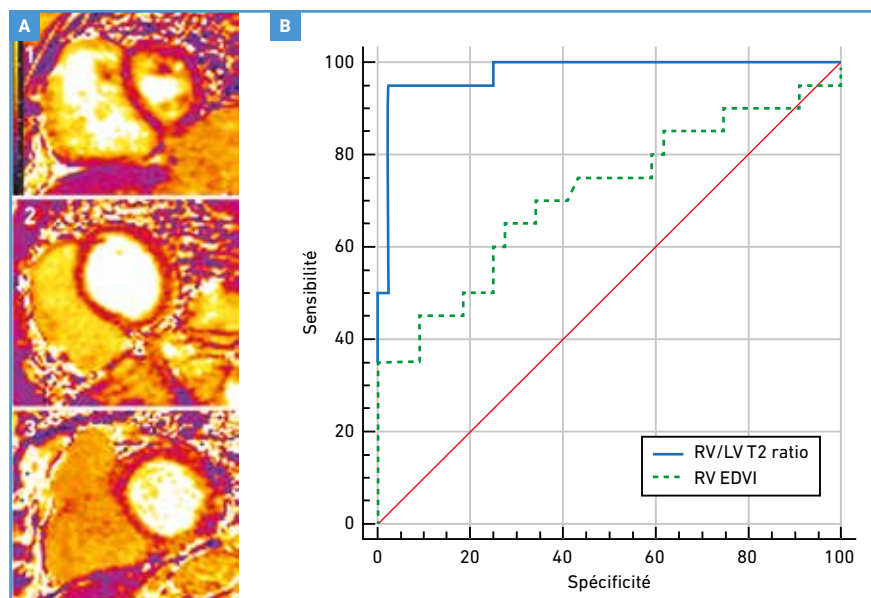


Fig. 3 : Utilisation du T2-mapping pour détecter la présence d'un *shunt* gauche-droit (d'après [9]). **A :** exemples de T2-mapping chez différents patients : (1) volontaire sain : avec une valeur de T2-mapping du pool sanguin du VD proche de celui du VG ; (2) patient avec dysfonction VD sans *shunt* gauche-droit : avec une valeur de T2-mapping du pool sanguin du VD plus basse ; (3) patient avec *shunt* gauche-droit : avec une valeur de T2-mapping du pool sanguin du VD effondrée avec une baisse du rapport "T2-mapping pool sanguin VD/T2-mapping pool sanguin VG". **B :** courbes ROC permettant de comparer la performance diagnostique du rapport "T2-mapping pool sanguin VD/T2-mapping pool sanguin VG" par rapport à la dilatation du VD pour le diagnostic de *shunt* gauche-droit (diagnostic de référence par mesure du QP/QS).

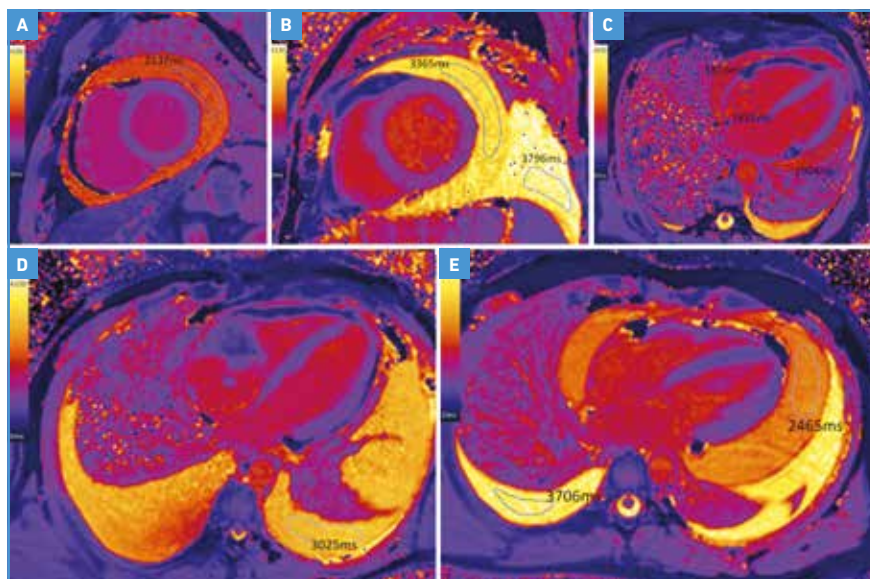


Fig. 4 : Utilisation du T1-mapping pour différencier de façon non invasive les épanchements exsudatifs des épanchements transsudatifs (d'après [10]). Exemples de T1-mapping de patients présentant des épanchements de différentes étiologies. **A :** exsudat péricardique chez un patient présentant une péricardite aiguë. **B :** transsudat péricardique et pleural sur insuffisance cardiaque à FEVg réduite. **C :** hémopéricarde suite à une biopsie endomyocardique compliquée où les valeurs T1 mesurées du sang intracardiaque et du liquide péricardique étaient similaires. **D :** exsudat pleural chez un patient présentant un angiosarcome envahissant l'OD avec infiltration péricardique. **E :** épanchement péricardique exsudatif (2465 ms) et pleural transsudatif (3706 ms) chez un patient atteint d'un lymphome lymphoblastique aigu correspondant à des taux de protéines du fluide de 38 g/L et 26 g/L, respectivement.

l'imagerie pondérée T2 est très sensible à l'oxygénation du sang et peut donc être capable de détecter les différences d'oxygénation entre le sang dans le ventricule gauche normalement riche en oxygène et le sang dans le ventricule droit normalement pauvre en oxygène. Ainsi, la méthode consiste à mesurer la valeur de T2-mapping au milieu du pool sanguin du ventriculaire gauche, puis du pool sanguin au milieu du ventricule droit. On calcule alors le rapport suivant : "T2-mapping pool sanguin VD/T2-mapping pool sanguin VG" (**fig. 3**). En cas de présence d'un *shunt* gauche-droit, il y a un mélange du sang riche en oxygène issu du cœur gauche et du sang pauvre en oxygène issu du cœur droit conduisant donc à une diminution du rapport du T2 mesuré au niveau du ventricule droit sur le T2 mesuré au niveau du ventricule gauche.

La valeur intéressante à retenir pour notre pratique est qu'un rapport "T2-mapping pool sanguin VD/T2-mapping pool sanguin VG" > 0,78 avait une valeur prédictive négative de 100 % permettant d'éliminer la présence d'un *shunt* gauche-droit [9]. Ces résultats doivent bien sûr être vérifiés sur de plus grosses cohortes, mais cela souligne l'incroyable potentiel de l'utilisation du T2-mapping en routine clinique, au-delà de la simple caractérisation myocardique.

3. L'IRM capable de distinguer un transsudat d'un exsudat à l'aide du T1-mapping!

Le T1-mapping (cartographie T1) est devenu un outil indispensable de caractérisation tissulaire du myocarde permettant d'établir un diagnostic de certaines cardiomyopathies comme la maladie de Fabry-Anderson, mais également de quantifier le degré de fibrose interstitielle diffuse. Mais c'est sur une autre dimension que l'équipe du Pr Charlotte Manisty nous propose d'utiliser le T1-mapping : différencier les épanchements exsudatifs des épanchements transsudatifs ! [10] Dans cette

étude récente évaluant 86 patients avec épanchements péricardiques et/ou pleuraux, explorés à l'aide d'une analyse biochimique sur ponction de l'épanchement, les valeurs de T1-mapping d'un épanchement exsudatif étaient significativement plus faibles que celles des épanchements transsudatifs (**fig. 4**). Ces résultats étaient similaires pour les épanchements pleuraux et péricardiques. Il est intéressant de souligner que, comparée aux résultats biochimiques à partir d'une ponction, l'utilisation du T1-mapping permettait de distinguer les transsudats des exsudats avec une sensibilité de 95 % et une spécificité de 81 % [10].

Cette étude extrêmement bien pensée met là encore l'accent sur l'incroyable impact de l'IRM cardiaque dans notre routine, à travers son pouvoir de caractérisation tissulaire.

4. Développement d'un nouvel index de couplage auriculo-ventriculaire gauche : le LACI

De nombreuses études ont montré la valeur pronostique à long terme de multiples paramètres fonctionnels évaluant séparément le ventricule gauche (volumes VG, FEVG, *strain* du VG...) et l'oreillette gauche (volumes de l'oreillette gauche, *strain* de l'OG...). Cependant, ventricule gauche et oreillette gauche sont étroitement liés dans leur fonctionnement, véritable couple connecté sur le plan hémodynamique de façon préférentielle en fin de diastole. C'est à partir de ce rationnel que l'équipe du Pr Joao Lima, au sein du Johns Hopkins Hospital à Baltimore, a proposé cette année le premier index de couplage auriculo-ventriculaire gauche évalué en IRM cardiaque ! La définition de ce nouvel index est très simple, car il s'agit du "volume télédiastolique de l'oreillette gauche divisé par le volume télédiastolique du ventricule gauche" (**fig. 5**) [11].

Plusieurs études publiées cette année ont évalué la valeur pronostique de ce nouvel

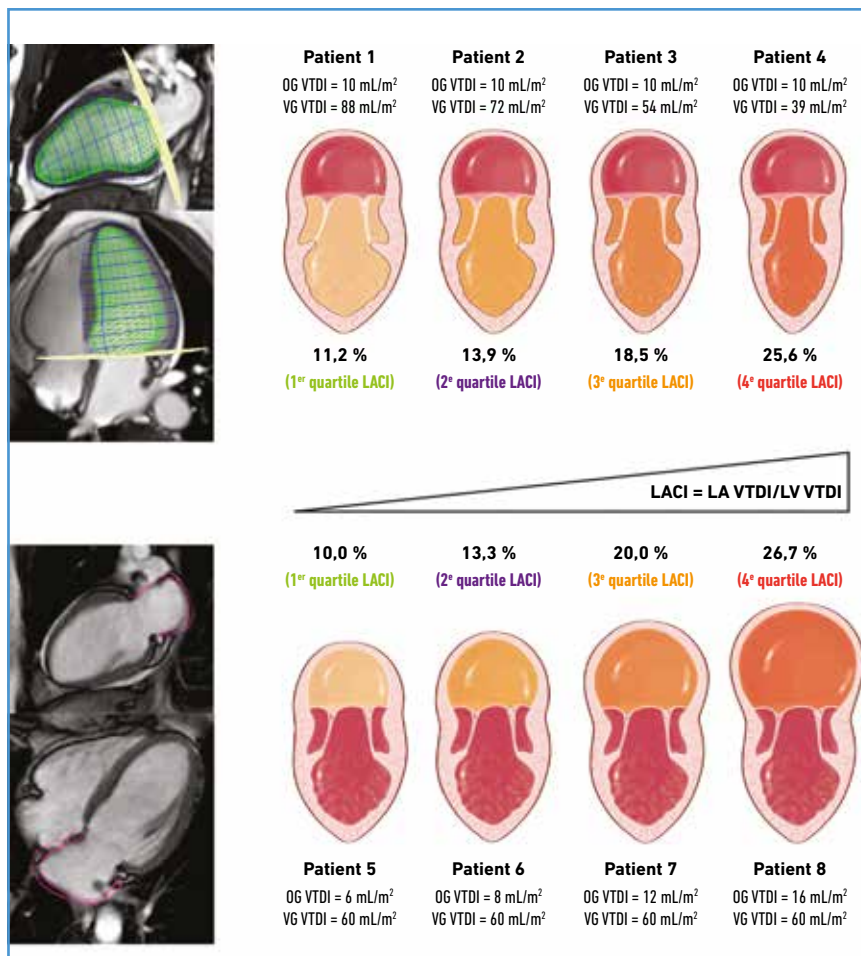


Fig. 5 : Nouvel index de couplage auriculo-ventriculaire gauche (LACI) (d'après [11]). Index défini par le rapport du "volume télédiastolique de l'oreillette gauche divisé par le volume télédiastolique du ventricule gauche" permettant de détecter simultanément des anomalies du VG et de l'OG.

index au sein de la cohorte américaine MESA, constituée de 6 814 individus indemnes de maladie cardiovasculaire à l'inclusion, avec un suivi clinique médian de plus de 16 ans [11-13]. Ainsi, la valeur pronostique du LACI (*Left Atrioventricular Coupling Index*) était supérieure à n'importe quel autre index évaluant le ventriculaire gauche ou l'oreillette gauche séparément pour la prédiction des événements cardiovasculaires au sein de cette population en prévention primaire. Plus qu'un énième index d'imagerie cardiaque, le LACI est un véritable signal plaidant pour l'évaluation simultanée du couplage auriculo-ventriculaire gauche dans notre pratique quotidienne.

■ Scanner cardiaque

1. Évaluation de la graisse péri coronaire en scanner : nouveau marqueur du risque cardiovasculaire

Plusieurs études récentes ont montré que le degré d'atténuation de la graisse péri coronaire mesurée à l'aide d'un coroscanner constituait une nouvelle mesure fiable de l'inflammation péri coronaire et du risque cardiovasculaire [14]. Les premières études utilisaient un coroscanner injecté, facilitant l'identification de la lumière coronaire et de la graisse péri coronaire. Dans une étude très récente publiée cette année, l'évaluation de 119 patients avec acquisition injectée et

L'année cardiologique

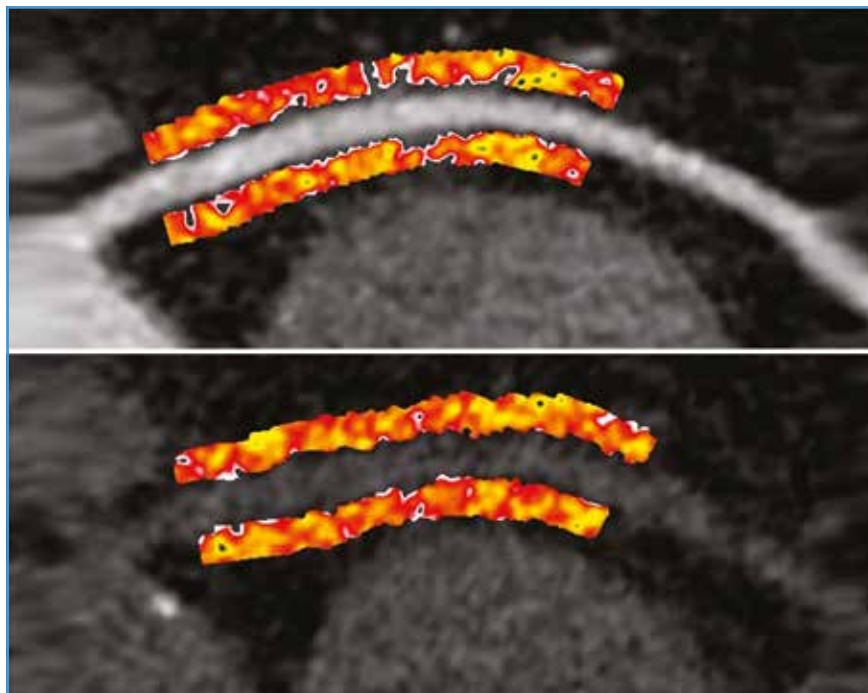


Fig. 6 : Quantification de la graisse péri coronaire à partir d'un scanner cardiaque avec (en haut) et sans injection de produit de contraste (en bas) (d'après [15]).

non injectée a montré que l'évaluation de la graisse péri coronaire pouvait également être mesurée de manière fiable et robuste, à partir d'images scanner non injectées (**fig. 6**) [15]. Ces résultats récents et nombreux, issus de différentes équipes internationales, montrent que la coronaire n'est pas le seul élément donnant une information importante au scanner mais que la région qui entoure la coronaire est également importante à évaluer. Ainsi, au-delà d'autres biomarqueurs de l'inflammation déjà utilisés en routine comme la CRP ultrasensible, cette analyse de la graisse péri coronaire disponible sur toutes les acquisitions de scanner cardiaque, avec ou sans injection, s'avère très intéressante.

2. Nouvelles données dans le scanner pré-TAVI des patients avec bicuspidie aortique

Tout patient chez lequel un TAVI doit être réalisé doit avoir un scanner pré-TAVI dédié permettant l'évaluation de la faisabilité du geste ainsi que le choix

de la prothèse. L'une des entités les plus importantes à mesurer lors de la réalisation du scanner pré-TAVI sont incontestablement celles réalisées au niveau de l'anneau aortique, afin de choisir la taille optimale de la prothèse à mettre en place. En effet, une prothèse trop petite ou trop grande exposerait aux principales complications du TAVI. Chez un patient avec une valve aortique tricuspide, les données de la littérature sont plutôt claires et c'est la mesure de l'anneau aortique qui

permet de choisir la taille optimale de la prothèse. Cependant, chez le patient avec bicuspidie aortique, il est fréquent d'ajouter la mesure de l'anneau supra-aortique afin de s'assurer de la bonne taille de la prothèse choisie.

Dans une étude récemment publiée, l'équipe du Pr Leipsic de l'Université de Vancouver a étudié 44 patients adressés pour un TAVI avec une bicuspidie aortique [16]. Les auteurs ont mesuré à la fois l'anneau aortique et l'anneau supra-valvulaire aortique, correspondant à la surface située au niveau de la mesure de la distance inter-commissurale (**fig. 7**). Cette étude rapporte que la mesure de la surface supra-annulaire était significativement moins reproductible que la surface de l'anneau aortique. De plus, il n'y avait pas de différence dans les taux de complications procédurales chez les patients chez lesquels le dimensionnement supra-annulaire aurait modifié la taille du dispositif utilisé. Ces résultats ne suggèrent donc aucun rôle pour le dimensionnement supra-annulaire chez les patients avec bicuspidie aortique dans la pratique clinique actuelle. Bien évidemment, ces résultats intéressants devront être confirmés sur d'autres séries de patients.

3. Évaluation du strain du ventricule gauche maintenant disponible à partir d'un scanner cardiaque

Le *strain* longitudinal global du ventricule gauche est devenu un outil dia-

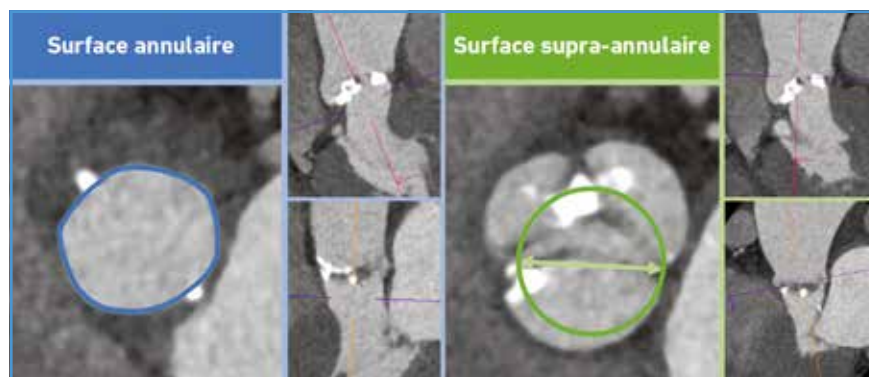


Fig. 7 : Mesure de la surface annulaire et de la surface supra-annulaire sur un scanner pré-TAVI d'un patient avec bicuspidie aortique (d'après [16]).

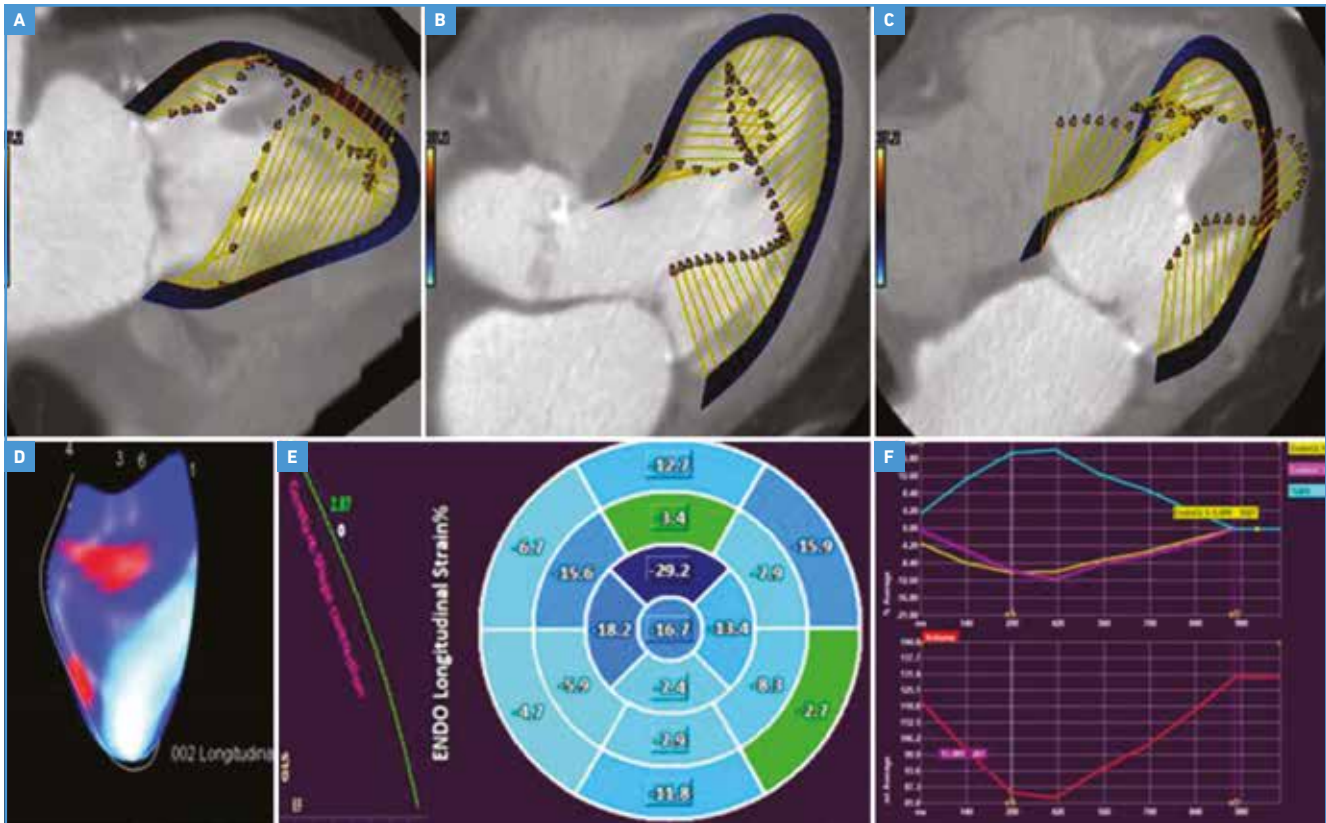


Fig. 8 : Mesure du *strain* ventriculaire gauche par *feature tracking* à partir d'un examen de scanner cardiaque standard (d'après [17]).

gnostique et pronostique intéressant dans certaines situations cliniques du quotidien comme, par exemple, dans le bilan de cardiomyopathie hypertrophique ou dans un contexte de cardiotoxicité des chimiothérapies. Son évaluation, longtemps réalisée à partir d'échocardiographie ou d'IRM cardiaque, est aujourd'hui disponible en post-traitement à partir d'acquisitions de coroscaner par *feature tracking* (**fig. 8**) [17].

La grande force du scanner est de présenter la meilleure résolution spatiale possible en imagerie mais avec en général une résolution temporelle limitée. C'est ce qui a longtemps expliqué l'absence de développement de cette technique sur le scanner. Cependant, les scanners de dernière génération (équivalent de 320 barrettes) ont permis d'augmenter de façon spectaculaire la résolution temporelle avec l'acqui-

sition de l'ensemble du volume cardiaque sur un seul battement ! Ainsi, des études récentes ont montré la bonne faisabilité et la performance diagnostique de la réalisation du *strain* longitudinal global du VG à l'aide d'images de coroscaner [17].

Rappelons malgré tout que le scanner est irradiant (même si les doses ont drastiquement diminué), comparé à l'échographie et à l'IRM cardiaque qui ne le sont pas du tout. Connaissant le développement des algorithmes d'intelligence artificielle complètement automatiques, le coroscaner de demain, au-delà de fournir l'évaluation de la présence d'une maladie coronaire obstructive et de la charge adénomateuse du patient, apportera également une mesure précise de la fonction myocardique globale à travers une valeur de *strain*, marqueur pronostique fort et précoce du risque d'événements cardiovasculaires.

Conclusion

Quel bonheur ! Nous sommes en train de vivre une période de progrès absolument sans précédent dans le monde de l'imagerie cardiovasculaire multimodale. IRM et scanner cardiaques deviennent des outils indispensables au quotidien pour la prise en charge des patients avec une évaluation non invasive de plus en plus performante. À l'instar des études mentionnées montrant l'utilisation du T1-mapping pour distinguer des épanchements transsudatifs d'épanchements exsudatifs, ou encore du degré d'atténuation de la graisse péri-coronaire comme biomarqueur du risque cardiovasculaire du patient, l'imagerie cardiovasculaire multimodale nous permet une caractérisation du patient toujours plus précise, tout en diminuant la nécessité d'explorations invasives.

Alors oui, l'accès à l'IRM cardiaque reste encore trop limité aujourd'hui à l'échelle

L'année cardiologique

nationale. Mais incités année après année par de plus en plus d'*evidence-based medicine*, les pouvoirs publics finiront progressivement par faciliter le développement de ces techniques devenues absolument indispensables à la prise en charge de nos patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. OCHS MM, KAJZAR I, SALATZKI J *et al.* Hyperventilation/Breath-Hold Maneuver to Detect Myocardial Ischemia by Strain-Encoded CMR: Diagnostic Accuracy of a Needle-Free Stress Protocol. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2021;S1936-878X(21)00204-7.
2. NAZARIAN S, HANSFORD R, RAHSEPAR AA *et al.* Safety of Magnetic Resonance Imaging in Patients with Cardiac Devices. *N Engl J Med*, 2017;377:2555-2564.
3. SHINBANE JS, COLLETTI PM, SHELLOCK FG. MR imaging in patients with pace-makers and other devices: engineering the future. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2012;5:332-333.
4. PEZEL T, LACOTTE J, TOUPIN S *et al.* Diagnostic Accuracy of Stress Perfusion CMR for Risk Stratification in Patients With MR-Conditional Pacemakers. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2021;S1936-878X(21)00504-0.
5. ANKER SD, BUTLER J, FILIPPATOS G *et al.* Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*, 2021. Online ahead of print.
6. McDONAGH TA, METRA M, ADAMO M *et al.* 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2021;ehab368.
7. PEZEL T, VIALLOM M, CROISILLE P *et al.* Imaging Interstitial Fibrosis, Left Ventricular Remodeling, and Function in Stage A and B Heart Failure. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2021;14:1038-1052.
8. PEZEL T, HOVASSE T, SANGUINETI F *et al.* Long-Term Prognostic Value of Stress CMR in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2021;S1936-878X(21)00270-9.
9. EMRICH T, BORDONARO V, SCHOEPEF UJ *et al.* Right/Left Ventricular Blood Pool T2 Ratio as an Innovative Cardiac MRI Screening Tool for the Identification of Left-to-Right Shunts in Patients With Right Ventricular Disease. *J Magn Reson Imaging*, 2021. Online ahead of print.
10. ROSMINI S, SERAPHIM A, KNOTT K *et al.* Non-invasive characterization of pleural and pericardial effusions using T1 mapping by magnetic resonance imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021;jeab128. Online ahead of print.
11. PEZEL T, VENKATESH BA, DE VASCONCELLOS HD *et al.* Left Atrioventricular Coupling Index as a Prognostic Marker of Cardiovascular Events: The MESA Study. Hypertension 2021; HYPERTENSIONAHA12117339.
12. PEZEL T, AMBALE VENKATESH B, KATO Y *et al.* Left Atrioventricular Coupling Index to Predict Incident Heart Failure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Front Cardiovasc Med*, 2021;in press.
13. PEZEL T, AMBALE VENKATESH B, QUINAGLIA T *et al.* Change in Left Atrioventricular Coupling Index on Cardiac MRI to Predict Incident Atrial Fibrillation: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2021;22:jeab090.080.
14. HOSHINO M, ZHANG J, SUGIYAMA T *et al.* Prognostic value of pericoronary inflammation and unsupervised machine-learning-defined phenotypic clustering of CT angiographic findings. *Int J Cardiol*, 2021;333:226-232.
15. ALMEIDA S, PELTER M, SHAIKH K *et al.* Feasibility of measuring pericoronary fat from precontrast scans: Effect of iodinated contrast on pericoronary fat attenuation. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2020;14:490-494.
16. WEIR-McCALL JR, ATTINGER-TOLLER A, BLANKE P *et al.* Annular versus supra-annular sizing for transcatheter aortic valve replacement in bicuspid aortic valve disease. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2020;14:407-413.
17. GEGENAVA T, BIJL P VAN DER, HIRASAWA K *et al.* Feature tracking computed tomography-derived left ventricular global longitudinal strain in patients with aortic stenosis: a comparative analysis with echocardiographic measurements. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2020;14:240-245.

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

réalités CARDIOLOGIQUES

ACCUEIL | DOSSIERS | ARTICLES | ANNÉE CARDIOLOGIQUE | FORMATION | RECOMMANDATIONS | REVUE DE PRESSE | ANALYSE ARTICLE

réalités
n° 366
EXPRESSO

ABONNEZ-VOUS
et recevez la revue
chez vous

FEUILLETER LA REVUE >

L'apport des gliflozines à la médecine

Par F. DUBART

DOSSIER : LES GLIFLOZINES : TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

REVUES GÉNÉRALES

LIPID PROFILE TEST

Vers une association de traitements
hypolipémiants d'emblée en prévention
secondaire de l'infarctus du myocarde



Quantification
anatomique et
clinique de
l'insuffisance
tricuspide

l'ESC 2021 pour l'IC -
Le cas de
l'insuffisance
cardiaque à fraction
d'éjection
moyennement
réduite

BILLET DU MOIS



17 NOVEMBRE 2021

L'hypertension artérielle est-elle encore ce qu'elle était ? - Première partie

Plusieurs études parues en 2021 devaient
contribuer à modifier les concepts relatifs à la
prise en charge des chiffres tensionnels et des
pratiques qui en découlent. Parmi ces études,
deux sont des méta-analyses provenant de l'école
d'Oxford, en Angleterre, la troisième est un essai
thérapeutique contrôlé conduit en Chine, l'étude
STEP.



5 OCTOBRE 2021

Les oméga-3 en 10 paradoxes - Seconde partie



9 JUILLET 2021

Les oméga-3 en 10 paradoxes - Première partie



18 JUIN 2021

Selon l'OMS, les maladies cardiovasculaires restent la première cause de mortalité dans le monde. Analyse critique des résultats de l'étude



6 AVRIL 2021

Selon l'OMS, les maladies cardiovasculaires restent la première cause de mortalité dans le monde. Un peu de géopolitique à propos de l'OMS

NUMERO ACTUEL

réalités
n° 365
CARDIOLOGIQUES



COURS : IMAGERIE ET CARDIOMYOPATHIE DE TAKO-TSUBO



16 MAI 2021

Cas clinique 3 - Imagerie et cardiomyopathie de Tako-Tsubo



15 MAI 2021

Cas Clinique 2 - Imagerie et cardiomyopathie de Tako-Tsubo



30 AVRIL 2021

Cas clinique 1 - Imagerie et cardiomyopathie de Tako-Tsubo



29 AVRIL 2021

Parce 1 : Tsubota et



Avec le soutien institutionnel des laboratoires

SERVEN





Entresto®

sacubitril/valsartan

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

Pour vos patients insuffisants cardiaques éligibles

Agir au bon moment,
c'est essentiel.

Conformément à la place dans la stratégie thérapeutique, Entresto® peut être proposé aux patients avec insuffisance cardiaque de classe II ou III selon la classification de la NYHA # avec une FEVG[‡] ≤ 35 %, qui restent symptomatiques malgré un traitement par IEC[†] ou sartan et nécessitent une modification de traitement⁽²⁾.

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

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

Conditions de prescription et de délivrance : Liste I.

Remb. sec. soc. à 65 % et agréé Collect dans l'indication « Chez les patients avec insuffisance cardiaque de classe II ou III selon la classification de la NYHA # avec une FEVG[‡] ≤ 35 %, qui restent symptomatiques malgré un traitement par IEC[†] ou sartan et nécessitent une modification de traitement ».

 **NOVARTIS** | Reimagining Medicine

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament en flashant ce QR Code ou directement sur le site internet « <http://base-donnees-publique.medicaments> »



1. Résumé des Caractéristiques du Produit Entresto®. 2. Avis de la Commission de la Transparence Entresto® 2017.

NYHA : New York Heart Association. [‡] FEVG : Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche. [†] IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion.