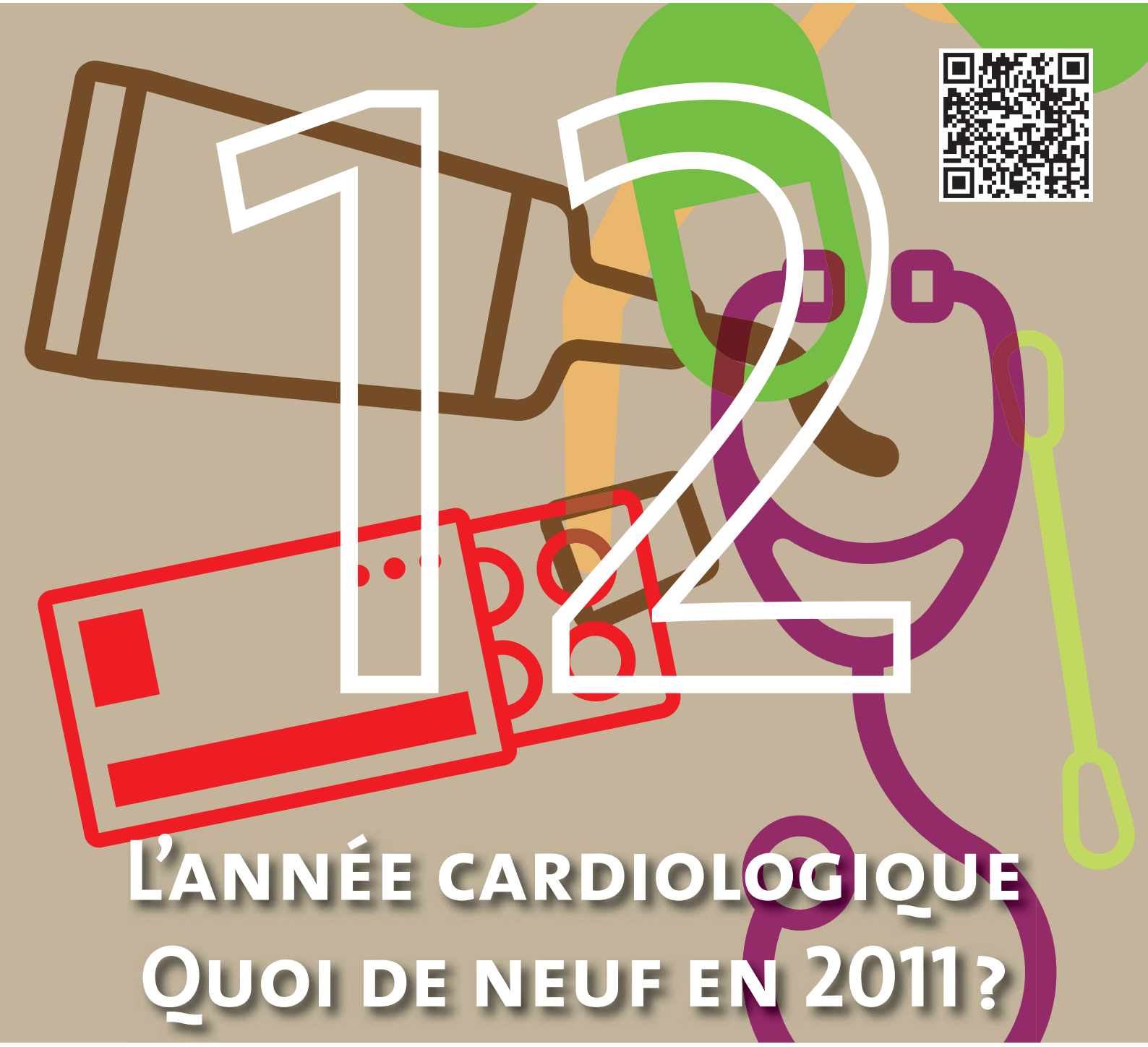
Mensuel # 287 • Mai/Juin 2012

réalités CARDIOLOGIQUES



L'année cardiologique
Quoi de neuf en 2011 ?

www.realites-cardiologiques.com
La FMC du cardiologue d'aujourd'hui pour préparer la médecine de demain

Merck Serono Cardiologie

PREVISCAN® 20 mg comprimé quadrisécable. FORMES ET PRESENTATIONS* : Boîte de 30 cp sous plaquette thermoformée. **COMPOSITION*** : Fluindione (DCI) 20 mg/cp. *Excipients à effet notoire* : lactose, amidon de blé séché. **INDICATIONS** : • Cardiopathies emboligènes : prévention des complications thromboemboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (fibrillations auriculaires, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires. • Prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène..., en relais de l'héparine. Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récidives, en relais de l'héparine. Ces indications sont détaillées en rubrique Posologie/Mode d'administration : Surveillance biologique. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*** : Avaler le(s) comprimé(s) avec un verre d'eau, le soir de préférence (une seule prise par jour). **Choix de la dose** : La dose initiale, toujours probatoire, est habituellement de 20 mg (dose plus faible chez certaines populations). L'ajustement de posologie s'effectue par paliers de 5 mg (¼ de cp) et, si besoin pour une adaptation plus fine, par alternance de dose (± ¼ de cp) sur 2 ou 3 jours. Ne pas utiliser de dose de charge. La dose d'équilibre sera déterminée en adaptant la dose initiale en fonction de l'INR. Cf. RCP pour les populations particulières (enfant) et pour les sujets à risque hémorragique particulier (poids < 50 kg, sujet âgé, insuffisant hépatique). **Surveillance biologique et adaptation posologique** : Cf. RCP pour les recommandations INR et durées de traitement conseillées. **CONTRE-INDICATIONS** : ◦ Hypersensibilité connue à ce médicament ou aux dérivés de l'indanedione, ou à l'un des excipients. ◦ Insuffisance hépatique sévère. ◦ En cas d'association avec les médicaments suivants (cf. Interactions) : - l'acide acétylsalicylique : pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) ; pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal ; - le miconazole utilisé par voie générale ou en gel buccal ; - les AINS pyrazolés : la phénylbutazone (toutes ses formes, y compris locales). ◦ En cas d'association avec le millepertuis (plante utilisée en phytothérapie). ◦ En cas d'allaitement. ◦ Chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque). **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI*** : Avant de décider l'instauration d'un traitement par AVK, une attention particulière sera portée aux fonctions cognitives du patient ainsi qu'au contexte psychologique et social, en raison des contraintes liées au traitement. Ce médicament est généralement déconseillé en cas de risque hémorragique. Cf. RCP pour les autres mises en garde et précautions d'emploi. INTERACTIONS* : Les médicaments susceptibles d'interagir avec les AVK sont très nombreux. Cf. RCP. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT***. EFFETS INDESIRABLES* : Les manifestations hémorragiques représentent la complication la plus fréquente du traitement. Plus rarement : manifestations immuno-allergiques imposant l'arrêt du traitement. Cf. RCP pour les autres effets indésirables. **SURDOSAGE*. PHARMACODYNAMIE*** : Antithrombotiques. **PHARMACOCINETIQUE*. MODALITES DE CONSERVATION*. RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS** : Titulaire AMM : Merck Santé s.a.s.. LISTE I. AMM/CIP N° 34009**33484132** (30 cp) ; Prix : 3,98 € ; CTJ : 0,13 €. Remb. Séc. Soc. à 65 %. Collect. AP. Merck Serono : 37 rue Saint-Romain F-69379 Lyon cedex 08. Tél : 04 72 78 25 25. Information médicale/Pharmacovigilance : Tél (N° vert) : 0 800 888 024. Site web : www.merckserono.fr. E-mail : infoqualit@merck.fr. *Pour une information complète, consulter le résumé des caractéristiques du produit (RCP) disponible sur le site internet de l'AFSSAPS ou auprès de Merck Serono. MLC 2012-02-15.

Merck Serono

Merck Serono est
une division de Merck

MERCK

BILLET DU MOIS

Et, le médicament de l'année est...

→ F. DIEVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Savoir donner du temps au temps...

Lors des 5 premiers mois de 2012, quelle est la molécule qui a fait l'objet de trois études publiées dans un même numéro du *Lancet* avec un éditorial, d'une publication dans le *New England Journal of Medicine* avec un éditorial, et de plusieurs dizaines de pages de commentaires dans un volume de recommandations de l'*American College of Chest Physicians*? Une molécule nouvelle? Ou plutôt une molécule de plus de 100 ans d'âge, dont on envisage encore de nouveaux effets? C'est bien sûr la deuxième réponse qui est la bonne, car il s'agit de l'**aspirine.**

Mi-mai 2012, une analyse de *Pubmed* montrait d'ailleurs que l'aspirine avait fait l'objet de 1 931 articles référencés en 2011 (de quoi lire au moins 5 articles par jour sur l'aspirine…) et qu'en ce début de 2012, elle faisait déjà fait l'objet de 880 articles référencés. A titre de comparaison, dans la même période de 2012, le dabigatran a fait l'objet de 193 publications référencées, le rivaroxaban de 121 et l'apixaban de 79, soit 393 publications au total pour les trois nouveaux anticoagulants (407 si l'on y ajoute l'edoxaban). Donc, schématiquement en 2012, les nouveaux anticoagulants n'ont pas encore fait un nombre de publications égal à la moitié de celles relatives à l'aspirine.

Un rapport bénéfice/risque encore controversé en prévention cardiovasculaire primaire

Février 2012, dans la revue *CHEST*, un numéro entier était consacré aux recommandations sur les antithrombotiques et, aux chapitres traitant de la prévention cardiovasculaire primaire, l'aspirine était "relativement" malmenée. En effet, dans cette circonstance clinique, le rapport bénéfice/risque de l'aspirine n'est pas apparu suffisamment établi pour la recommander de principe. Les experts nord-américains ont donc proposé de faire participer le patient à la décision thérapeutique en l'informant des risques hémorragiques et des bénéfices potentiels et en lui laissant le choix de prendre ou non l'aspirine en prévention cardiovasculaire primaire. Tout en indiquant qu'il est possible que l'aspirine prévienne le risque de survenue et/ou de décès par cancer.

Un effet peut-être cliniquement utile à long terme, mais pas où on l'attendait

Mars 2012, dans le *Lancet*, trois articles et un éditorial ont été consacrés aux effets de l'aspirine vis-à-vis du cancer. Ces trois articles sont issus de l'équipe de Peter Rothwell, l'un est une méta-analyse des études de prévention cardiovasculaire

Billet du mois

primaire, un autre une méta-analyse d'études d'observation (comparées aux études d'intervention) et le troisième encore une méta-analyse d'études de prévention cardiovasculaire, menées en Angleterre, et évaluant l'incidence des métastases sous aspirine chez les patients ayant un cancer.

Le résultat global des études de prévention cardiovasculaire primaire a été de montrer que l'aspirine, dès lors qu'elle est prescrite pendant au moins 5 ans et au mieux pendant au moins 8 à 10 ans, peut réduire significativement le risque de cancer colorectal de 24 % et la mortalité qui lui est associée de 35 %. En prenant en compte l'ensemble des études disponibles en prévention cardiovasculaire primaire et secondaire, l'aspirine réduit la mortalité non vasculaire de 12 % et celle par cancer de 15 %. Paradoxalement, en prévention primaire, l'aspirine n'ayant pas d'effet significatif sur la mortalité vasculaire, la mortalité totale n'a pas été réduite.

L'aspirine aurait donc un effet antagoniste de la carcinogenèse et cette hypothèse a été évaluée dans la troisième étude qui a montré que, chez les patients ayant un adénocarcinome, l'incidence des métastases était moindre lorsqu'ils recevaient de l'aspirine.

Et de nouvelles vertus

Mai 2012, dans le *New England Journal of Medicine*, étaient publiés encore un article et son éditorial sur l'aspirine. L'étude s'appelle WARFASA. Elle a été conduite en double aveugle contre placebo, afin d'évaluer si l'aspirine à 100 mg/j pouvait prévenir la récidive de phlébite chez des patients ayant eu une phlébite, sans cause trouvée, traitée pendant 6 à 18 mois par un anticoagulant. La randomisation a été effectuée à l'arrêt du traitement anticoagulant et 402 patients ont participé à l'étude. Le risque de récidive de phlébite et/ou de survenue d'embolie pulmonaire, pendant les 2 ans de suivi de l'étude, a été significativement réduit de 45 % en moyenne chez les patients ayant reçu l'aspirine par rapport à ceux ayant reçu le placebo.

Les résultats de cette étude sont concordants avec ceux des données précédemment acquises, mais qui étaient de moindre qualité méthodologique. Prises dans leur ensemble, ces données indiquent que l'aspirine peut réduire de 40 % en moyenne le risque de récidive de phlébite chez les patients en ayant eu une sans facteur déclenchant identifié. C'est d'ailleurs ce qui a permis de conduire l'étude WARFASA selon un protocole dit "*event driven*", c'est-à-dire que l'étude a été conduite jusqu'à ce qu'un nombre absolu d'événements du critère primaire soit obtenu, en postulant que la puissance serait alors suffisante pour valider l'hypothèse préétablie de réduction relative du risque.

Perspectives cliniques

Quelle utilisation de l'aspirine en prévention cardiovasculaire primaire ? Il n'y a pas de réponse claire à cette question car le rapport bénéfice/risque de l'aspirine en prévention cardiovasculaire primaire fait encore l'objet de débats et controverses, notamment chez le diabétique. Et ce au point que plusieurs essais thérapeutiques contrôlés contre placebo sont en cours en prévention cardiovasculaire primaire chez les diabétiques. Leur publication dans les prochains mois ou années fera encore de l'aspirine une molécule d'actualité.

L'aspirine prévient-elle le cancer colique ? L'éditorial accompagnant les études du *Lancet* souligne fort justement leurs limites et précise que ces résultats ne sont qu'indicatifs et non fiables. Pourquoi ? En premier lieu, parce que la plus grande étude de prévention primaire, celle ayant enrôlé 40 000 femmes américaines suivies 10 ans, n'a pas été prise en compte dans la méta-analyse alors qu'elle n'a pas mis en évidence d'effet de l'aspirine sur le risque de cancer. La deuxième raison est que les études prises en compte n'avaient pas pour objet d'évaluer l'incidence des cancers et qu'il pourrait donc y avoir un biais de report des données. Enfin et surtout, dans cette même perspective, l'objectif des essais pris en compte n'étant pas l'évaluation du risque de cancer, un autre biais (majeur ?) est possible : l'aspirine pourrait avoir rendu des polypes coliques hémorragiques, conduisant à des exérèses précoces de ces polypes coliques dans les groupes sous aspirine, et par là-même à une réduction du risque de cancer colique… Ce ne serait donc pas l'aspirine qui préviendrait le cancer, mais le risque hémorragique qui lui est associé qui permettrait un plus grand dépistage d'états précancéreux. Enfin, comme le précisait un article de revue de *Cancer Prevention Research* de février 2012, malgré l'ensemble des données disponibles, il n'y a pas encore de consensus sur la balance bénéfice/risque de l'utilisation à long terme de l'aspirine, notamment dans les populations à faible risque, la dose optimale pour la prévention des cancers n'est pas établie, et le mécanisme pour une éventuelle prévention des cancers par l'aspirine reste putatif.

L'aspirine peut-elle déjà être utilisée en prévention de récidive des phlébites ? Pas encore. Pourquoi ? Parce que les résultats de l'étude WARFASA justifient d'être confirmés par un autre essai de qualité. Cela tombe bien, puisqu'une étude dénommée ASPIRE évalue la même hypothèse chez 822 patients. Ses résultats, qui devraient être disponibles en 2012, seront analysés de façon groupée avec ceux de l'étude WARFASA et, qui sait, feront peut être l'objet d'une autre publication dans le *New England Journal of Medicine* faisant bien de l'aspirine, malgré les controverses qu'elle suscite, la molécule de l'année 2012.

réalités
CARDIOLOGIQUES

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

Comité Scientifique
Pr J. Amar, Pr P. Amarenco, 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 M. de Lorgeril, 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. Loisance, 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. Diévart, Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana, Dr L. Fermont, Dr J.M. Foult, Dr D. Himbert, Pr Ph. Hoang The Dan, Dr P. Jourdain, Dr J.M. Juliard, Dr D. Karila-Cohen, Pr J.P. Laissy, Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart, Dr D. Marcadet, Dr P.L. Massoure, Dr J.L. Monin, Dr M.C. Morice, Dr A. Pathak, Dr J.F. Paul, Dr D. Payen, Dr O. Paziaud, Dr F. Philippe, Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant, Dr Ph. Ritter, Dr J. Roncalli, Dr C. Scheublé, Dr L. Tafanelli, Dr B. Vaisse, Pr B. Verges

Rédacteur en Chef
Dr Marc Genest

Conseiller Scientifique
Directeur des opérations spéciales
Dr François Diévart

Directeur de la Publication
Dr Richard 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 : cardio@performances-medicales.com

Secrétariat de Rédaction
Gaëlle Cauvin, Léa Iacazio

Publicité
Dominique Chargy

Maquette, PAO
Marc Perazzi, Dominique Pluquet, Elodie Lelong

Imprimerie
Impression : bialec – Nancy
95, boulevard d'Austrasie
CS 10423 – 54001 Nancy cedex
Commission Paritaire : 0112 T 81117
ISSN : 1145-1955
Dépôt légal : 2e trimestre 2012

PEFC 10-31-1745

Mai/Juin 2012 #287

L'Année cardiologique
Quoi de neuf en 2011 ?

3 **Et, le médicament de l'année est…**
F. Diévart

7 **Les grandes recommandations de l'année : quoi de neuf ?**
J.P. Bassand

11 **Epidémiologie cardiovasculaire : quoi de neuf ?**
J.P. Cambou

15 **Insuffisance cardiaque : quoi de neuf ?**
M. Galinier

21 **Cardiologie interventionnelle : quoi de neuf ?**
J.P. Monassier

30 **Angor stable : quoi de neuf ?**
H. Douard

34 **Hypertension artérielle : quoi de neuf ?**
X. Girerd

37 **Rythmologie et stimulation : quoi de neuf ?**
A. Leenhardt

41 **Valvulopathies : quoi de neuf ?**
H. Eltchaninoff, C. Hauville

45 **Echocardiographie : quoi de neuf ?**
C. Meuleman, S. Ederhy, N. Haddour, S. Adavane, G. Fleury, M. Charbonnier, A. Cohen

49 **Imagerie par IRM et scanner : quoi de neuf ?**
J. Garot, E. Bouvier, F. Sanguineti, M. Mana, T. Hovasse

55 **Chirurgie cardiaque : quoi de neuf ?**
D. Loisance

61 **Régénération myocardique et génétique : quoi de neuf ?**
A. Hagège

64 **Recommandations 2012 sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque : quoi de neuf ?**
M. Galinier

Un bulletin d'abonnement est en page 33.

Procoralan®

Ivabradine

Nouvelle Indication[1]

Insuffisance cardiaque chronique

“ Traitement de l’insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA II à IV avec dysfonction systolique,

chez les patients en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque est supérieure ou égale à 75 bpm,

en association au traitement standard comprenant les bêtabloquants, ou en cas de contre-indication ou d’intolérance aux bêtabloquants.”

PROCORALAN 5 mg : comprimés pelliculés sécables. **PROCORALAN 7,5 mg :** comprimés pelliculés. **Composition :** Ivabradine 5 mg ou 7,5 mg. EEN : lactose. **Indications :** Traitement de la maladie coronaire : Traitement symptomatique de l’angor stable chronique chez l’adulte coronarien en rythme sinusal. L’ivabradine est indiquée : - chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants, - ou en association aux bêtabloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêtabloquants, et dont la fréquence cardiaque reste supérieure à 60 bpm. Traitement de l’insuffisance cardiaque chronique : L’ivabradine est indiquée dans le traitement de l’insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA II à IV avec dysfonction systolique, chez les patients en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque est supérieure ou égale à 75 bpm, en association au traitement standard comprenant les bêtabloquants ou en cas de contre-indication ou d’intolérance aux bêtabloquants. **Posologie et mode d’administration * :** Traitement de la maladie coronaire : la posologie initiale recommandée est de 5 mg d’ivabradine 2 fois/j par voie orale, une prise le matin et une le soir au cours des repas. Après 3 à 4 semaines de traitement, la poso. peut être augmentée à 7,5 mg 2 fois/j, selon réponse thérapeutique. Si la fréquence cardiaque (FC) de repos descend en dessous de 50 bpm ou si symptômes liés à la bradycardie, la dose doit être diminuée en sachant qu’une posologie de 2,5 mg 2 fois/j peut être envisagée. Le traitement doit être interrompu si la FC reste < 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent. Traitement de l’insuffisance cardiaque chronique : instaurer traitement uniquement chez les insuffisants cardiaques stables. La poso. initiale recommandée est de 5 mg d’ivabradine 2 fois/j. Après 2 semaines de traitement, la poso. peut être augmentée à 7,5 mg 2 fois/j si FC de repos persiste au-dessus de 60 bpm, ou diminuée à 2,5 mg 2 fois/j si FC de repos persiste en dessous de 50 bpm ou en cas de symptômes liés à la bradycardie. Si la FC est comprise entre 50 et 60 bpm, la poso. de 5 mg 2 fois/j peut être maintenue. Si, durant le traitement, la FC de repos descend de façon persistante en dessous de 50 bpm ou en cas de symptômes liés à la bradycardie, la dose doit être diminuée à la poso. inférieure. Si la FC de repos persiste au-dessus de 60 bpm, la poso. peut être augmentée à la poso. supérieure. Le traitement doit être interrompu si la FC reste inférieure à 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent. Instaurer le traitement à 2,5 mg 2 fois/j chez le sujet âgé de 75 ans et plus. Utiliser avec précaution chez l’insuffisant hépatique modéré et l’insuffisant rénal si $Cl_{créat}$ < 15 ml/min. Pas de données disponibles chez les enfants de moins de 18 ans. CTJ : 2,26 €. **Contre-indications :** Hypersensibilité connue à la substance active ou à l’un des excipients ; Fréquence cardiaque de repos < 60 bpm avant le traitement ; Choc cardiogénique ; Infarctus aigu du myocarde ; Hypotension sévère (< 90/50 mmHg) ; Insuffisance hépatique sévère ; Maladie du sinus (« sick sinus syndrome ») ; Bloc sino-auriculaire ; Insuffisance cardiaque instable ou aiguë ; Patient pacemaker-dépendant (fréquence cardiaque exclusivement imposée par le pacemaker) ; Angor instable ; Bloc auriculo-ventriculaire du 3e degré (BAV III) ; Association à des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 tels que les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole), les antibiotiques de la famille des macrolides (clarithromycine, érythromycine *per os*, josamycine, télithromycine), les inhibiteurs de protéases (nelfinavir, ritonavir) ou la néfazodone ; Grossesse, allaitement. **Mises en garde et précautions d’emploi * :** arythmies cardiaques ; patients avec BAV du 2e degré ; patients présentant une bradycardie ; Assoc. avec inhibiteurs calciques réduisant la FC (vérapamil/diltiazem) ; l’insuffisance cardiaque doit être stabilisée avant d’envisager un traitement avec l’ivabradine ; insuffisants cardiaques de classe NYHA IV ; AVC ; fonction visuelle ; patients hypotendus ; fibrillations auriculaires ; patients présentant un QT long congénital ou traités par des médicaments allongeant le QT ; patients hypertendus nécessitant une modification de leur traitement antihypertenseur ; contient du lactose. **Interactions * :** *Assoc. contre-indiquée :* inhibiteurs puissants du CYP3A4. *Assoc. déconseillée :* Inhibiteurs modérés du CYP3A4 : diltiazem/vérapamil ; Médicament allongeant le QT. *Assoc. nécessitant des précautions d’emploi :* autres inhibiteurs modérés du CYP3A4 ; Jus de pamplemousse ; Inducteurs du CYP3A4. **Grossesse et allait. * :** Contre-indiqués. **Conduite et utilisation de machines * :** prise en compte de possibles phosphènes. **Effets indésirables * :** *Très fréquent :* Phosphènes ; *Fréquent :* Bradycardie, BAV I – allongement de l’intervalle PQ à l’ECG, extrasystoles ventriculaires, vision trouble, céphalées, sensations vertigineuses ; pression artérielle non contrôlée ; *Peu fréquent :* Hyperuricémie, éosinophilie, syncope, vertiges, palpitations, extrasystoles supraventriculaires, hypotension, dyspnée, nausées, constipation, diarrhée, angiœdème, rash, crampes musculaires, asthénie, fatigue, élévation de la créatininémie ; *Rare :* érythème, prurit, urticaire, malaise ; *Très rare :* Fibrillation auriculaire ; BAV du 2e et du 3e degré ; maladie du sinus. **Propriétés * :** ATC : C01EB17. L’ivabradine agit en réduisant uniquement la fréq. cardiaque par inhibition sélective et spécifique du courant pacemaker I_f qui contrôle la dépolarisation diastolique spontanée au niveau du nœud sinusal et régule la fréquence cardiaque. **Prescription et délivrance :** Liste I. **Procoralan 5 mg :** 34009 371 676 2 8, EU/1/05/316/003 (56 cp) : 63,35 € - 34009 567 208 1 1, EU/1/05/316/006 (100 cp, modèle hosp.). **Procoralan 7,5 mg :** 34009 371 679 1 8, EU/1/05/316/010 (56 cp) : 63,35 € - 34009 567 209 8 9, EU/1/05/316/013 (100 cp, modèle hosp.). Collect. Remb. Séc. soc 65 % dans le traitement symptomatique de l’angor stable chronique chez l’adulte coronarien en rythme sinusal présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants. Non remboursable à la date du 14/02/2012 : - dans le traitement de la maladie coronaire, en association aux bêtabloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêtabloquants, et dont la fréquence cardiaque reste supérieure à 60 bpm, - dans le traitement de l’insuffisance cardiaque chronique. **Info. méd. :** Biopharma – 35 rue de Verdun 92284 Suresnes Cedex - Tél. 01 55 72 60 00. **Titulaire/Exploitant** : Les Laboratoires Servier – 50, rue Carnot 92284 Suresnes Cedex. **AMM du 25/10/2005, rév. 02/2012.** 12 PA 5037 GF.

*** Pour une information complète, consulter le RCP disponible sur le site Internet de l’EMA.**

1. Indication non remboursable à la date du 14/02/2012.

2 prises par jour
1 prise le matin + 1 prise le soir
cf. § posologie et mode d’administration

SI/DTC - 12 PA 39 P / 03-12

Les grandes recommandations de l'année : quoi de neuf ?

→ **J.P. BASSAND**
Département de Cardiologie,
CHU Jean Minjoz,
BESANÇON.

L'année 2011 a vu le renouvellement et la mise à jour de plusieurs recommandations dans des secteurs importants de notre discipline, en particulier la prise en charge des syndromes coronariens aigus sans sus-décalage du segment ST, mais également a vu apparaître des recommandations dans des secteurs peut-être moins visibles mais également importants et délicats comme la prise en charge des cardiopathies pendant la grossesse ou le traitement de artériopathies périphériques.

On doit admettre aussi que des recommandations ont été publiées sur des sujets très spécialisés comme la prise en charge des dyslipidémies. La vérité oblige à dire que ces sujets sont du domaine de l'hyperspécialité et ne concernent peut-être pas directement les cardiologues, habitués à prendre en charge essentiellement l'hypercholestérolémie.

Pour finir, une fois encore on constate la complexité de la rédaction des recommandations de nos collègues américains de l'*American College of Cardiology* (ACC) et de l'*American Heart Association* (AHA) par rapport à la volonté des Européens en faveur de messages clairs et surtout pratiques.

La dernière remarque concerne les "produits dérivés" que les organisations professionnelles – Société Européenne de Cardiologie, mais surtout ACC/AHA – publient de façon extrêmement abondante depuis quelques années. A ce titre, il devient parfois difficile de s'y retrouver. Il faut comprendre qu'en plus des recommandations officielles (*guidelines*), de nombreux documents sont publiés sous des termes divers comme consensus d'experts, déclaration politique…

Il faut savoir que les recommandations sont écrites et publiées au terme d'un processus extrêmement complexe pendant lequel toute l'évidence scientifique est revue par les auteurs en charge de la rédaction des recommandations, le document final étant relu à trois ou quatre reprises par un groupe de révision qui comprend désormais 25 à 30 membres. Il s'agit donc d'un processus lourd, complexe, mais qui donne la garantie de l'évidence scientifique non biaisée. Les autres documents sont écrits le plus souvent par des experts dans la discipline, parfois autoproclamés et souvent cooptés. Il convient donc de les prendre avec circonspection, quelle que soit l'origine du document, sachant que ces documents ne sont en aucune façon écrits avec la même rigueur méthodologique que les recommandations officielles.

Recommandations de la Société européenne de cardiologie

1. Prise en charge des syndromes coronariens aigus sans sus-décalage du segment ST [1]

Il s'agit non pas d'une mise à jour du document de 2007, mais d'un nouveau document qui emprunte beaucoup au précédent. Les nouveautés portent sur l'imagerie ; la stratification du risque, en particulier l'utilisation de troponine hypersensible ; le traitement, en particulier la place des nouveaux inhibiteurs des récepteurs à l'ADP, ainsi que sur les indications et la date de la revascularisation.

>>> **En matière d'imagerie,** ces recommandations stipulent que l'échographie doit faire partie de l'examen initial (ce qui est évident en France, mais ne l'est pas dans d'autres pays, en particulier dans les pays de l'Europe de l'Est). Il existe également une recommandation sur l'utilisation du scanner multicoupe. Cette recommandation est en fait très restrictive puisqu'elle s'adresse aux institutions où le scanner multicoupe à vocation cardiaque est une technique d'imagerie validée. On considère que cette technique n'a pas d'indication particulière dans le diagnostic des SCA sans sus-décalage du segment ST, à l'exception des patients où il y a un doute diagnostique sur la réalité de la maladie coronaire, par ailleurs à faible risque. Cet examen n'a aucun intérêt chez les patients à haut risque qui de toute façon seront soumis à une angiographie. On ne peut donc leur imposer une double irradiation.

L'Année cardiologique

>>> **Le deuxième point, le plus important, est l'établissement du pronostic.** Il s'agit en fait d'une confirmation du premier message délivré sur ce thème en 2007, à savoir l'établissement du pronostic aussi bien ischémique qu'hémorragique en tenant compte des prédicteurs connus. Force est de constater que les prédicteurs des risques ischémique et hémorragique sont souvent les mêmes, de sorte que les patients exposés au plus haut risque ischémique sont également exposés au plus haut risque hémorragique. On recommande l'utilisation du calculateur de score GRACE pour le risque ischémique et CRUSADE pour le risque hémorragique. Bien sûr, le traitement doit être adapté en fonction du risque.

>>> **Le troisième point concerne l'utilisation de la troponine hypersensible.** Le texte dit que si cette exploration biologique est disponible et validée dans une institution déterminée, elle représente une aide importante au diagnostic. Bien sûr, la scène clinique et l'aspect électrocardiographique demeurent des éléments importants aussi bien du diagnostic que du pronostic. L'utilisation de la troponine hypersensible permet seulement d'éliminer le diagnostic de syndrome coronarien aigu si le test demeure négatif plus de trois heures après le début des symptômes. La particularité de la troponine hypersensible est d'être 100 fois plus sensible que la troponine classique et également d'apparaître beaucoup plus précocement dans le sérum. Un test négatif plus de trois heures après le début des symptômes ou répété plus de trois heures après l'admission du patient a une valeur prédictive négative de 99,4 %.

La troponine hypersensible est désormais disponible en troponine T et troponine I. Un algorithme décisionnel est proposé dans le document. Bien sûr, les lecteurs, comme d'habitude, ne retiennent que ce qu'ils veulent bien retenir, à savoir que la mise à disposition de la troponine hypersensible dans les services d'urgence va augmenter considérablement le nombre de patients dits "troponine positifs". La réalité est qu'on doit désormais éviter d'utiliser cette terminologie puisque ce qui compte pour l'établissement du diagnostic de la maladie est non pas le taux de troponine mesuré sur un test, mais l'élévation et éventuellement la chute du taux de troponine dans un contexte clinique suggestif. Bien sûr, il existe de très nombreux diagnostics différentiels auxquels le document fait référence.

>>> **En matière de traitement,** le grand changement concerne l'utilisation des nouveaux bloqueurs des récepteurs à l'ADP : prasugrel et ticagrelor. En fonction du dessin de l'étude, les indications respectives de ces deux médicaments sont différentes. Pour mémoire, le prasugrel a été développé chez des sujets n'ayant pas reçu de clopidogrel et administré au moment de l'angiographie (à l'exception des sujets soumis à angioplastie primaire, l'infime minorité des malades dans TRITON [2]). De la sorte, il est impossible dans l'état actuel des connaissances, et avant la publication de l'essai TRILOGY, de recommander ce médicament en première ligne en dehors du cadre de l'angioplastie comme on le ferait pour le clopidogrel. Par contre, le ticagrelor dans l'étude PLATO [3] a été développé dans tous types de syndromes coronariens aigus, que les patients aient reçu ou non du clopidogrel avant la randomisation, quelle que soit leur prise en charge, médicale, angioplastie ou chirurgie, quelle que soit la présentation de leur syndrome coronarien aigu et avec ou sans sus-décalage du segment ST. De la sorte, comme tous les patients dans PLATO bénéficient d'une réduction de risque identique, il n'y a pas de raison particulière d'en restreindre l'usage à certaines sous-populations. C'est la raison pour laquelle le ticagrelor est présenté comme le médicament de première ligne. Cependant, le clopidogrel sera sans doute prescrit pendant encore de très nombreuses années, particulièrement dans les pays d'Europe centrale et d'Europe de l'Est où le coût du ticagrelor et du prasugrel peut représenter un vrai problème. Les données les plus récentes de l'essai CURRENT [4, 5] ont été incorporées dans le document avec une dose de charge de 600 mg et une dose d'entretien de 150 mg pendant une semaine chez les sujets soumis à angioplastie.

Rien de nouveau ou presque rien en matière de traitement anticoagulant. Le seul essai intervenu depuis 2007 concerne l'estimation de la meilleure dose d'héparine à administrer chez les patients soumis à un traitement par fondaparinux et chez lesquels une angioplastie est justifiée [6]. La dose est désormais fixée à 85 UI/kg de poids en bolus unique au moment de l'angioplastie (60 UI en cas d'utilisation de bloqueurs des récepteurs GP IIb/IIIa).

>>> Enfin, en matière de revascularisation, les seuls changements concernent la catégorie des sujets à haut risque (qui ont bénéficié dans l'étude TIMACS [7] d'une amélioration du pronostic en cas de revascularisation précoce). On considère que ces patients doivent être revascularisés dans les 24 heures, mais plus généralement, l'intervention de revascularisation si possible doit intervenir dans les 72 heures pour tous les patients chez qui elle est indiquée. Il n'y a que les patients se présentant avec risque vital engagé qui doivent bénéficier d'une intervention immédiate.

Voilà pour ces recommandations. Ceci étant, de nouveaux essais cliniques déjà publiés ou prochainement publiés vont modifier singulièrement la prise en charge dans le futur, en particulier rivaroxaban en prévention secondaire.

2. Prise en charge des patients avec artériopathie périphérique [8]

Ce document envisage tous les aspects des artériopathies périphériques, en particulier artères des membres inférieurs, artères cervicales à destinée encéphalique, mais également artères rénales. Il

s'agit du premier document de ce type pour la Société européenne de cardiologie. Tous les aspects techniques aussi bien en ce qui concerne le diagnostic non invasif, invasif que le traitement médical, interventionnel ou chirurgical sont envisagés. Il s'agit d'un document dans lequel les niveaux d'évidence sont souvent limités puisque cet aspect de la discipline n'a pas été couvert de façon systématique par les essais cliniques randomisés. Le groupe d'experts ayant rédigé ce document a été très prudent et très objectif dans les recommandations de manière à éviter les propositions excessives, en particulier lorsqu'il s'agit de recommander une intervention percutanée avec mise en place de prothèse endovasculaire au niveau des artères des membres inférieurs ou des artères cervicales à destinée encéphalique.

Les cardiologues sont semble-t-il relativement peu familiarisés à la prise en charge des artériopathies périphériques, mais il serait peut-être temps qu'ils se mettent au courant. En tous cas, ce document servira de référence.

3. Prise en charge des maladies cardiovasculaires pendant la grossesse [9]

Chez les femmes en âge de procréer, tout type de cardiopathie, qu'elle soit congénitale ou acquise, corrigée ou non corrigée, peut s'observer et pose à chaque fois des problèmes très délicats.

Il n'est pas question dans un document de ce type de faire la revue extensive des problèmes posés dans ce type de pathologie, mais simplement de faire quelques remarques.

Là encore, comme dans la prise en charge des artériopathies périphériques, le niveau d'évidence est très limité, la plupart du temps de grade C car il n'y a pas ou très peu d'essais cliniques randomisés dans ce domaine. Ce document a été écrit par un groupe d'hyperspécialistes dans le domaine, qu'il s'agisse de cardiopathies congénitales ou de pathologies acquises. De la même façon que pour l'artériopathie périphérique, il s'agit d'un document relativement complexe et volumineux qui servira de référence aux cardiologues qui s'intéressent au sujet ou permettra de guider ceux qui sont occasionnellement confrontés au problème.

4. Prise en charge des dyslipidémies [10]

La Société européenne de cardiologie a lancé contre toute logique des recommandations sur la prise en charge des dyslipidémies. Il s'agit d'un sujet auquel les cardiologues sont confrontés de façon régulière. Le message validé au fil du temps est relativement simple. A ce jour, seule la correction du taux de cholestérol total et seule la correction du LDL chez les sujets porteurs d'une pathologie athéroscléreuse quelle qu'elle soit a démontré sa capacité à réduire les événements cardiovasculaires à long terme. Encore convient-il de préciser que seules les statines ont démontré cette efficacité, particulièrement dans les syndromes coronariens aigus, mais également dans la maladie coronaire chronique stable.

Pour le reste, il n'y a, à ce jour, aucune évidence que l'intervention sur le taux de HDL ait quelqu'impact que ce soit sur l'évolution.

Les cardiologues trouveront des informations intéressantes pour la prise en charge des dyslipidémies plus complexes, comme l'hypercholestérolémie familiale, mais aussi l'hypertriglycéridémie…

Recommandations de l'American College of Cardiology et de l'American Heart Association

En 2011, cinq documents importants ont été publiés par nos collègues américains de l'ACC-AHA, parfois avec la collaboration de la société dite "SCAI" (*Society for Cardiovascular Angiography and Interventions*).

Certains documents se croisent, se recoupent ou se complètent, comme la mise à jour des recommandations sur les interventions percutanées [11], ainsi que les recommandations sur la chirurgie de revascularisation myocardique [12] qui ont fait l'objet de deux documents séparés. Pour mémoire, la Société européenne de cardiologie a publié en 2010 un document parlant de revascularisation myocardique [13]. Force est de constater que les Américains ne sont pas allés aussi loin que les Européens, en particulier en ce qui concerne la nécessité de décider du type de revascularisation au sein d'une équipe cardiaque (*heart team*), et non pas de façon isolée et souvent sans documentation de la réalité de l'ischémique myocardique par le cardiologue interventionnel lui-même. Trop souvent encore en Europe comme aux Etats-Unis, pour paraphraser une expression célèbre, le cardiologue interventionnel en présence de la maladie coronaire représente à lui seul le juge, le jury et le bourreau.

Des recommandations ont été publiées sur le traitement de la cardiomyopathie hypertrophique [14]. Il s'agit là encore d'un document très spécialisé s'adressant à une pathologie somme toute relativement fréquente, mais qu'il n'est peut-être pas utile de distinguer du reste des cardiomyopathies.

Enfin, une mise à jour des recommandations de prise en charge des patients avec artériopathie périphérique [15] a été publiée ainsi qu'une mise à jour de la prévention secondaire chez les patients avec maladie coronaire ou autre pathologie athéroscléreuse [16].

Peu de choses à dire si ce n'est que, comme d'habitude, les documents sont très complexes à lire, représentent certainement une documentation importante sur les différents topics, mais fort loin

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

de la nécessité du document pratique auquel aspirent les médecins confrontés à la réalité clinique du terrain au quotidien.

Bibliographie

1. HAMM CW, BASSAND JP, AGEWALL S *et al.* ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation : The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J,* 2011 ; 32 : 2 999-3 054.
2. WIVIOTT SD, BRAUNWALD E, MCCABE CH *et al.* Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med,* 2007 ; 357 : 2 001-2 015.
3. WALLENTIN L, BECKER RC, BUDAJ A *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med,* 2009 ; 361 : 1 045-1 057.
4. MEHTA SR, BASSAND JP, CHROLAVICIUS S *et al.* Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med,* 2010 ; 363 : 930-942.
5. MEHTA SR, TANGUAY JF, EIKELBOOM JW *et al.* Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7) : a randomised factorial trial. *Lancet,* 2010 ; 376 : 1 233-1 243.
6. STEG PG, JOLLY SS, MEHTA SR, AFZAL R *et al.* Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux : the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA,* 2010 ; 304 : 1 339-1 349.
7. MEHTA SR, GRANGER CB, BODEN WE *et al.* Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med,* 2009 ; 360 : 2 165-2 175.
8. TENDERA M, ABOYANS V, BARTELINK ML *et al.* ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases : Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries : the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J,* 2011 ; 32 : 2 851-2 906.
9. REGITZ-ZAGROSEK V, BLOMSTROM LUNDQVIST C *et al.* ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy : the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J,* 2011 ; 32 : 3 147-3 197.
10. REINER Z, CATAPANO AL, DE BACKER G *et al.* ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias : the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J,* 2011 ; 32 : 1 769-1 818.
11. LEVINE GN, BATES ER, BLANKENSHIP JC *et al.* 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention : a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation,* 2011 ; 124 : e574-651.
12. HILLIS LD, SMITH PK, ANDERSON JL *et al.* 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery : a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation,* 2011 ; 124 : e652-735.
13. WIJNS W, KOLH P, DANCHIN N *et al* Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J,* 2010 ; 31 : 2 501-2 555.
14. GERSH BJ, MARON BJ, BONOW RO *et al.* 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy : a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation,* 2011 ; 124 : e783-831.
15. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of patients with peripheral artery disease (Updating the 2005 Guideline) : a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation,* 2011 ; 124 : 2 020-2 045.
16. SMITH SC, BENJAMIN EJ, BONOW RO *et al.* AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease : 2011 update : a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation,* 2011 ; 124 : 2 458-2 473.

Conflits d'intérêts : Astra Zeneca, Sanofi-Aventis, Glaxo Smith Kline, Lilly.

www.realites-cardiologiques.com

Version premium

Une version premium du site vous est réservée avec un contenu spécifique, très riche.

Inscrivez-vous et surfez en toute liberté en découvrant toutes les fonctionnalités du site.

Inscription gratuite.

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Epidémiologie cardiovasculaire : quoi de neuf ?

→ **J.P. CAMBOU**
INSERM U 558, Service de Médecine Vasculaire, CHU Rangueil, TOULOUSE.

L'année 2011 a été riche en recherches sur l'épidémiologie cardiovasculaire. Elle a permis de faire le point sur la maladie coronaire en France, la mortalité, la consommation tabagique. L'année 2011 a également apporté des réponses à certaines interrogations sur la nutrition avec des données confirmant l'importance du régime méditerranéen dans la prévention du risque cardiovasculaire.

Baisse de la fréquence des épisodes coronaires aigus

Après une augmentation constante de la fréquence des cardiopathies ischémiques, on assiste depuis une vingtaine d'années à un déclin, en particulier en ce début du XXIe siècle. Aux Etats-Unis, dans l'étude Kaiser Permanente [1], il a été constaté une baisse de 62 % des nouveaux cas (incidence) d'infarctus avec sus-décalage de ST, il en est de même dans une étude réalisée dans l'Ontario [2] avec 6 % de baisse par an entre 2002 et 2007. Ce recul de l'incidence de la maladie coronaire a été imputé à la lutte contre les facteurs de risque.

Au début des années 2000, un consensus de l'*American College of Cardiology* et de la Société européenne de cardiologie a été publié faisant état d'une évolution du diagnostic clinique de l'insuffisance coronaire aiguë [3]. Ce consensus a été corroboré en 2003 puis en 2007 par de nouvelles publications cosignées par plusieurs sociétés savantes, précisant une nouvelle définition opérationnelle de l'infarctus du myocarde [4]. Elle s'appuie principalement sur de nouveaux marqueurs biologiques plus sensibles, les troponines, dont le dosage est à peu près généralisé aujourd'hui, et sur des modifications électrocardiographiques prenant en compte l'apparition d'une onde Q et/ou la surélévation du segment ST. Ainsi, le vocabulaire privilégie actuellement le terme "syndrome coronaire aigu" (SCA) suivi de la désignation d'un mouvement ou non de troponines et/ou de la présence ou non d'une surélévation du segment ST (SCA ST+, SCA non ST+), dans des situations dénommées auparavant "infarctus du myocarde". Cette nouvelle définition aura certainement un impact sur les données épidémiologiques de l'infarctus du myocarde, comme l'ont montré plusieurs publications [5].

Les données des trois registres français des cardiopathies ischémiques sont disponibles jusqu'en 2007 et une publication récente [6] rapporte les tendances temporelles, depuis 2000, de la maladie coronaire chez les sujets âgés de 35 à 74 ans. La population étudiée est constituée d'hommes et de femmes, domiciliés dans l'une des aires géographiques surveillées par les registres (départements du Bas-Rhin et de la Haute-Garonne et Communauté urbaine de Lille). Chaque centre comprend environ un million d'habitants. Durant la période 2000-2007, 25 202 événements ont été enregistrés, il s'agit d'IDM (fatals à 28 jours ou non) dans 55 % des cas. La proportion des événements survenus chez des sujets n'ayant pas d'antécédent connu d'infarctus du myocarde est de 86 %. Afin de mieux cerner les conséquences potentielles induites par les changements de définition de l'infarctus du myocarde, les registres français ont étendu en 2006 l'enregistrement à tous les épisodes d'insuffisance coronaire aiguë, identifiés sous les termes infarctus du myocarde, syndrome coronaire aigu, angor instable, complication aiguë d'une cardiopathie préexistante. Ils ont par ailleurs recueilli des informations sur les nouveaux critères de définition de l'infarctus et sur la prise en charge extra- et intrahospitalière de ces épisodes.

Globalement, l'incidence et la mortalité de l'infarctus du myocarde et des décès coronaires ont diminué entre 2000 et 2007 (***fig. 1***). Cette baisse est essentiellement retrouvée chez les personnes de plus de 55 ans et est moins marquée, voire inexistante chez les plus jeunes, particulièrement chez les femmes. Cela pourrait laisser craindre une stabilisation ou même une augmentation des taux dans les années à venir. Le gradient nord-sud de fréquence décroissante est bien sûr retrouvé.

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

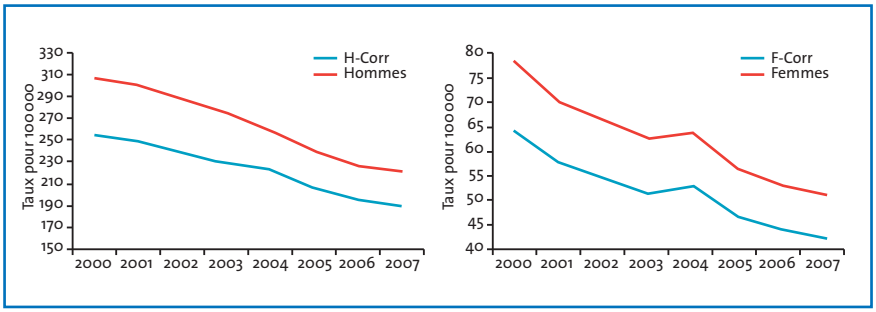


FIG. 1 : Evolution des taux standardisés d'infarctus du myocarde et de décès coronariens entre 2000 et 2007 dans les trois centres français confondus, chez les hommes (à gauche) et chez les femmes (à droite) âgés de 35 à 74 ans. Les courbes H-Corr et F-Corr tiennent compte de l'impact du changement de critères diagnostiques.

En revanche, les létalités hospitalière et extrahospitalière (pourcentage de décès chez les malades) restent stables pendant cette période, mais d'importants écarts de létalité existent entre les régions [7]. Depuis plusieurs décennies, une baisse de la létalité à 28 jours des malades hospitalisés est régulièrement observée grâce à l'amélioration de la prise en charge des épisodes coronaires aigus [8, 9]. Cette létalité à 28 jours des malades hospitalisés tend à se stabiliser à des taux il est vrai très bas, rendant difficile la mise en évidence d'une poursuite significative de la baisse. Le pourcentage élevé de létalité extrahospitalière (***tableau I***) montre néanmoins que les efforts doivent être poursuivis, en particulier en amont de l'hospitalisation, de manière à obtenir une réduction de cette mortalité. La part élevée de la mortalité extrahospitalière, qui ne diminue pas dans le temps, est préoccupante. Elle souligne la nécessité de poursuivre les efforts de prévention primaire et d'information de la population sur l'urgence à agir devant des signes de pathologie coronaire aiguë.

La maladie cardiovasculaire n'est plus la première cause de décès en France

L'enregistrement national des causes de décès, le codage et la sélection des causes initiales de décès selon les règles de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) permettent de suivre les grandes tendances de la mortalité d'année en année. L'article de A. Aouba [10] publié récemment présente les caractéristiques de la mortalité française en 2008 avec les principales causes de décès selon le sexe et l'âge et leurs évolutions depuis l'année 2000. Le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) de l'Inserm produit annuellement la statistique nationale des causes médicales de décès. Cette statistique est basée sur les informations provenant des certificats médicaux remplis par les médecins à l'occasion de chaque décès survenu sur le territoire.

Il a été enregistré 543 139 décès en 2008 en France, avec une proportion un peu plus élevée d'hommes (51,1 %). Un quart des décès sont survenus avant 65 ans. La surmortalité masculine atteint 1,8 (taux de 972,0 chez les hommes et de 544,6 chez les femmes). La plus forte surmortalité masculine (3,0) est observée chez les jeunes de 15-24 ans. Les tumeurs constituent la première cause de décès dans la population générale. Elles ont entraîné 29,6 % du total des décès en 2008 (160 769 décès, taux standardisé de décès de 218,0/100 000). Les localisations les plus fréquentes sont le poumon, le cancer colorectal et les hémopathies malignes, avec des taux respectifs de 40,1 ; 23,0 et 17,8 pour 100 000. Les maladies cardiovasculaires (149 541 décès, taux de 193,6) occupent le 2e rang. Un quart de ces décès sont dus à une cardiopathie ischémique, 20 % à une maladie cérébrovasculaire et 15 % à une insuffisance cardiaque. La troisième grande catégorie de causes de décès est constituée par les accidents (24 866, taux de 34,3) avec 5 651 chutes accidentelles et 4 551 accidents de transport. Viennent ensuite les décès par maladie d'Alzheimer (17 283), le diabète (11 713), la grippe et les pneumonies (11 014) et les suicides (10 571). Entre 2000 et 2008, les taux de décès standardisés par âge ont baissé globalement de 14 %. Les diminutions les plus fortes sont observées pour les pneumonies-grippes (-29 %), les accidents (-26 %), notamment les accidents de transport incluant les accidents de la route (-46 %). Les maladies cardiovasculaires ont diminué de 24 %, avec une baisse plus marquée pour les maladies cérébrovasculaires et les cardiopathies ischémiques (-30 % chacune), poursuivant ainsi une tendance plus ancienne.

	Strasbourg n = 1545	Toulouse n = 1386	Lille n = 1505	Total n = 4436
Létalité hospitalière	9 %	7 %	14 %	10 %
Létalité hospitalière et extrahospitalière	32 %	27 %	38 %	32 %

TABLEAU I : Létalité à 28 jours des épisodes d'insuffisance coronaire aiguë en 2006 [7].

Impact du régime méditerranéen sur le syndrome métabolique

La prévalence du syndrome métabolique (SM) est en progression constante dans le monde en parallèle avec l'augmentation de la prévalence de l'obésité et du diabète. Le SM est considéré comme

un problème de Santé publique [11]. Le régime méditerranéen [12] (RM) est caractérisé par une consommation élevée d'acides gras mono-insaturés, principalement grâce à l'utilisation de l'huile d'olive dans les préparations culinaires. Le RM correspond à une consommation quotidienne de fruits, de légumes et de produits laitiers et à une consommation toutes les semaines de poisson, de volailles, de noix et de légumineuses. Le RM se caractérise aussi par une consommation modérée de viande rouge (2 fois par mois) et d'alcool, toujours associée aux repas. Le *JACC* a publié en 2011 une méta-analyse [13] sur l'impact de ce régime sur le SM. Les auteurs de ce travail ont colligé 50 articles originaux correspondant à un effectif de 534 000 sujets. Ils concluent que l'adhérence au RM aboutit à une réduction significative du SM (RR 0,69). L'action du RM porte sur l'ensemble des composantes du SM : diminution du tour de taille, augmentation du HDL-cholestérol, baisse significative des triglycérides, de la glycémie, ainsi que la PAS et PAD. Ces résultats ont une grande importance car l'approche préventive alimentaire peut concerner de larges populations avec des possibilités d'effets sur les facteurs de risque cardiovasculaires et donc sur la survenue de maladies cardiovasculaires, et cela à coût réduits.

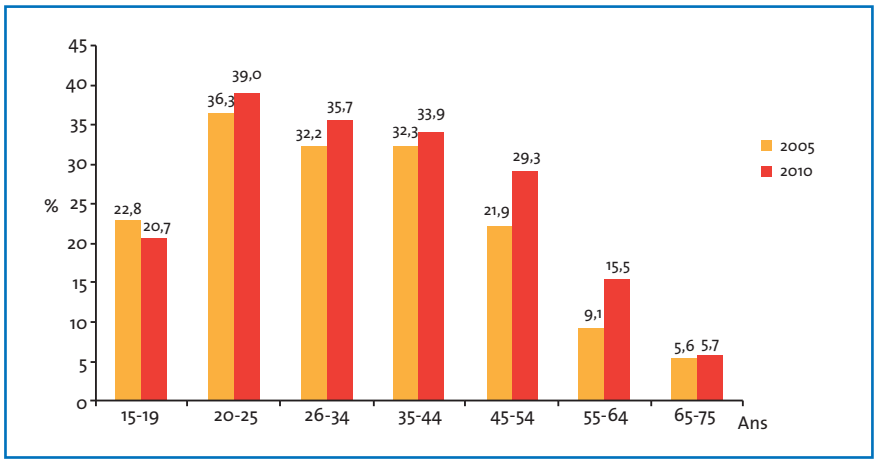


FIG. 2 : Evolution de l'usage quotidien de tabac chez les femmes (15-75 ans) en France entre 2005 et 2010. Source : baromètres santé 2005 et 2010, Inpes.

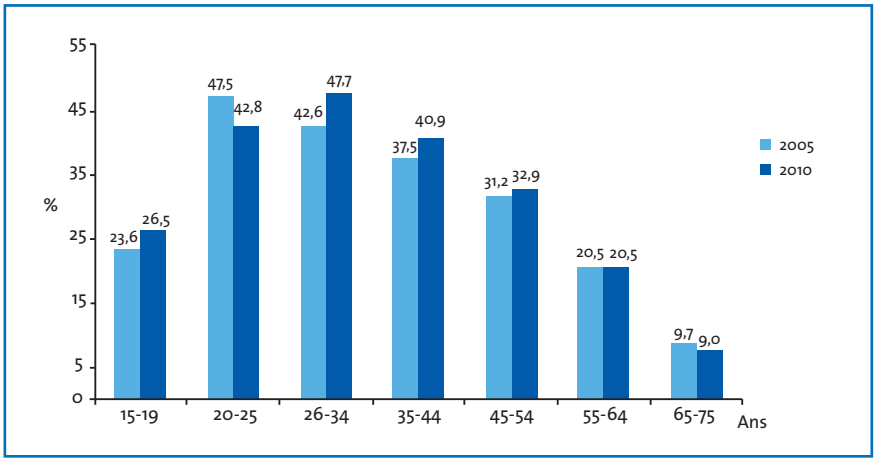


FIG. 3 : Evolution de l'usage quotidien de tabac chez les hommes (15-75 ans) en France entre 2005 et 2010. Source : Baromètres Santé 2005 et 2010, Inpes.

Augmentation récente du tabagisme en France : principaux résultats du baromètre santé

Les baromètres santé de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes) permettent d'observer de façon régulière des indicateurs de surveillance épidémiologique en population générale. Il s'agit d'enquêtes aléatoires réalisées par téléphone dans la population de France métropolitaine âgée de 15 à 75 ans. La dernière enquête, menée en 2010 [14] et publiée en 2011 [15] auprès de plus de 27 000 individus, montre l'augmentation récente du tabagisme en France, alors qu'il était en baisse depuis plus de 20 ans (***fig. 2 et 3***).

Sur l'ensemble de la population des 15-75 ans, la part de fumeurs quotidiens a augmenté de 2 points entre 2005 et 2010, passant de 27,1 % à 29,1 % ($p < 0,001$). L'évolution de la proportion de fumeurs actuels, agrégeant fumeurs quotidiens et occasionnels, est du même ordre (de 31,5 % à 33,7 % ; $p < 0,001$), avec 37,4 % de fumeurs chez les hommes et 30,2 % chez les femmes en 2010. Si l'augmentation de la prévalence du tabagisme quotidien se révèle assez forte parmi les femmes (de 23,0 % à 26,0 % ; $p < 0,001$), elle n'apparaît pas significative parmi les hommes (de 31,4 % à 32,4 % ; NS).

L'évolution de la prévalence tabagique se révèle assez différenciée selon l'âge. Ainsi, seuls les jeunes hommes (20-25 ans) présentent une prévalence du tabagisme quotidien en baisse de presque 5 points, tandis que la hausse concerne principalement les hommes âgés de 26 à 34 ans. Parmi les femmes,

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

en revanche, la hausse est particulièrement forte pour celles âgées de 45 à 64 ans (augmentation de l'ordre de 7 points sur cette tranche d'âge), et relativement modeste, voire inexistante, sur les autres tranches d'âges. Concernant le statut d'activité, les chômeurs présentent la hausse la plus forte entre 2005 (44,0 % de fumeurs quotidiens) et 2010 (51,0 %, $p < 0,001$). Si l'on restitue cette évolution récente dans un plus long terme, la hausse constatée entre 2005 et 2010 constitue la première hausse véritablement significative du tabagisme observée en population générale depuis la loi Evin 1. Le nombre moyen de cigarettes fumées quotidiennement parmi les fumeurs quotidiens semble, en revanche, avoir légèrement diminué, passant de 15,1 cigarettes par jour en 2005 à 13,6 en 2010.

Au regard des premières analyses effectuées sur les évolutions par niveau d'éducation et catégories sociales, les inégalités sociales face au tabagisme semblent se creuser, ou à tout le moins se maintenir, les personnes en situation de chômage, les personnes ayant un niveau baccalauréat ou inférieur et les employés et ouvriers constituant des populations à cibler en priorité dans les actions de prévention et d'éducation à la santé. Si les mesures d'interdiction de fumer dans les lieux publics entrées en vigueur successivement en février 2007 et janvier 2008 présentent un intérêt majeur contre le tabagisme passif, elles n'ont pas eu en France de réel effet sur le tabagisme actif, hormis une légère baisse de la quantité de tabac consommée quotidiennement parmi les fumeurs.

Bibliographie

1. YEH RW, SIDNEY S, CHANDRA M *et al.* Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2010 ; 362 : 2155-2165.
2. CHEN J, NORMAND SLT, WANG Y *et al.* Recent declines in hospitalizations for acute myocardial infarctionfor Medicare fee-for-service beneficiaries. Progress and continuing challenges. *Circulation,* 2010 ; 121 : 1322-1328.
3. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined – A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial infarction. *Eur Heart J,* 2000 ; 21 : 1502-1513.
4. THYGESEN K, ALPERT JS, WHITE HD on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial infarction. Eur Heart J. 2007 ; 28 : 2525-38 ; *Circulation,* 2007 ; 116 : 2634-2653.
5. SALOMAA V, KETONEN M, KOUKKUNEN H *et al.* for the FINAMI study group. The effect of correcting for troponins on trends in coronary heart disease events in Finland during 1993-2002 : the FINAMI Study. *Eur Heart J*, 2006 ; 27 : 2394-2399.
6. WAGNER A RUIDAVETS JB, MONTAYE M *et al.* Evolution de la maladie coronaire en France de 2000 à 2007 BEH 40-41 ; 8 novembre 2011.
7. DUCIMETIERE P, HAAS B, RUIDAVETS JBR *et al.* Fréquence et mortalité à 28 jours des divers épisodes d'insuffisance coronaire aiguë dans trois régions françaises en 2006 BEH 40-41 ; 8 novembre 2011.
8. TUNSTALL-PEDOE H, VANUZZO D, HOBBS M *et al.* Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations. *Lancet*, 2000 ; 355 : 688-700.
9. RUIDAVETS JB, HAAS B, MONTAYE M *et al.* Létalité de l'infarctus dumyocarde des patients hospitalisés et son évolution dans les trois registres français des cardiopathies ischémiques, 1997-2002. *Bull Epidemiol Hebd*, 2006 ; (8-9) : 67-8.
10. AOUBA A, EB M, REY G *et al.* Données sur la mortalité en France : principales causes de décès en 2008 et évolutions depuis 2000. *BEH,* 22 ; 7 juin 2011.
11. KING H, AUBERT RE, HERMAN WH *et al.* Global burden of diabetes, 1995 – 2025 : prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care,* 1998 ; 21 : 1414-1431.
12. KEYS A, MENOTTI A, KARVONEN MJ *et al.* The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol,* 1986 ; 124 : 903-915.
13. KASTORINI KM, HARALAMPOS MILIONIS J, ESPOSITO K *et al.* The Effect of Mediterranean Diet on Metabolic Syndrome and its Components A Meta-Analysis of 50 Studies and 534,906 *Individuals Journal of the American College of Cardiology,* Vol. 57, No. 11, 2011.
14. BECK F, GUIGNARD R, WILQUIN JL *et al.* Augmentation récente du tabagisme en France : principaux résultats du Baromètre santé, France. 2010 *BEH,* 20-21 ; mai 2011.
15. BECK F, GUIGNARD R, RICHARD JB *et al.* Premiers résultats du baromètre santé 2010 : Evolutions récentes du tabagisme en France 2010 Disponible à : http://wwwpinpespsantepfr/30000/pdf/Evolutions-recentes-tabagisme-barometre-sante-2010.

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

www.realites-cardiologiques.com

Les flux

Abonnez-vous directement aux flux d'informations
et vous serez régulièrement avertis de la publication sur le site
des articles dans les sous-spécialités qui vous intéressent particulièrement.

Abonnement gratuit.

Insuffisance cardiaque : quoi de neuf ?

→ M. GALINIER
CHU Rangueil, TOULOUSE.

Après une décennie d'échec des nouveaux traitements de l'insuffisance cardiaque, qui avait fait craindre que nous ayons atteint nos limites dans le traitement de cette maladie dont le pronostic demeure sévère, la décennie 2010 a fait renaître l'espérance grâce à deux études positives, SHIFT avec l'ivabradine et EMPHASIS-HF avec l'éplérénone, dont les résultats complémentaires présentés en 2011 viennent éclairer les mécanismes d'action et les indications. Ces nouveaux résultats devraient aboutir à la publication dès cette année de nouvelles recommandations pour le traitement de l'insuffisance cardiaque systolique.

Etude ancillaire échocardiographique de l'essai SHIFT

Présentée à l'ESC en août dernier, cette étude a inclus 411 patients porteurs d'une insuffisance cardiaque systolique (FE ≤ 35 %), en rythme sinusal avec une fréquence cardiaque ≥ 70 batt/min malgré un traitement médical optimal [1]. Une échocardiographie transthoracique a été pratiquée avant l'inclusion, puis après 8 mois de traitement par ivabradine (7,5 mg x 2/j) ou placebo. Les deux groupes étaient tout à fait comparables, 92 % des patients étaient traités par bêtabloquants. Le volume télésystolique indexé, critère primaire de cette étude ancillaire, a diminué de 5,8 mL/m² (p = 0,002) de plus sous ivabradine que sous placebo (une diminution supérieure à 15 % étant retrouvée chez 38 % des patients sous ivabradine et chez 25 % de ceux sous placebo) et le volume télédiastolique indexé de 5,5 mL/m² (p = 0,0019). La fraction d'éjection VG s'est élevée de 2,7 % (p = 0,003) de plus sous ivabradine que sous placebo, une augmentation relative ≥ 5 % étant retrouvée chez 36 % des patients sous ivabradine et chez 23 % sous placebo.

Voici un an, les résultats de l'essai SHIFT avaient démontré un effet favorable du ralentissement de la fréquence cardiaque induit par l'ivabradine sur la mortalité cardiovasculaire et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, critère primaire de l'étude qui était réduit de 18 %. Cette amélioration était essentiellement due à la diminution des événements liés à la défaillance de la pompe cardiaque, décès ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque, alors que l'ivabradine n'avait pas d'effet sur la mortalité totale, probablement du fait d'un manque de puissance, ni sur la mort subite.

Les effets antiremodelage démontrés par l'étude ancillaire échographique viennent expliquer cette action préférentielle sur les événements liés à l'altération de la fonction pompe cardiaque. La diminution des volumes ventriculaires gauches, télédiastoliques et télésystoliques, associée à une augmentation de la fraction d'éjection, qui peut paraître modeste mais est du même ordre que celle observée avec d'autres thérapeutiques, témoigne en effet d'une amélioration de la fonction ventriculaire gauche. Cet effet de remodelage inverse fait rentrer l'ivabradine dans le club restreint des médicaments associant une amélioration de la fonction pompe et une diminution de la morbimortalité. De plus, une nouvelle analyse des données de l'étude SHIFT montre que, chez les patients dont la fréquence cardiaque à l'inclusion était supérieure à 75 bpm, l'ivabradine diminue de manière significative la mortalité totale et cardiovasculaire. Ainsi, l'ivabradine est aujourd'hui indiquée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA II à IV avec dysfonction systolique, chez les patients en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque est supérieure ou égale à 75 bpm, en association au traitement standard comprenant les bêtabloquants ou en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants.

Résultats complémentaires de l'étude EMPHASIS-HF

Ces résultats, rapportés également à l'ESC 2011 [2], portent sur le traitement par éplérénone de sous-groupes de patients fragiles, à plus haut risque d'hyperkaliémie, sujets âgés de plus de 75 ans, diabétiques, insuffisants rénaux, et sur les résultats du suivi en double aveugle pendant près de 10 mois supplémentaires

après l'arrêt prématuré de l'étude du fait d'un bénéfice sur la mortalité. Rappelons que l'étude EMPHASIS-HF a évalué des patients en classe NYHA 2 présentant une fraction d'éjection ≤ 30 %, ou 35 % si le complexe QRS était ≥ 130 ms, traités par IEC et/ou ARA2 et bêtabloquants aux doses optimales, avec un débit de filtration glomérulaire > 30 mL/min et une kaliémie < 5 mmol/L, et ayant été admis pour un motif cardiovasculaire dans les 6 mois précédant la randomisation ou dont le BNP était > 250 pg/mL. Les patients inclus ont été randomisés pour recevoir un traitement par éplérénone 25, puis 50 mg/j ou un placebo. Le suivi moyen a été de 21 mois.

Alors que le critère primaire (décès cardiovasculaires et hospitalisations pour insuffisance cardiaque) était réduit de 37 % par l'éplérénone dans l'ensemble de la population, cette réduction est de 34 % (p = 0,0044) pour les plus de 75 ans, de 44 % (p < 0,0001) pour les diabétiques, de 38 % (p < 0,0001) pour les insuffisants rénaux modérés (débit de filtration glomérulaire entre 30 et 60 mL/min), et cela sans effets secondaires graves, en particulier sans surcroît d'hyperkaliémie sévère. Des résultats identiques sont constatés dans les sous-groupes de patients présentant une FE < 30 % et ceux dont la PAS à l'inclusion était < 123 mmHg. Quant au bénéfice observé après les 10 mois de suivi supplémentaires, il est de même ordre que celui retrouvé initialement.

Cette analyse complémentaire rassure sur la sécurité d'emploi de l'éplérénone chez les patients à risque, à condition de maintenir une surveillance biologique aussi étroite dans la vraie vie que celle réalisée au cours de l'étude qui comprenait un dosage de la kaliémie et de la créatininémie avant, une semaine et un mois après la mise sous éplérénone ou l'implémentation des doses. Chez ces patients, une surveillance biologique apparaît nécessaire tous les 3 mois, ainsi que si survient une situation à risque d'hypovolémie et donc d'insuffisance rénale fonctionnelle pouvant élever la kaliémie, comme par exemple un problème digestif (vomissements ou diarrhées), une fièvre, un épisode de canicule…

De plus, le maintien du bénéfice de l'éplérénone, après un suivi prolongé de 10 mois supplémentaires, permet de lever une des réserves de l'étude EMPHASIS-HF, dont l'arrêt prématuré aurait pu se faire au maximum de l'amplitude du bénéfice, alors que la différence observée sur une étude poussée jusqu'à son terme aurait pu être moindre. Ainsi, à côté des IEC (ou des ARA2 en cas d'intolérance de ces derniers) et des bêtabloquants, les antagonistes des récepteurs de l'aldostérone constituent le troisième traitement neuro-hormonal nécessaire à la prise en charge des patients présentant une insuffisance cardiaque systolique, d'autant plus qu'une autre étude ancillaire d'EMPHASIS a démontré un effet bénéfique de l'éplérénone dans la prévention de la fibrillation atriale dont l'incidence était réduite de 42 % par rapport au groupe placebo (p = 0,034).

Rappelons que dans les suites de ces résultats, une AMM a été accordée le 24 avril 2012 à Inspra (éplérénone) dans l'insuffisance cardiaque de stade NYHA II et FEVG ≤ 30 % en complément des traitements standards.

Traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEP)

A la différence de celui de l'insuffisance cardiaque systolique, le traitement de l'ICFEP continue à marquer le pas [3]. Ainsi, si l'insuffisance cardiaque systolique chronique est devenue une maladie neuro-hormonale expliquant le bénéfice des bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone et du système nerveux sympathique, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 sont restés en échec au cours de l'ICFEP, soulignant que ce syndrome clinique factuel n'est peut-être qu'une maladie imaginaire, regroupant des entités physiologiques très différentes, réclamant chacune une thérapeutique étiologique spécifique pour s'y opposer.

Ainsi, une vasodilatation aiguë par injection de nitroprussiate de soude diminue de manière similaire les pressions de remplissage ventriculaire gauche, dont l'élévation constitue le dénominateur commun de toute insuffisance cardiaque, dans les deux formes, systolique et diastolique, mais élève le volume d'éjection systolique de manière beaucoup plus importante dans l'insuffisance cardiaque systolique que dans l'ICFEP malgré une baisse supérieure de la pression artérielle dans cette dernière, confirmant une sensibilité marquée aux conditions de précharge dans l'ICFEP [4].

Il faut donc maintenant démanteler ce que nous avions trop facilement uni. L'ICFEP recouvre, en effet, non seulement des maladies très différentes comme la cardiopathie hypertensive, la maladie coronarienne, les cardiomyopathies du diabète et de l'obésité, les cardiomyopathies restrictives, mais également des processus physiopathologiques très variables. De plus, la dysfonction diastolique que nous pensions le dénominateur commun de ce syndrome, même si de multiples facteurs pouvaient en être à l'origine (hypertrophie des cardiomyocytes, fibrose interstitielle, dépôt des produits finaux de la glycation chez les diabétiques, ischémie myocardique), n'est mise en évidence que chez environ 60 % des patients (67 % dans CHARM, 53 % dans I-Preserve, 65 % dans le registre Olmsted County).

Enfin, les nouvelles techniques d'échocardiographie nous ont révélé que si la fonction systolique circonférentielle restait normale chez ces patients, rendant compte de l'absence d'altération de la

fraction d'éjection, la fonction systolique longitudinale était précocement atteinte, notamment au cours de l'HTA. La fibrose interstitielle, en désorganisant l'agencement des lames des cardiomyocytes, pourrait en être à l'origine. Une incompétence chronotrope, un remodelage et une dysfonction auriculaire gauche, une augmentation de la rigidité artérielle proximale conduisant à un déséquilibre du couple ventriculo-artériel peuvent également être en cause. Il est donc temps de démembrer ce syndrome d'IC-FEP qui, s'il a permis des progrès épidémiologiques et des études pronostiques, est trop vague, regroupant une population très hétérogène de patients, reposant sur de trop nombreuses étiologies et processus physiopathologiques pour répondre à des traitements univoques. Les cardiopathies hypertensives, diabétiques, de l'obèse, les cardiomyopathies restrictives, la maladie coronarienne sont autant de pathologies distinctes, à l'origine de poussées d'insuffisance cardiaque aiguë sans altération de la fraction d'éjection, pour lesquelles il faut maintenant proposer, grâce à de nouveaux essais thérapeutiques dédiés, des prises en charges spécifiques.

Télésurveillance

A côté de ces progrès nosologiques et thérapeutiques, la télésurveillance pourrait optimiser le suivi des patients insuffisants cardiaques, notamment éducatif, à condition de ne pas être une réponse purement technique et déshumanisée mais de constituer un complément aux soins cliniques traditionnels sans se substituer à eux et de s'intégrer aux structures de soins existantes. Elle pourrait ainsi constituer une des réponses les plus adaptées aux nombreux défis que pose l'insuffisance cardiaque, notamment au risque de réhospitalisation après une première décompensation qui est associée à un pronostic péjoratif. En effet, au cours du récent essai DOSE, le taux d'événements à 60 jours après une hospitalisation pour insuffisance cardiaque aiguë est de 42 % (décès, réhospitalisation, visite aux urgences) alors que les patients étaient initialement hospitalisés dans des services spécialisés (5). Le télésuivi, qui permet de surveiller le statut clinique d'un patient à distance, peut prendre des formes diverses : la plus simple consistant à des appels téléphoniques réguliers, la plus complexe à la surveillance d'un grand nombre de variables physiologiques à l'aide d'appareils embarqués chez les patients porteurs d'un stimulateur cardiaque, et la plus réaliste basée sur des systèmes autonomes de suivi à distance qui transmettent l'information du domicile du patient à un centre de service pour qu'elles soient évaluées par un professionnel de santé. Cette télésurveillance ne se conçoit pas isolément, mais doit être intégrée à une prise en charge globale, pluridisciplinaire, coordonnée, incluant une éducation thérapeutique des patients insuffisants cardiaques.

Le recueil actif ou passif et la transmission journalière des constantes vitales, tension artérielle, fréquence cardiaque, poids, et des symptômes, ainsi que la mesure de l'activité quotidienne par un actimètre, permettent une détection des premiers signes de détérioration clinique, conduisant à une intervention précoce du clinicien, évitant ainsi une hospitalisation. En effet, il a été démontré que les premiers symptômes d'aggravation de l'insuffisance cardiaque survenaient 8 à 12 jours avant l'hospitalisation et la mesure de l'impédance thoracique chez des patients appareillés retrouve une diminution de ce paramètre, qui est inversement corrélé aux pressions capillaires pulmonaires, en moyenne 18 jours avant l'hospitalisation.

Les différentes données recueillies au domicile sont transmises soit par un simple appel téléphonique, soit sous forme de codes par le réseau téléphonique ou par une connexion internet, à un centre de service auquel ont accès les professionnels de santé qui surveillent l'état du patient, permettant de s'affranchir des barrières géographiques et ainsi d'être accessibles à la plupart des patients. Les données et les tendances indiquées sont comparées à des paramètres préétablis individuellement pour chaque patient et une alerte est donnée si les informations se situent hors de ces limites. Le professionnel de santé peut alors réagir, en général en téléphonant au patient pour s'assurer de la réalité de la situation clinique, en lui posant des questions supplémentaires, et optimiser si nécessaire sa prise en charge nutritionnelle, physique ou médicamenteuse, le plus souvent en modifiant les doses de diurétiques. Si besoin, il lui recommandera une consultation rapide auprès de ses médecins référents, généraliste et/ou cardiologue, ou en cas d'urgence organisera une hospitalisation, en lien avec le SAMU si son état l'impose.

Les plus récentes données de la littérature sur ce sujet retrouvent cependant des résultats contradictoires. La dernière méta-analyse Cochrane [6] portant sur 25 études, 11 évaluant la télésurveillance (2 710 patients), 16 un suivi téléphonique structuré (5 613 patients) et 2 ces deux types d'intervention, objective une diminution significative de 34 % de la mortalité grâce à la télésurveillance alors que la diminution de 12 % observée avec la surveillance téléphonique n'atteint pas le degré de significativité. En revanche, elle retrouve une diminution significative des hospitalisations pour insuffisance cardiaque sous l'effet de ces deux types d'intervention, respectivement de 31 % et 33 %. Dans la plupart des études, ces deux techniques sont bien acceptées par les patients et réduisent les coûts de santé. Depuis lors, a été publiée la plus importante étude (Tele-HF) portant sur la télésurveillance qui retrouve des résultats neutres [7]. Dans ce travail ayant inclus 1 653 patients récemment hospitalisés pour insuffisance cardiaque, la télésurveillance journalière des symptômes et

du poids n'a pas modifié, en comparaison aux soins usuels, le critère primaire associant décès et réhospitalisation à 6 mois (quelle qu'en soit la cause) qui est survenu respectivement chez 52,3 et 51,5 % des patients ou les réhospitalisations (49,3 % vs 47,4 %).

Cependant, dans cette étude, 14 % des patients assignés à la télésurveillance n'ont jamais utilisé ce système et, en fin de suivi, seulement 55 % des patients l'utilisaient 3 fois par semaine. Ces résultats neutres rappellent ceux de deux études publiées en 2009. Dans l'HHH study ayant inclus 461 patients, la télésurveillance hebdomadaire des constantes vitales (poids, fréquence cardiaque, pression artérielle, symptômes), associée ou non à une surveillance mensuelle de l'ECG par un système Holter, n'a pas démontré, après un suivi de 12 mois, d'effet significatif sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaque ou les décès par rapport aux soins usuels. Dans la Home-HF study, ayant inclus 182 patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque, la télésurveillance journalière du poids, de la pression artérielle, de la SaO_2 et des symptômes, n'a pas eu d'effet significatif après un suivi de 6 mois sur le nombre ou la durée des hospitalisations par rapport aux soins usuels.

Une analyse de ces expériences négatives permet d'avancer plusieurs explications à ces résultats contradictoires qui pourraient provenir, en dehors d'une sous-utilisation du système par les malades :
– des patients inclus et des centres recruteurs qui ne seraient pas représentatifs des insuffisants cardiaques du monde réel (prépondérance des sujets issus de milieu urbain, catégorie socioprofessionnelle aisée, malades les moins sévères…), avec une prise en charge usuelle optimale des patients du groupe contrôle dont atteste un taux de mortalité annuel particulièrement bas dans ces essais par rapport aux données des cohortes ;
– des paramètres physiologiques faisant l'objet de la télésurveillance, comme le poids ou la SaO_2, dont les variations au cours du suivi seraient trop tardives pour servir de signal adéquat. En effet, la télésurveillance doit permettre de détecter précocement les signes annonciateurs de décompensation cardiaque avant que le patient ne soit plus accessible à une prise en charge ambulatoire ;
– de l'absence d'inclusion dans les systèmes de télésurveillance de réponse éducative ;
– de l'absence de réponses thérapeutiques préspécifiées aux alarmes, notamment d'ajustement de la posologie des diurétiques pour restaurer un statut volémique optimal avant que le patient ne devienne réfractaire à une prise en charge ambulatoire ;
– de la surveillance des alarmes par un personnel non spécialisé dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, incapable de générer des réponses optimales ;
– de la limitation de la surveillance aux heures ouvrables ;
– d'une durée trop courte de la télésurveillance, le plus souvent limitée à 6 mois.

Pour sortir de la phase expérimentale, un nouvel essai de télésurveillance s'impose, intégrant les données du décret d'application de la Loi HPST de 2010, apportant une réponse à ces différentes critiques, en incluant des patients non uniquement sélectionnés par des centres experts dans le domaine, en utilisant des outils de suivi les plus performants possible pour détecter précocement les modifications de la volémie mais d'un maniement simple pour en faire bénéficier le plus grand nombre, en incorporant une prise en charge éducative à la télésurveillance, en aboutissant en cas d'alarme à des réponses thérapeutiques rapides et adaptées grâce à l'inclusion dans la chaîne de surveillance de personnel formé à l'insuffisance cardiaque et de l'ensemble des partenaires du monde médical. Ce type d'étude qui devra aborder le rapport coût/économies, si elle se révèle positive, pourrait aboutir à la création de systèmes experts qui analyseraient les données automatiquement et proposeraient des décisions thérapeutiques impliquant davantage le patient dans son propre suivi. A terme, le développement de cette nouvelle forme de prise en charge d'une maladie chronique pourrait réduire l'hétérogénéité d'accès aux soins sur le territoire et améliorer le pronostic des patients insuffisants cardiaques. Loin de déshumaniser la relation patient/médecin, cette innovation technologique intégrée à nos pratiques devrait renforcer les liens entre le patient et les différents professionnels de santé, en structurant les organisations de leur prise en charge, tout en favorisant une coordination optimale ville-hôpital et médecin généraliste-cardiologue.

Utilisation des peptides natriurétiques comme guide thérapeutique

En permettant une appréciation plus fine de la volémie, elle pourrait être associée demain à la télésurveillance grâce à la miniaturisation des moyens de dosage qui pourraient être effectués au domicile du patient, sur un prélèvement sanguin réalisé au bout du doigt, comme la glycémie. L'étude PROTECT [8] apporte une pierre supplémentaire à l'évaluation de l'intérêt de ce suivi biologique, en retrouvant une amélioration du pronostic des patients insuffisants cardiaques surveillés avec le NT-proBNP associée à une optimisation de leur traitement et une régression du remodelage ventriculaire gauche. Bien que ce type de prise en charge ne soit pas encore recommandé, il se dessine que, si un suivi des peptides est réalisé en ambulatoire, leurs concentrations ciblées doivent être basses, inférieures à 100 pg/mL pour le BNP et 1 000 pg/mL pour le NT-proBNP. L'utilisation des biomarqueurs dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque n'est qu'à sa phase initiale et les

techniques d'omiques, permettant des recherches sans a priori de nouveaux candidats, laissent entrevoir l'émergence de nouveaux biomarqueurs particulièrement pertinents [9].

Ainsi, l'insuffisance cardiaque est plus que jamais une spécialité vivante, en perpétuel renouvellement, aux confins de la cardiologie et de nombreuses autres disciplines où les croyances d'hier ne sont pas les vérités de demain !

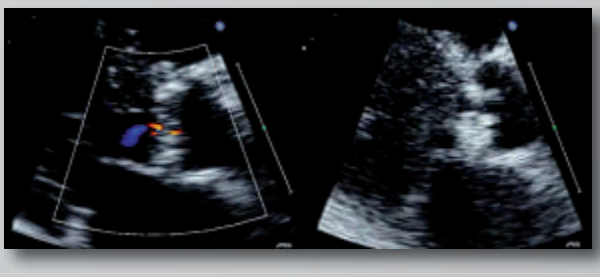
Bibliographie

1. TARDIF JC, O'MEARA E, KOMAJDA M *et al*, on behalf of the SHIFT Investigators. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. *Eur Heart J,* 2011 ; 32 : 2 507-2 515.
2. ZANNAD F, MCMURRAY JJV, KRUM H *et al.* for the EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med,* 2011 ; 364 : 11-21.
3. HOLLAND DJ, KUMBHANI DJ, AHMED SH *et al.* Effects of treatment on exercise tolerance, cardiac function, and mortality in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol,* 2011 ; 57 : 1 676-1 686.
4. SCHWARTZENBERG S, REDFIELD M, FROM AM *et al.* Effects of vasodilatation in heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol,* 2012 ; 59 : 442-451.
5. FELKER GM, LEE KL, BULL DA *et al.* Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med,* 2011 ; 364 : 797-805.
6. INGLIS SC, CLARK RA, MCALISTER FA *et al.* Structured telephone support or telemonitoring programmes for patients with chronic heart failure (Revew). *Cochrane Database Syst Rev,* 2010 ; 8 : CD007228.
7. CHAUDHRY SI, MATTERA JA, CURTIS JP *et al.* Telemonitoring in patients with heart failure. *N Engl J Med,* 2010 ; 363 : 2 301-2 309.
8. JANUZZI JL, REHMAN SU, MOHAMMED AA *et al.* Use of AMino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol,* 2011 ; 58 : 1 881-1 889.
9. SMIH F, DESMOULIN F, BERRY M *et al.* Blood signature of pre-heart failure: a microarrays study. *PLoS ONE*, 2011 ; 6 : e20414.

Conflits d'intérêts : intervenant pour des réunions ou des conférences, et investigateur dans le cadre d'études pour les laboratoires Servier, Pfizer, Roche Diagnostic.

www.realites-cardiologiques.com

Le rétrécissement aortique



Le rétrécissement aortique calcifié est la valvulopathie la plus fréquente en Europe. Les deux étiologies principales sont l'atteinte dégénérative liée à l'âge et la bicuspidie aortique.

L'échographie-doppler cardiaque est, comme dans toutes les valvulopathies, l'examen clé pour évaluer la sévérité du rétrécissement aortique et apprécier son retentissement, notamment sur le ventricule gauche et les pressions pulmonaires.

Dans la rubrique **Formation/Les Cours d'échocardiographie**, nous vous invitons à découvrir la mise en ligne du 6e Cours d'échographie cardiaque consacré au Rétrécissement aortique. Ce cours est divisé en deux grandes parties : un cours théorique et trois cas cliniques vous permettant de mettre en pratique les données "théoriques" acquises.

Ce Cours sur le RA vous est proposé par le Dr G. Dufaitre, Service de Cardiologie de l'hôpital Saint-Antoine à Paris.

Nous vous rappelons que, pour accéder à l'ensemble de ce cours, vous devez avoir une inscription en Premium qui vous permettra de bénéficier de toutes les fonctionnalités du site. Cette inscription en Premium est totalement gratuite.

L'éplérénone est indiquée, **en complément des traitements standards** incluant les bêta-bloquants, pour réduire le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire chez des patients stables présentant une Dysfonction Ventriculaire Gauche (FEVG* ≤ 40%) et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde (IDM) récent.

*Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche

DENOMINATION : INSPRA® 25 mg ou 50 mg, comprimé pelliculé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** 25 ou 50 mg d'éplérénone pour un comprimé pelliculé. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé : boîte de 30, 50 ou 90 comprimés sous plaquette thermoformée. **DONNEES CLINIQUES • Indications thérapeutiques :** L'éplérénone est indiquée, en complément des traitements standards incluant les bêta-bloquants, pour réduire le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire chez des patients stables présentant une dysfonction ventriculaire gauche (FEVG ≤ 40%) et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde récent. **• Posologie et mode d'administration :** Pour un ajustement individuel de la posologie, il est possible d'utiliser des dosages à 25 mg et 50 mg. Posologie d'entretien d'éplérénone recommandée : 50 mg en une prise par jour. Initiation du traitement à 25 mg une fois par jour, augmentation de posologie jusqu'à la dose cible quotidienne de 50 mg une fois par jour, de préférence en quatre semaines, en tenant compte des taux sériques de potassium (voir tableau). Initiation du traitement entre 3 et 14 jours après l'infarctus du myocarde sévère. Un traitement par éplérénone ne doit pas être débuté chez des patients présentant une kaliémie > 5,0 mmol/L. Mesure de la kaliémie avant initiation du traitement, pendant la première semaine, puis un mois après le début du traitement ou l'ajustement de posologie. Puis évaluation périodique comme nécessaire. Après le début du traitement, la posologie doit être ajustée en fonction de la kaliémie comme indiqué dans le tableau ci-après :

Kaliémie (mmol/L)	Action	Ajustement de posologie
< 5,0	Augmentation	25 mg tous les 2 jours à 25 mg une fois par jour 25 mg une fois par jour à 50 mg une fois par jour
5,0 – 5,4	Maintien	Pas d'ajustement de posologie
5,5 – 5,9	Diminution	50 mg une fois par jour à 25 mg une fois par jour 25 mg une fois par jour à 25 mg tous les deux jours 25 mg tous les deux jours à interruption du traitement
≥ 6,0	Interruption	Sans objet

Après une interruption du traitement par éplérénone en raison d'une kaliémie ≥ 6,0 mmol/L, le traitement pourra être repris à la posologie de 25 mg tous les deux jours dès que la kaliémie sera redescendue en dessous de 5,0 mmol/L. ***Enfants et adolescents :*** utilisation non indiquée. ***Personnes âgées :*** Aucun ajustement initial de posologie. En raison de la diminution de la fonction rénale liée à l'âge, risque d'hyperkaliémie augmenté dans cette population. Ce risque peut être également plus élevé quand il existe également une co-morbidité associée à une exposition systémique plus importante, en particulier dans l'insuffisance hépatique légère à modérée. Contrôle régulier de la kaliémie recommandé. ***Insuffisance rénale :*** insuffisance rénale légère : aucun ajustement initial de posologie. Contrôle régulier de la kaliémie recommandé. L'éplérénone n'est pas dialysable. ***Insuffisance hépatique :*** insuffisance hépatique légère à modérée : aucun ajustement initial de posologie. Cependant, en raison d'une exposition systémique plus importante à l'éplérénone chez ces patients, un contrôle fréquent et régulier de la kaliémie est recommandé, en particulier chez les sujets âgés. ***Traitement concomitant :*** En cas de traitement concomitant avec des inhibiteurs légers à modérés du CYP3A4, une posologie initiale de 25 mg une fois par jour doit être utilisée. La posologie ne doit pas dépasser 25 mg une fois par jour. L'éplérénone peut être prise pendant ou en dehors des repas. **C.T.J. :** 2,50 € (25 mg, 50 mg, boîte de 30 comprimés), 2,25 € (25 mg, 50 mg, boîte de 90 comprimés). **• Contre-indications :** Hypersensibilité à l'éplérénone ou à l'un des excipients - Patients avec une kaliémie > 5,0 mmol/L lors de l'instauration du traitement - Patients avec une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine < 50 mL/min) - Patients avec une insuffisance hépatique sévère (Classe Child-Pugh C) - Patients recevant des diurétiques épargneurs de potassium, des suppléments potassiques ou des inhibiteurs puissants du CYP3A4. **• Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi :** *Hyperkaliémie :* Contrôle de la kaliémie à l'initiation du traitement et lors des modifications de posologie. Contrôle régulier en particulier pour les patients à risque d'hyperkaliémie, tels que patients âgés présentant une insuffisance rénale et patients diabétiques. Administration de suppléments potassiques avec éplérénone non recommandée. Une baisse de la kaliémie a été observée en cas de diminution de la posologie d'éplérénone. Une étude a montré que l'association d'hydrochlorothiazide à un traitement par l'éplérénone a contrebalancé l'augmentation de la kaliémie. *Insuffisance rénale :* Contrôle régulier de la kaliémie, notamment en cas de microalbuminurie diabétique. Le risque d'hyperkaliémie augmente avec la diminution de la fonction rénale. Bien que les données de patients souffrant de diabète de type II et de microalbuminurie soient limitées dans l'étude EPHESUS, une incidence accrue d'hyperkaliémie a été observée chez ces patients. Ils doivent donc être traités avec précaution. Eplérénone non éliminée par hémodialyse. *Insuffisance hépatique :* légère à modérée (Classes Child-Pugh A et B) : contrôle des concentrations d'électrolytes. Insuffisance hépatique sévère : utilisation contre-indiquée. *Inducteurs du CYP3A4 :* Co-administration non recommandée. Lithium, ciclosporine, tacrolimus : Co-administration non recommandée. Le comprimé contient du lactose. Par conséquent, il ne doit pas être administré chez les patients atteints de problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficience en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose. **• Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions.** *Associations contre-indiquées :* diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques, inhibiteurs puissants du CYP3A4. *Associations déconseillées :* lithium, ciclosporine, tacrolimus, inducteurs du CYP3A4. *Associations nécessitant des précautions d'emploi :* anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), triméthoprime, IEC, antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARA II), alpha-1-bloquants, digoxine, warfarine, inhibiteurs légers à modérés du CYP3A4. *Associations à prendre en compte :* antidépresseurs tricycliques, neuroleptiques, amifostine, baclofène, glucocorticoïdes, tétracosactide. **• Grossesse et allaitement :** Il est recommandé d'être prudent en cas de prescription d'éplérénone à des femmes enceintes. Les effets indésirables n'étant pas connus en cas d'allaitement, en fonction de l'importance du traitement pour la mère, il conviendra de décider d'interrompre soit l'allaitement soit le traitement. **• Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :** Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. L'éplérénone ne provoque pas de somnolence ou d'altération des fonctions cognitives. Cependant, tenir compte du risque potentiel d'étourdissements en cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines. **• Effets indésirables :** Fréquent (> 1/100, < 1/10) : hyperkaliémie, étourdissements, hypotension, diarrhées, nausées, éruption cutanée, anomalies de la fonction rénale. Peu fréquent (> 1/1000, < 1/100) : pyélonéphrite, éosinophilie, hyponatrémie, déshydratation, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, insomnie, céphalées, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque gauche, fibrillation auriculaire, thrombose de l'artère fémorale, hypotension orthostatique, pharyngite, vomissements, flatulences, prurit, augmentation de la sudation, douleurs dorsales, crampes dans les jambes, gynécomastie, asthénie, malaise, élévation de l'urée, élévation de la créatinine. Fréquence non déterminée : oedème de Quincke. Dans l'étude EPHESUS, un nombre plus important de cas d'accident vasculaire cérébral a été observé dans le groupe de sujets âgés (≥ 75 ans) sans différence statistiquement significative entre les groupes éplérénone (30) et placebo (22). **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES : • Propriétés pharmacodynamiques :** Classe pharmacothérapeutique : Antagoniste de l'aldostérone. Code ATC : C03DA04. **PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE :** *Modèles ville :* Inspra® 25 mg, comprimé pelliculé, boîte de 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/ Aluminium) : n° 34009 366 570 5 2 - prix : 74,87 €, boîte de 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/ Aluminium) : n° 390 981-1 - prix : 202,27 €. Inspra® 50 mg, comprimé pelliculé, boîte de 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) : n° 34009 366 574 0 3 - prix : 74,87 €, boîte de 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/ Aluminium) : n°390 994-6 - prix : 202,27 €. *Modèles hôpital :* Inspra® 25 mg, comprimé pelliculé, boîte de 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/ Aluminium) : n° 566 157-4. Inspra® 50 mg, comprimé pelliculé, boîte de 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/ Aluminium) : n° 566 160-5. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE : Liste I** - Remb Sec. Soc. à 65% - Collect. **EXPLOITANT :** Pfizer - 23-25, avenue du Dr Lannelongue - 75014 Paris - Tél. (standard) : 01 58 07 30 00. Tél. (information médicale) : 01 58 07 34 40. ® : marque déposée. **Date de dernière révision d'AMM :** 02 février 2009. **Pour plus d'informations, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit, disponible sur le site Internet de l'AFSSAPS.** Version n°002 11/10.

inspra® éplérénone

Sauve des vies

Pfizer

EU IN50042a - INY9035 - 05/11 © Tous droits réservés Pfizer SAS 2011 au capital de 38200 euros, RCS PARIS 433 623 550. Locataire gérant de Pfizer Holding France.

Cardiologie interventionnelle : quoi de neuf ?

→ J.P. MONASSIER
Unité de Cardiologie Interventionnelle,
Pôle Hospitalier Privé, MULHOUSE.

	2001	2004	2009
Coronarographies	1 075 623	1 315 515	1 047 945
Angioplasties	332 151	399 558	350 134
Pontages	316 951	283 818	203 025
Revascularisations totales	649 102	720 348	553 159 : - 14,8 %/2001 - 23,2 %/2004

TABLEAU I : Evolution des interventions de revascularisation entre 2001 et 2009.

Les avancées biotechnologiques et pharmacologiques se poursuivent irrésistiblement, facilitant les indications de revascularisation myocardique au cours de la maladie coronaire. Les techniques interventionnelles sont de plus en plus aisées, leur taux de complications ne croît pas grâce, notamment, à une gestion de plus en plus fine des stratégies antithrombotiques. Cependant, l'évolution quantitative des actes d'angioplastie est désormais sur une courbe négative, tout comme si les effets cumulés des études COURAGE, FAME, SYNTAX ainsi que les recommandations de 2010 commençaient à faire leur œuvre. Bien que limité à 2009 et ne pouvant tenir compte de tous les paramètres cités ci-dessus, le travail de Riley *et al.* [1] constate une décroissance de toutes les techniques de revascularisation à partir de 2004. Les données principales (en ne conservant que 2001 – début de l'étude, 2004 – inversion des courbes, et 2009 – fin de l'étude) sont résumées dans le ***tableau I***.

Parallèlement au renversement de tendance concernant l'angioplastie, la diminution constante et progressive des pontages se confirme. La pratique des explorations endocoronaires (échographie et mesure du paramètre de réserve coronaire "FFR") a augmenté de 30 à 40 % à partir de 2005. Une meilleure gestion des facteurs de risque, du traitement médicamenteux postinfarctus (bêtabloquants, statines), l'augmentation de l'implantation des stents actifs (et donc des resténoses ischémiantes) qui a pu atteindre selon les auteurs près de 90 % des procédures dans la population étudiée sont des explications crédibles de cette évolution. Il peut être intéressant d'ajouter que les effets modérateurs de l'étude COURAGE (publiée en avril 2007) [2] ont impacté le volume des revascularisations dès la publication de ses résultats, pourtant très controversés [3]. Les angioplasties se sont ensuite stabilisées alors que les pontages ont poursuivi leur décroissance. Au terme de ce travail très informatif, on peut émettre l'hypothèse d'un effet COURAGE pour l'angioplastie et d'un effet prévention et pharmacologie pour les pontages en raison de lésions moins étendues et moins sévères. Il est possible que l'âge des patients avançant et l'incidence du diabète augmentant, la maladie athéromateuse va malheureusement continuer à évoluer et les revascularisations repartir à la hausse.

Le tour d'horizon 2011 proposé ci-dessous (plus de 1 400 articles référencés dont près de 400 concernant l'infarctus avec sus-décalage de ST) rappellera quelques données plus anciennes et tiendra compte de certains travaux parus début 2012 pour tenter de tracer une ligne continue de l'évolution des thématiques abordées.

Avancées technologiques

1. Les stents actifs

L'année n'a été marquée par aucune révolution dans ce domaine, mais par l'amélioration continue de ces prothèses.

>>> Les stents "Resolute" et "Resolute Integrity" (zotarolimus) offrent des résultats équivalents à ceux des seigneurs de la catégorie (évérolimus), voire supérieurs pour certains critères de jugement, avec un taux de resténoses ischémiantes

à 12 mois de 3,7 %, accompagné d'un risque de thrombose de 0,1 % [4].

>>> Le stent actif au biolimus possède un polymère résorbable. Comparé au stent de référence au sirolimus, les résultats sont "non inférieurs" à 4 ans, voire pour certains paramètres significativement supérieurs (étude LEADERS incluant plus de 50 % de syndromes coronariens aigus) [5]. Le taux de thromboses à 4 ans est de 0,4 % vs 2,0 % (p = 0,004). En OCT (*Optical Coherence Tomography*), on observe que pratiquement toutes les mailles de la plateforme métallique sont couvertes contre 1/3 seulement pour le stent au sirolimus. Le mode de libération de la drogue est optimisé [6], le sirolimus étant libéré à partir de microréservoirs sur un polymère par ailleurs résorbable. La prolifération myo-intimale est réduite de plus de moitié et le remodelage positif de l'artère (effet "Glagov") est divisé par quatre.

2. Infarctus myocardique aigu et SCA sans sus-décalage de ST

Le débat semble clos concernant la fiabilité des stents pharmacoactifs [7]. Avec 3 ans de recul, en comparant deux cohortes successives non randomisées de respectivement 143 (stent sirolimus) et 129 patients (stent NUS) consécutifs présentant un infarctus avec sus-décalage de ST, les auteurs n'observent aucun effet délétère (taux de thromboses : 2,9 vs 2,3 %) et une réduction d'un tiers des nouvelles revascularisations (20,3 vs 33,1 % ; p = 0,01). Il n'existe logiquement aucune modification de la mortalité (4,5 vs 5,7 %). Ces chiffres issus du "monde réel" confirment les résultats à 4 ans de l'essai randomisé TYPHOON qui a fait appel au même stent délivrant du sirolimus [8]. Le taux de nouvelles revascularisations de la lésion cible est respectivement de 7,6 % pour les 355 patients randomisés dans le groupe "actif" contre 14,9 % dans le groupe "nu" (p = 0,0002), avec là aussi un taux identique de thromboses évalué selon les critères les plus récents (thromboses certaines et probables : 4,4 vs 4,8 %) et de décès : 5,8 vs 7,0 % ; p = 0,61.

Les stents à libération de molécules "anti-resténose" ont donc acquis une place scientifiquement incontestable au cours de l'angioplastie des syndromes coronariens aigus (SCA), en réduisant d'un tiers à près de la moitié les nouvelles revascularisations de la lésion coupable sans effets négatifs. Néanmoins, de nouvelles études sont en cours dont EXAMINATION qui compare les stents délivrant de l'évérolimus à des stents nus au cobalt-chrome [9] et dont l'objectif est d'écarter définitivement la crainte d'un surcroît de thromboses. L'évérolimus est considéré comme la molécule la moins thrombogène (0,7 vs 2,9 % à 2 ans par rapport au paclitaxel ; RR : 0,25 ; IC 95 % : 0,12-0,52 ; p = 0,0002) [10].

Dans le monde réel [11], la sécurité apportée par les stents actifs n'est plus discutée de même que leur bénéfice en termes de survie à près de 4 ans (décès cardiaques : 7,3 % vs 19,6 % ; p < 0,001), la fonction rénale apparaissant comme le facteur prédictif principal d'évolution défavorable.

3. Les stents résorbables

Au bout de quelques mois, un stent n'a plus de raison d'exister, la plaque athéromateuse traitée étant remplacée par une zone fibreuse cicatricielle idéalement non sténosante. La permanence d'une prothèse métallique au long cours génère une contrainte mécanique inutile, modifie le phénotype du tissu pariétal sous-jacent et maintient un risque de thrombose tardive. Le concept de stents résorbables (dont le nom semble se modifier, remplacé par le terme *bioresorbable scaffolds* – échafaudages –) [12] est né des insuffisances tant des prothèses métalliques que de celles recouvertes d'une molécule pharmacoactive. Par définition, on considère ici les prothèses entièrement résorbables (pour certaines – cf. ci-dessus – seul le polymère disparaît). Cette nouvelle technologie pourrait constituer la 4e révolution du traitement endovasculaire des sténoses athéromateuses après le ballon de A. Gruentzig (1977), le stent nu (J. Puel et U. Sigwart 1986) et les stents pharmacoactifs (1999-2002). On oublie trop souvent l'apport du guide mobile (*rapid exchange floppy guide wire*) qui est bien plus qu'un progrès technique car, sans lui, l'angioplastie n'aurait connu aucun développement (R. Simpson 1983).

Les prothèses totalement biorésorbables "acceptent de disparaître sans laisser de traces une fois leur travail accompli" [13], le retour à un endothélium et une média fonctionnels laissant une paroi coronaire localement "guérie" ayant évité resténose, thrombose tardive et risque hémorragique lié aux drogues antithrombotiques. Les premières tentatives ont avorté, en raison notamment d'intenses réactions inflammatoires. Après un intervalle libre d'abandon de la technologie (on se souvient que le même phénomène s'était produit avec les premiers stents dont le taux de thromboses était rédhibitoire avant de connaître la résurrection que l'on sait…), les travaux ont repris et autorisent un réel espoir [14]. Les avantages de telles prothèses temporaires de seconde génération (faudra-t-il expliquer aux patients qu'on leur implante un "échafaudage" qui, par définition, est transitoire ?) sont réunis dans le ***tableau II***.

Les études fleurissent et les premiers résultats commencent à être connus. Ces prothèses doivent bénéficier des qualités de tout stent, mais être progressivement hydrolysées sans engendrer de réaction pariétale excessive. Le programme ABSORB (biorésorbable + évérolimus) comprend une cohorte "A" de 30 patients suivis cliniquement et une cohorte "B" de 101 patients soumis après randomisation à un suivi clinique, angiographique et par imagerie endovasculaire pendant soit à 6 et 24 mois ("B1"), soit à

Avantages	Stents "nus"	Stents "actifs"	Stents "résorbables"
Contrainte radiaire	Permanente	Permanente	Transitoire
Traitement antiplaquettaire double prolongé	Non	Oui	Non
Thromboses tardives	Oui	Oui	Non
Remodelage artériel (Effet Glagov)	Non	Non	Oui
Accès ultérieur aux branches latérales*	?	?	Oui
Malapposition tardive	Non	Oui	Non
Réintervention locale (stent ou pontage)	Possibles difficultés	Possibles difficultés	Aisée
Artefacts si IRM	Oui	Oui	Non
Récupération de la fonction pariétale	Non	Non	Possible
* Naissant du stent.			

TABLEAU II : Avantages et inconvénients des différents stents. Adapté à partir de [13].

12 et 36 mois ("B2"). La cohorte "A" a pu être suivie 4 ans sans aucun événement clinique grave lié à la prothèse. La résorption est pratiquement complète au bout de deux ans, avec des mailles de stents invisibles en écho ou en OCT.

Le bout du chemin est proche d'autant plus que plusieurs produits sont à l'étude [14] :
– stent IGaki-Tanai, précurseur, efficace mais difficile à implanter et sans avenir sous sa forme initiale ;
– stents en alliage comprenant du magnésium (étude PROGRESS AMS) montrant une résorption en 4 mois, mais un taux de 40 % de resténoses, raison pour laquelle des évolutions sont en cours (AMS 2 et 3) ;
– stent Reva dont le polymère est du carbonate de tyrosine (étude RESORB) et qui, dans sa dernière version, libère de l'évérolimus ;
– stent Ideal totalement résorbable au sirolimus, associé à de l'aspirine pour réduire la réaction inflammatoire.

Les explorations endocoronaires

FFR, échographie endoluminale, tomographie par cohérence optique se développent rapidement. L'imagerie intravasculaire permet de mieux comprendre la physiopathologie de la maladie coronaire et l'évolution histologique après implantation d'endoprothèses. Il est certain que ces techniques auront un impact en pratique quotidienne dans un délai bref. Elles pourront justifier un chapitre plus étendu en 2013.

La FFR (*Fractional Flow Reserve*) en est au stade de la pratique quotidienne (aux frais des institutions car ignorée des organismes payeurs). Elle permet de démontrer en temps réel l'ischémie dans un ou plusieurs territoires et faire poser, voire guider, la revascularisation. Les études FAME font partie de celles qui ont transformé les comportements avec un impact sur le pronostic des patients. Un pas de plus a été franchi en démontrant l'intérêt de cette mesure au cours des syndromes coronariens aigus sans sus-décalage de ST [15]. En ne tenant compte que de ce paramètre, on économise le nombre de stents implantés sans modifier le pronostic. Fini le concept de stabilisation d'une plaque instable et inhomogène ! Même dans ce contexte, l'ischémie est le facteur décisionnel.

SYNTAX... Suite

L'année a été marquée par l'intérêt porté à la recherche de sous-groupes qui bénéficieraient plus ou moins de l'une ou l'autre technique de revascularisation. M.C. Morice avait montré [16] que les patients atteints d'une lésion du tronc gauche évoluaient de façon parallèle à 1 an, à l'exception d'un plus grand nombre de revascularisations pour l'angioplastie et d'AVC pour le pontage (***tableau III***). Il n'apparaissait aucune différence en fonction du nombre de vaisseaux sténosés, mais le tertile supérieur du score Syntax montrait un bénéfice très significatif en faveur de la chirurgie (événements graves : 12,9 vs 25,3 % ; p = 0,008). Le taux de thromboses de stents était de 4 % par patient et de 1 % par stent, voisin des 4 % d'occlusion de greffons chez les pontés.

A 3 ans, les chiffres évoluent [17] vers un bénéfice du pontage chez les tritronculaires alors que les résultats "des troncs"

	Angioplastie	Pontage	p
Evénements majeurs	15,8 %	13,6 %	0,44
Décès toutes causes	4,2 %	4,4 %	0,88
Infarctus myoc.	4,3 %	4,1 %	0,97
AVC	0,3 %	2,7 %	0,009
Nouvelles revasc.	12,0 %	6,7 %	0,02
Décès + AVC + revasc.	7,0 %	9,1 %	0,29

TABLEAU III : SYNTAX et tronc gauche à 1 an.

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

	Tritronculaires	Troncs
DC + AVC + Inf.	10,6/14,8 %*	14,3/13,0 %
Décès	5,7/9,5 %*	8,4/7,3 %
AVC	2,9/2,6 %	4,0/1,2

TABLEAU IV : Etude SYNTAX : tronc gauche et tritronculaires à 3 ans.

ne se détériorent pas (***tableau IV***), ceux de la population globale des diabétiques non plus. Un score Syntax au-delà de 33 s'accompagne également d'une supériorité du pontage.

Les données sont désormais claires : plus les patients sont anatomiquement gravement touchés, plus le pontage est indiqué, mais, pour les populations à score bas ou intermédiaire, l'angioplastie est une option acceptable y compris pour les atteintes du tronc gauche. Le cardiologue interventionnel doit prendre particulièrement en compte les pluritronculaires alors que "les troncs" évoluent globalement de façon favorable avec les deux techniques. Il est tout aussi important de ne pas se limiter à l'évaluation anatomique, mais de considérer les comorbidités qui peuvent aggraver le pronostic différemment en fonction de la technique choisie [18].

Cette étude SYNTAX, particulièrement bien analysée, laisse toujours le lecteur sur sa faim quant aux AVC chirurgicaux et leur gravité. Enfin, il serait important que la variabilité inter-centres qui suit une courbe de Gauss soit publiée. Il faut espérer qu'elle ne modifie pas (si elle est très asymétrique) les résultats de l'ensemble de l'étude. Ces données non publiées laissent un goût d'inachevé.

L'infarctus myocardique aigu

Malgré les bénéfices indiscutés de l'angioplastie à la phase aiguë des SCA, et notamment en cas de sus-décalage de ST (STEMI), il est possible d'optimiser les résultats.

1. Confirmation des stents actifs

Ce sujet a été abordé dans un des chapitres précédents.

2. Encore quelques échecs techniques de très mauvais pronostic...

Dans un très beau travail rétrospectif de l'équipe de Washington portant sur 2 900 patients présentant un STEMI traité par angioplastie, les auteurs relèvent 111 échecs techniques (absence de rétablissement du flux épicardique), soit 3,98 %. Les facteurs prédictifs sont le sexe féminin, le choc cardiogénique, des antécédents d'artériopathie des membres inférieurs ou d'angioplastie. La mortalité est évidemment considérablement plus élevée (18 vs 4 % en phase hospitalière et 48 vs 14 % à distance) [19].

3. Et des échecs cliniques

Le score Syntax (score SX) complété par des données cliniques (âge, fraction d'éjection, créatinine) devenant le score CSS (*Clinical Syntax Score*) permet de les prédire. Sur 114 patients consécutifs âgés de 79,6 ± 4,1 ans, 39 ont un score SX ≤ 15, 40 entre 15 et moins de 23 et enfin 35 ≥ 23. La mortalité à 30 jours est résumée dans le ***tableau V***.

Certaines situations anatomiques créent le risque et exigent une grande expérience. Il en est ainsi des occlusions aiguës du tronc gauche dont l'incidence est heureusement faible. Les séries sont peu nombreuses et les publications limitées à des faits cliniques isolés. On y retrouve des étiologies rares, la thrombose pouvant survenir dans le cadre de pathologies thrombogènes (hémopathies), de dissections aortiques, voire spontanées, ou d'embolies d'origines diverses [20]. Le groupe de Karabay fait état d'une mortalité hospitalière "honorable" de 25 % au sein de 8 patients dont 7 étaient évidemment en choc cardiogénique [21]. Lee et Izumikawa [22, 23] ont fait le point sur ce sujet particulier. Les patients sont d'emblée en choc cardiogénique une fois sur deux, ont présenté un arrêt circulatoire inaugural dans 17 % des cas. 82 % d'entre eux (série de 72 patients) ont nécessité une contrepulsion et un tiers une technique de suppléance circulatoire. Malgré une reperfusion angiographiquement satisfaisante dans 83 % des cas, la mortalité hospitalière est supérieure à 40 % (les premiers cas datent de 1988) suivie à 2 ans de 25 % de décès parmi les survivants. L'état de choc initial est le facteur de mauvais pronostic. La survie à long terme ne dépasse pas 25 %. La gestion de ces cas particuliers reste incertaine, mais il pourrait être suggéré de débuter par l'implantation d'une suppléance circulatoire évitant les orages de reperfusion.

4. Comment optimiser les résultats ?

Un certain nombre de données électriques et biologiques précoces permettent d'émettre un pronostic et de prévoir des mesures spécifiques de protection myocardique.

L'analyse minutieuse de l'**électrocardiogramme initial** permet de prévoir les situations anatomiques les plus sévères. Outre l'aspect péjoratif de distorsion de QRS décrit par Birnbaum il y a plusieurs années, la présence d'un bloc complet de la branche droite du faisceau de His (6,3 %) aboutit, malgré la désobstruction,

	Groupe "Haut-Risque"	Groupe "Risque Faible + Intermédiaire"	p
SX	37,1 %	5,1 %	< 0,0001
CSS	25,5 %	1,4 %	= 0,0001

TABLEAU V : Pronostic des STEMI en fonction de l'anatomie et de la clinique.

– Sus-décalage en antérieur + DI et VL (aVL > 0,1 mV) – Miroir Inférieur > = 0,1 mV – Sus-décalage aVR > 0,05 mV – Bloc complet droit – Sus décalage en V1 > 0,25 mV – Somme ST V1-V6 + miroir II, III, VF > 17,5 mm*
*valeur prédictive positive = 91,7 %

TABLEAU VI : Valeur pronostique de l'ECG initial dans les infarctus antérieurs.

à une mortalité voisine de 15 % [24]. Cet aspect est fréquent dans les occlusions du tronc (26 %) ou de l'IVA ostiale. Un sus-décalage de ST en aVR doit également attirer l'attention et faire craindre une atteinte proximale du réseau gauche associée à des sténoses diffuses [25]. Ces signes électriques annonçant une occlusion proximale de l'artère principale, qui conduit malgré la reperfusion à des fractions d'éjection basses et à un pronostic vital plus péjoratif, sont synthétisés dans le ***tableau VI*** [26-28].

La numération sanguine a été analysée il y a plusieurs années. L'existence d'une anémie peut être disponible rapidement, de même que l'élévation importante des leucocytes et du volume plaquettaire. L'adjonction d'un dosage du BNP, immédiatement dès l'admission (disponible en moins de 20 minutes), prédit également un risque de no-reflow et une mortalité hospitalière plus élevée (16,2 vs 3,3 % ; p = 0,023) [29]. Une valeur > 90 pg/mL a une sensibilité de 80 % et une spécificité de 70 % pour prédire une reperfusion tissulaire médiocre [30]. Une valeur cible de 100 pg/mL prédit le no-reflow, la survenue d'une insuffisance cardiaque et le risque de décès (***tableau VII***) [31].

5. L'accompagnement pharmacologique

Il est un sujet d'actualité dans l'attente des résultats de l'étude CIRCUS (utilisant la ciclosporine) pour prévenir les lésions de reperfusion dont on peut penser qu'elles sont plus fréquentes et plus sévères dans les cas décrits ci-dessus.

	No-reflow	IC	Décès	p
< 100	9 %	5,5 %	1,7 %	< 0,001
> 100	24 %	32,3 %	15,6 %	< 0,001

TABLEAU VII : BNP initial et pronostic.

>>> La prescription d'une **dose de charge de clopidogrel** pendant la phase préhospitalière reste discutée [32]. Les résultats d'un registre multicentrique incluant 5 955 patients du "monde réel" entre 2005 et 2009 mettent en évidence une diminution de la mortalité, tant en analyse uni- que multivariée (3,4 vs 6,1 % ; p < 0,01 et RR : 0,60 ; IC 95 % : 0,35-0,99 ; p = 0,048). Le bénéfice est encore supérieur quand les patients bénéficient d'un antiGpIIb/IIIa en salle interventionnelle (RR : 0,40 ; IC 95 % : 0,19-0,83 ; p = 0,01). Cela va dans le sens de l'essai randomisé CIPAMI (166 patients avec dose de charge préhospitalière versus 171) qui montre une diminution du critère décès + réinfarctus + nouvelles revascularisations urgentes : 2,5 vs 7,5 % ; p < 0,05) [33].

>>> Il est difficile de faire un choix antithrombotique qui allie efficacité et sécurité. Si on rappelle les données issues de HORIZONS-AMI (effectuée avant la généralisation de la thrombectomie) [34], on constate un bénéfice de la bivalirudine sur les héparines associées aux antiGp, tous les patients ayant absorbé une dose de charge de clopidogrel au laboratoire de cathétérisme (***tableau VIII***).

Ajouter en préhospitalier un antiGp ne semble pas augmenter le gain obtenu par la bivalirudine (***tableau IX***) [35].

D'autres protocoles "pré-cath-lab" sont proposés [36]. Ils doivent tous comporter une action antiplaquettaire puissante associée à une molécule antithrombine, la bivalirudine paraissant prendre le dessus.

L'intérêt de l'utilisation la plus précoce possible des antiGpIIB/IIIA ne fait plus de doute. Les résultats d'APEX-AMI, étude randomisée testant une molécule sans lien avec la coagulation mais au cours de laquelle tous les STEMI inclus

	Bivalirudine	HNF ou HF + antiGp	p
"MACE"	9,3 %	12,2 %	0,006
Hémorr. majeures	5,0 %	8,4 %	0,0001
Cardiaques "MACE"	5,5 %	5,5 %	0,98
Décès cardiaques	1,8 %	2,9 %	0,03

TABLEAU VIII : Résultats de l'étude HORIZONS-AMI.

	UFH ou énox + antiGp	Bivalirudine + antiGp	Bivalirudine	p
Récidive ischémique	17,8 %	19,4 %	19,2 %	ns
Décès	3,2 %	3,3 %	3,1 %	ns

TABLEAU IX : Bivalirudine + antiGp en préhospitalier. Suivi à 1 an.

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

	Pas d'antiGp	Pré Cath-Lab	Cath-Lab	p
Décès*	5,5 %	3,2 %	4,8 %	0,015
Décès + Ins. Card. + Choc	11,6 %	8,4 %	10,0 %	0,018
Hémorr. sévère	0,7 %	0,5 %	0,7 %	0,753
Hémorr. modérée	4,6 %	5,2 %	4,1 %	0,311
Hémorr. sévère + modérée	5,3 %	5,7 %	4,8 %	0,500
AVC hosp.	1,2 %	0,5 %	0,6 %	0,042
AVC hémorr.	4/21	0/6	4/17	-
AVC hschém.	14/21	2/6	11/17	-
AVC cause inconnue	3/21	4/6	3/17	-
AVC J90	1,4 %	1,1 %	1,2 %	0,611

TABLEAU X : AntiGp dans APEX-AMI.

ont été traités ou non (selon la décision de l'opérateur) par l'une des trois stratégies antiplaquettaires par voie intraveineuse, sont décisifs. On observe un bénéfice vital et fonctionnel sans surcroît d'hémorragies. Les résultats sont présentés dans le ***tableau X*** [37].

Les possibilités sont donc nombreuses entre la dose de charge de clopidogrel, de prasugrel, de ticagrélor ou les antiGp toujours associés aux antithrombines… et à l'aspirine.

>>> L'association d'un **antithrombine** et d'une **stratégie antiplaquettaire maximale** pose la question d'un éventuel surrisque hémorragique. L'étude ACUITY avait comparé 3 groupes : bivalirudine seule ou associée à un antiGp, l'héparine non fractionnée ou l'enoxaparine + antiGp. Il n'apparaissait aucune différence de mortalité à 1 an, ni de nouvelle ischémie. Toutefois, la bivalirudine seule est moins hémorragipare (3,7 vs 7,1 % ; p < 0,001) [38].

>>> L'amélioration des résultats de l'angioplastie primaire passe également par la **prévention des lésions de reperfusion** et de leurs conséquences. Le postconditionnement non pharmacologique est au cœur du débat avec des essais favorables et d'autres négatifs. La **thrombectomie** a rallié tous les suffrages, malgré ses nombreux paradoxes qui dépassent l'objectif de cette revue. Elle n'a pas fait l'objet de publications importantes en 2011.

Le postconditionnement, qui a un support expérimental particulièrement solide, reste discuté. Alors que les premiers essais de "preuves de concepts" chez l'homme avaient donné de réels espoirs, Freixa [39] publie un essai randomisé (n = 99) qui, non seulement, ne montre pas de bénéfice en termes de diminution de la taille de l'infarctus (IRM), mais suggère un possible effet délétère. Il est impossible d'aborder ici tous les problèmes que pose le passage du rongeur dont le rythme cardiaque est de 400 par minute à l'Homme. Dès lors, les séquences de "reperfusion-réocclusion" d'une durée d'une minute peuvent ne pas être biologiquement équivalentes. En outre, seuls moins de 20 % des patients ont été "thrombectomisés". Les alternances "gonflage-aspiration" du ballon peuvent, en outre, générer des embolies distales. On comprend aisément que si la perfusion distale n'est pas idéale, les lésions cellulaires ne peuvent se produire et donc leur prévention n'a pas d'intérêt. Tout se passe comme si le "no-reflow" protégeait contre la réoxygénation délétère tout en empêchant la "réanimation" cellulaire : paradoxe au sein du paradoxe de la reperfusion ! L'avenir est probablement à l'association des deux méthodes ou, espérons-le, au couple ciclosporine-thrombectomie.

Les autres techniques de conditionnement dont le "*Remote preconditioning*" qui consiste à créer une ischémie intermittente d'un membre à l'aide d'un brassard tensionnel et qui devrait initier les mêmes voies de protection myocardique que les pré- et postconditionnement mériteront de susciter des travaux passionnants. Le sujet est encore trop débattu pour en faire le point complet dès cette année, mais il va occuper les cliniciens et les chercheurs au cours de l'année en cours. Ce chapitre sera, à n'en pas douter, en évidence en 2013.

>>> Les **bêtabloquants** sont-ils utiles au cath-lab ? On sait que devant une fibrillation ventriculaire de reperfusion récidivant malgré des chocs électriques itératifs, la solution réside dans le regonflage du ballon et l'injection de bêtabloquants. Ces derniers ont-ils une utilité pour protéger le myocarde ? Le **landiolol** est une molécule à demi-vie très courte. Elle a été testée dans une étude randomisée de preuve de concept (n = 47 vs 49). Les patients présentaient un STEMI sans état de choc. On constate un remodelage significativement moindre en échographie à 6 mois, ainsi qu'une amélioration significative de la fraction d'éjection, alors que cette dernière reste stable dans le groupe contrôle [40].

>>> L'intérêt potentiel de la mise en place d'une **contrepulsion** systématique avant désobstruction a été réexaminé comme celui d'une **suppléance** circulatoire préalable dans le choc cardiogénique. La diminution de la postcharge et l'optimisation du flux coronaire permis par la contrepulsion intra-aortique ont été étudiées précédemment. L'étude CRISP [41] a inclus 337 patients présentant un infarctus antérieur sans choc

cardiogénique qui ont été assistés avant le début de la procédure d'angioplastie. La taille de l'infarctus mesurée en IRM montre une tendance vers une réduction de la zone détruite (différence : 4,4 % ; p = 0,08). A 6 mois, 1,9 % des patients sont décédés dans le groupe contre-pulsion contre 5,2 % dans le second, tendance intéressante mais différence non significative (p = 0,12). Devant ce nouvel échec (?), on peut considérer soit que cette technique ne laisse entrevoir aucun bénéfice significatif, soit que l'essai devrait porter sur un plus grand nombre de patients sélectionnés sur des critères de gravité initiale ECG et/ou biologiques. Les patients candidats sont ceux présentant une occlusion de l'IVA proximale (TIMI 0,1) avec des signes électriques énumérés plus haut. La moindre lourdeur de cette assistance due aux progrès technologiques mérite d'être réétudiée afin d'améliorer les valeurs de fractions d'éjection finales d'autant plus que les complications vasculaires sont devenues plus rares (5,2 % à un mois).

La **suppléance circulatoire** est de plus en plus fréquemment évoquée chez les patients en état de choc cardiogénique. Elle est installée avant de débuter la procédure de revascularisation. Chung rapporte une brève série de 20 patients dont 14 avaient dû être soumis à une réanimation cardiocirculatoire. La durée moyenne d'installation du système est de 17 minutes. Dans 14 cas, l'assistance a pu être interrompue en présence d'une hémodynamique spontanée satisfaisante. 10 patients ont survécu en moyenne 476,6 ± 374,6 jours [42]. Même si ce travail ne concerne qu'une population limitée, il est encourageant. Cette méthode permet à l'angioplasticien de mettre son patient à l'abri des orages hémodynamiques de reperfusion qui peuvent générer des décès au cath-lab (souvent passés sous silence). Elle permet également aux chirurgiens de réintégrer les équipes d'urgence. **Les vraies "Heart Teams" sont celles-là !!**

Et la chirurgie ?

Outre les suites de SYNTAX (cf. plus haut), une mise au point sur la revascularisation par angioplastie ne peut se passer d'examiner les évolutions chirurgicales, les deux techniques restant plus que jamais complémentaires et associées. SYNTAX a clairement démontré que le choix devait s'orienter vers le pontage dès que le score anatomique dépassait 32. Mais quelle chirurgie : à cœur battant (15 % dans SYNTAX) ? Avec le plus grand nombre possible de greffons artériels ? Revascularisation complète ou réservée aux vaisseaux majeurs ?

Le travail le plus important concerne l'intérêt du "**cœur battant**" avec la publication récente de la plus large étude randomisée [43], multicentrique, ayant inclus 4 752 patients (étude CORONARY). Les auteurs n'observent à 30 jours aucune différence quant au critère de jugement premier composé des décès, des AVC, des infarctus non fatals et des insuffisances rénales exigeant une dialyse. Les transfusions ont été significativement plus rares dans le groupe *off-pump* (50,7 vs 63,3 % ; p < 0,001), de même que les insuffisances rénales aiguës (28,0 vs 32,1 % ; p = 0,03). Toutefois, le taux de réinterventions a été supérieur dans ce groupe (0,7 vs 0,2 % ; p = 0,01). 184 patients ont été convertis en CEC et ont été exclus du suivi. Ces résultats précisent que le degré de revascularisation complète est inférieur sans CEC. Le taux de greffons artériels n'est pas précisé de même que leur perméabilité qui mériterait d'être analysée compte tenu de l'apport du coroscanner. Ce contrôle angiographique a été réalisé par d'autres auteurs qui font état d'une perméabilité supérieure à 90 %, que les patients aient été traités à "cœur battant" ou sous CEC [44]. Il est étonnant de constater que, dans CORONARY, des différences régionales apparaissent avec des données en faveur de la technique *off-pump* en Amérique du Sud, l'inverse en Inde et une égalité des résultats en Amérique du Nord, en Europe et en Australie. Un suivi plus prolongé s'avère nécessaire afin de montrer si une dégradation de la survie n'apparaît pas à plus long terme, comme ce fut le cas dans le travail plus ancien de Takagi (RR : 1,4) [45, 46].

Le pontage à cœur battant peut être utile dans certaines situations cliniques, mais il n'est pas justifié en routine. On peut remarquer à partir d'un autre travail non randomisé et rétrospectif [47] que les octogénaires tirent un bénéfice de cette technique à court terme : mortalité hospitalière 2,8 vs 9,3 % ; p = 0,007. Le taux de décès est néanmoins identique à distance (81,2 vs 83,7 %). La cas particulier des patients en fibrillation auriculaire en phase préopératoire (4,6 %) a également fait l'objet d'une mise au point [48]. Quelle que soit la technique, la FA est un facteur péjoratif (mortalité précoce : 4,4 vs 2,7 % ; p = 0,047).

Conclusion

La cardiologie interventionnelle coronaire poursuit son évolution technologique avec l'amélioration des stents actifs et la réapparition des stents résorbables. Les laboratoires de cardiologie interventionnelle deviennent des structures d'imagerie endovasculaire et de physiologie du flux coronaire.

Les stratégies anti-thrombotiques, de plus en plus complexes, ont gagné en efficacité et en sécurité. La gestion des infarctus les plus sévères va bénéficier à court terme des méthodes d'assistance et de suppléance circulatoire de même que de la prévention des lésions de reperfusion.

Quant à la chirurgie, les craintes émises à l'égard de la CEC (qui a sauvé des millions de patients depuis 50 ans) ne se confirment pas. Cette dernière permet une revascularisation plus complète, utilisant plus fréquemment des greffons artériels. Le "cœur battant" est une option défendable dans certaines situations, comme chez les patients très âgés et les insuffisants rénaux.

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Bibliographie

1. RILEY R, DON CW, POWELL W *et al.* Trends in coronary revascularization in the United States from 2001 to 2009. Recent declines in percutaneous coronary intervention volumes. *Circ Qual Outcomes,* 2011 ; 4 : 193-197.
2. BODEN WE, O'ROURKE RA, TEO KK *et al.* COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med,* 2007 ; 356 : 1503-1516.
3. ATWATER BD, OUJIRI J, WOLFF M. The immediate impact of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial on the management of stable angina. *Clin Cardiol,* 2009 ; 32 : E1-E3.
4. YEUNG AC, LEON MB, TOLLESON TR *et al.* RESOLUTE US Investigators. Clinical evaluation of the Resolute zotarolimus-eluting coronary stent system in he treatment of de novo lesions in native coronary arteries : the RESOLUTE US clinical trial. *J Am Coll Cardiol,* 2011 ; 57 : 1778-1783.
5. STEFANINI GG, KALESAN B, SERRUYS PW *et al.* Long-term clinical outcomes of biodegradable polymer biolimus-eluting stents versus durable polymer sirolimus-eluting stents in patients with coronary disease (LEADERS) : 4 year follow-up of a randomised non-inferiority trial. *Lancet,* 2011 ; 378 : 1940-1948.
6. OTAKE H, HONDA Y, COURTNEY BK *et al.* Intravascular ultrasound results from the NEVO ResElution-I trial : a randomised, blinded comparison of sirolimus-eluting NEVO stents with paclitaxel-eluting TAXUS Liberté stents in de novo native coronary artery lesions. *Circ Cardiovasc Interv,* 2011 ; 4 : 146-154.
7. EJIRI K, ISHIHARA M, DAI K *et al.* Three-year follow-up of Sirolimus-Eluting stents vs Bare Metal stents for acute myocardial infarction. *Circ J,* 2012 ; 76 : 65-70.
8. SPAULDING C, TEIGER E, COMMEAU P *et al.* Four-year follow-up of TYPHOON (Trial to Assess the Use of the CYPHer Sirolimus-Eluting coronary stent in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol Interv Cardiol,* 2011 ; 4 : 14-23.
9 SABATE M, CEQUIER A, INIGUEZ A *et al.* Rationale and design of the EXAMINATION trial : a comparison between everolimus-eluting stents and cobalt-chromium bare-metal stents in ST-elevation myocardial infarction. Eurointervention 2011 ; Nov 22 [epud ahead of print].
10. PLANER D, SMITS PC, KEREIAKES DJ *et al.* Comparison of everolimus – and paclitaxel – eluting stents in patients with acute and stable coronary syndromes : pooled results from the SPIRIT (A clinical evaluation of the XIENCE V everolimus eluting coronary stent system) and COMPARE (A trial of everolimus-eluting stents and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization in daily clinical practice) trials. *J Am Coll Cardiol Interv Cardiol,* 2011 ; 4 : 1104-1115.
11. VOGT A, SCHOELMERICH A, POLLNER F *et al.* Comparison of outcome in 1809 patients treated with drug – eluting stents or bare – metal stents in a real-world setting. *Vasc Health Risk Man*, 2011 ; 7 : 693-699.
12. SERRUYS PW, GARCIA-GARCIA HM, ONUMA Y. From metallic cages to transient scaffolds : change in paradigm of coronary revascularization in the upcoming decade ? *Eur Heart J,* 2012 ; 33 : 16-25.
13. WAKSMAN R. Update on bioresorbable stents : from bench to clinical. *J Interv Cardiol,* 2006 ; 19 : 414-421.
14. GONZALO N, MACAYA C. Absorbable stent : focus on clinical applications and benefits. *Vasc Health and Risk Man,* 2012 ; 8 : 125-132.
15. SELS JW, TONINO PA, SIEBERT U *et al.* Fractional flow reserve in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction experience from the FAME (Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation) *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Interv,* 2011 ; 4 : 1183-1189
16. MORICE MC, SERRUYS PW, KAPPETEIN AP *et al.* Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using Paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy between percutaneous coronary intervention with TAXUS and cardiac surgery (SYNTAX) trial. *Circulation,* 2010 ; 121 : 2645-2653.
17. KAPPETEIN AP, FELDMAN TE, MACK MJ *et al.* Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left-main and/or three vessel disease : 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J,* 2011 ; 32 : 2125-2134.
18. CHAKRAVARTY T, BUCH MH, NAIK H *et al.* Predictive accuracy of SYNTAX score for predicting long-term outcomes of unprotected left main coronary artery revascularization. *Am J Cardiol,* 2011 ; 107 : 360-363.
19. BARBASH IM, BEN-DOR I, TORGUSON R *et al.* Clinical predictors for failure of percutaneous coronary intervention in ST-elevation myocardial infarction. *J Interv Cardiol,* 2012 ; Feb 28 [epud ahead of print].
20. PATEL M, BHANGOO M, PRASAD A. Successful percutaneous treatment of suspected embolic left main thrombosis in a patient with mechanical aortic valve. *J Invas Cardiol,* 2011 ; 23 : E263-E266.
21. KARABAY KO, BAGIRTAN B, SANCAKTAR O. Percutaneous revascularization of total or subtotal left main occlusion in the setting of acute myocardial infarction. *Arch Turk Soc Cardiol,* 2011 ; 39 : 661-667.
22. LEE MS, BOKHOOR P, PARK SJ *et al.* Unprotected left main coronary disease and ST-elevation myocardial infarction : a contemporary review and argument for percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Interv,* 2010 ; 3 : 791-795.
23. IZUMIKAWA T, SAKAMOTO S, TAKESHITA S *et al.* Outcomes of primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction with unprotected left main coronary artery occlusion. *Catheter Cardiovasc Interv,* 2012 ; Janv 10 [epud ahead of print].
24. WIDIMSKY P, ROHAC F, STASEK J *et al.* Primary angioplasty in acute myocardial infarction with right bundle branch block : should new onset right bundle branch block be added to future guidelines as an indicator for reperfusion therapy ?
25. NIA AM, GASSANOV N, REUTER H *et al.* A sign to heaven : aVR lead elevation and myocardial infarction. *Sci World J,* 2011 ; 11 : 662-665.
26. KOSUGE M, KIMURA K. Clinical implications of electrocardiograms for patients with anterior wall ST-segment elevation acute myocardial infarction in the interventional era. *Circ J,* 2012 ; 76 : 32-40.
27. SUN LX, YAN JH, LI Q *et al.* ST segment deviation in acute myocardial infarction with isolated disease of left anterior descending artery. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi,* 2011 ; 91 : 1096-1099 (résumé en anglais).
28. AERTKER RA, BARKER CM, ANDERSON HV. Prehospital 12-leas electrocardiogram within 60 minutes differentiates proximal versus non proximal left anterior descending artery myocardial infarction. *West J Em Med,* 2011 ; 12 : 408-413.
29. SEO SM, KIM S, CHANG K *et al.* Plasma B-type natriuretic peptide level can predict myocardial tissue perfusion in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis,* 2011 ; 22 : 405-410.
30. JEONG YH, KIM WJ, PARK DW *et al.* Serum B-type batriuretic peptide on admission can predict the "no-reflow" phenomenon after primary drug-eluting stent implantation for ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol,* 2010 ; 141 : 175-181.
31. ODUNCU V, ERKOL A, TANALP AC *et al.* In-hospital prognostic value of admission plasma B-type natriuretic peptide levels in patients unndergoing primary angioplasty for acute ST-elevation myocardial infarction. *Arch Turk Soc Cardiol,* 2011 ; 39 : 540-548.
32. DORLER J, EDLINGER M, ALBER HF *et al.* for the Austrian Acute PCI Investigators. Clopidogrel pre-treatment is associated

with reduced in-hospital mortality in primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J,* 2011 ; 32 : 2 954-2 961.
33. ZEYMER U, ARNTZ HR, MARK B *et al.* Efficacy and safety of a high loading dose of clopidogrel administered préhospitally to improve primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction : the randomized CIPAMI trial. *Clin Res Cardiol,* 2012 ; 101 : 305-312.
34. STONE GW, WITZENBICHLER B, GUAGLIUMI G *et al.* Bivalirudin during Primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med,* 2008 ; 358 : 2 218-2 230.
35. WHITE HD, OHMAN EM, LINCOFF AM *et al.* Safety and efficacy of bivalirudine with or without glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention 1-year results from the ACUITY (Acute Cathterization and Urgent Intervention Triage strategY) trial. *J Am Coll Cardiol,* 2008 ; 52 : 807-814.
36. WITZENBICHLER B, MEHRAN R, GUAGLIUMI G *et al.* Impact of diabetes mellitus on the safety and effectiveness of bivalirudin in patients with acute myocardial infarction undergoing primary angioplasty : analysis from HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with RevascularIZatiON and Stents in acute myocardial infarction) trial. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Interv,* 2011 ; 4 : 760-768.
37. HUBER K, HOLMES DR, VAN'T HOF AW *et al.* Use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention : insights from the APEX-AMI trial. *Eur Heart J,* 2010 ; 31 : 1 708-1 716.
38. GOTO K, LANSKY AJ, FAHY M *et al.* Predictors of outcomes in medically treated patients with acute coronary syndromes after angiographic triage. An acute catheterization and urgent intervention triage strategy (ACUITY) substudy. *Circulation,* 2010 ; 121 : 853-862.
39. FREIXA X, BELLERA N, ORTIZ-PEREZ JT *et al.* Ischaemic postconditioning revisited : lack of effects on infarct size following primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J,* 2012 ; 33 : 103-112.
40. HAMADA K, HIGUMA T, NISHIZAKI F *et al.* Randomized study on the efficacy and safety of Landiolol, an ultra-short-acting β1-adrenergic blocker in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. Circ J, 2012 ; 76 : 439-445.
41. PATEL MR, SMALLING RW, THIELE H *et al.* Intra-aortic balloon counterpulsation and infarct size in patients with acute anterior myocardial infarction without shock : the CRISP AMI randomized trial. *JAMA,* 2011 ; 306 : 1 329-1 337.
42. CHUNG ES, LIM C, LEE HY *et al.* Results of Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support before coronary reperfusion in cardiogenic shock with acute myocardial infarction. K*orean J Thorac Cardiovasc Surg,* 2011 ; 44 : 273-278.
43. LAMY A, DEVEREAUX PJ, PRABHAKARAN D *et al.* for the CORONARY investigators. *N Engl J Med,* 2012 ; March 26 [epud ahead of print].
44. FATTOUCH K, RUNZA G, MOSCARELLI M *et al.* Graft patency and late outcomes for patients with ST-segment elevation myocardial infarction who underwent coronary surgery. *Perfusion,* 2011 ; 5 : 405-408.
45. TAKAGI H, MATSUI M UMEMOTO T. Off-pump coronary artery bypass may increase late mortality : a meta-analysis of randomized trials. *Ann Thorac Surg,* 2010 ; 89 : 1 881-1 888.
46. GROVER FL. Current status of Off-Pump coronary-artery bypass. *N Engl J Med,* 2012 ; March 26 [epud ahead of print].
47. SARIN EL, KAYATTA MO, KILGO P *et al.* Short- and long-term outcomes in octogenerians patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting compared with on-pump coronary bypass grafting. *Innovations,* 2011 ; 6 : 110-115.
48. ATTARAN S, SAKEH HZ, SHAW M *et al.* Comparing the outcome of on-pump versus off-pump coronary artery bypass grafting in patients with preoperative atrial fibrillation. *Interactive Cardiovasc and Thor Surg,* 2011 ; 13 : 288-292.

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

De nouveaux résultats d'étude pour la dénervation rénale

Medtronic Inc. annonce que le système de dénervation rénale Symplicity permet une réduction sûre, significative et durable de la tension artérielle sur une période pouvant aller jusqu'à trois ans chez les patients atteints d'hypertension résistante, d'après les données de deux études cliniques présentées lors des dernières sessions de l'*American College of Cardiology*.

La thérapie de dénervation rénale est une procédure mini-invasive, utilisant un cathéter, qui module le flux des nerfs tapissant la paroi extérieure des artères qui mènent aux reins ou qui en sont issus. Ces nerfs font partie du système nerveux sympathique, lequel a une incidence sur les principaux organes qui servent à réguler la tension artérielle : le cerveau, le cœur, les reins et les vaisseaux sanguins.

Les résultats de l'essai SYMPLICITY HTN-1 ont montré une sécurité et une efficacité de la thérapie de dénervation rénale avec le système Simplicity maintenue sur une période pouvant aller jusqu'à trois ans. Les résultats de l'essai SYMPLICITY HTN-2 ont montré une réduction de la pression artérielle sûre, maintenue et significative un an après l'intervention.

J.N.

D'après un communiqué de presse de Medtronic Inc.

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Angor stable : quoi de neuf ?

→ H. DOUARD
Hôpital Cardiologique Haut-Lévêque, PESSAC.

Registres et études randomisées

Pas de nouvelle étude randomisée dans l'angor stable depuis les importants résultats de l'étude SYNTAX, mais la publication des résultats à moyen terme d'études "anciennes" ou de registres importants. Ainsi, lors du dernier congrès européen de Paris, une communication de H. Shiomi, issue de l'étude Credo-Kyoto, souligne une fois de plus le hiatus entre les études randomisées sélectionnant un certain type de patients parfois restreint par rapport à ceux traités dans la vraie vie, que reflètent mieux les registres. En combinant le critère primaire composite majeur des décès, infarctus et AVC, la chirurgie fait mieux que l'angioplastie (HR : 1,47 ; IC 95 % : 1,13-1,92 ; p = 0,04) à 3 ans chez les patients tritronculaires, y compris dans les sous-groupes avec un score Syntax peu élevé (utilisé ici également rétrospectivement). Dans cette population de 2 981 tritronculaires, 1 825 patients ont été traités par angioplastie et 1 156 par pontage dans les années 2005-2007. Cette population est pourtant plus âgée que dans l'étude SYNTAX (70 vs 65 ans).

Un autre registre américain [1] très important a été publié l'an dernier. Il est extrait d'une banque de données majeures (18 359 patients pontés, 13 377 dilatés) en appariant les sujets (7 235 paires constituées) avec un suivi de 8 ans. Cette période correspond à une ère où seuls les stents nus étaient utilisés et l'option chirurgicale apparaît très significativement supérieure (survie globale de 78 % vs 71,2 % ; HR : 0,68 ; IC 95 % : 0,64-0,74 ; p < 0,001). Cette différence est extrêmement nette pour le sous-groupe des trois vaisseaux avec atteinte de l'IVA proximale (HR : 0,53 ; p < 0,001).

Parmi le suivi à long terme d'études plus anciennes, les résultats de ARTS II ont été publiés [2] (groupe de patients angineux multitronculaires traités par stent actif Cypher comparés sans randomisation au groupe chirurgical de ARTS I) ; ils ne montrent pas de différence d'événements majeurs cardiaques et cérébraux à long terme. On note cependant un taux important de thromboses de stent (3,8 % à 5 ans), principal déterminant des événements majeurs à 5 ans.

Le recul de l'étude SYNTAX atteint désormais 3 ans [3]. En général, dans l'année qui suit les procédures, l'angioplastie apparaît aussi sûre que la chirurgie, même pour les patients les plus sévères, mais les procédures de revascularisation sont plus nombreuses et l'angioplastie ne parvient pas à démontrer une non-infériorité significative dans le critère combiné primaire. De plus, les thromboses de stent tardives, bien que rares, peuvent aggraver cette différence à long terme. Rappelons que l'étude SYNTAX a utilisé les stents Taxus Express (stents actifs au paclitaxel avec une plate-forme déjà ancienne). L'étude utilise le score Syntax mis au point en 2005, qui regroupe trois tertiles de patients selon la gravité des lésions ; dans cette étude, le nombre de longueur de stents déployés n'a jamais été aussi important. Le taux de revascularisation complète n'est cependant que de 63 et 57 % pour les groupes chirurgicaux et dilatés. A un an, le critère primaire de non-infériorité n'avait pas été rempli et, globalement, la chirurgie reste supérieure à l'angioplastie (critère incluant les événements graves que sont la mortalité, les AVC, l'infarctus et la revascularisation secondaire).

A trois ans, les perdus de vue sont peu nombreux (données complètes dans 92,2 % des cas chirurgicaux et 98 % des cas "angioplastés"). Les événements graves réunis sont significativement plus importants dans le groupe angioplastie (28 % vs 20,2 % ; p < 0,001), essentiellement en raison d'un taux de revascularisation secondaire beaucoup plus important (17,7 vs 10,7 % ; p < 0,001). Le principal enseignement de cette étude demeure l'intérêt du score de gravité anatomique mis au point antérieurement par G. Siang en 2005 et validé par des résultats très différents selon le tertile de gravité. Le score Syntax enterre probablement définitivement les anciennes classifications en atteinte mono-, bi- et tritronculaires des précédentes

études thérapeutiques comparatives. Quoi de comparable en effet entre une lésion distale d'un tronc gauche "trifurqué" avec thrombose droite et une sténose sur les parties moyennes de trois vaisseaux différents ? Pourtant, ces situations anatomiques seraient classées également en atteinte tritronculaire. Ce score Syntax demeure cependant purement anatomique (avec un pourcentage seuil de significativité des sténoses à 50 et non 70 %) qui contraste avec la nouvelle tendance des approches fonctionnelles invasives amenées par la FFR qui sont en pleine expansion !

L'arrêt prématuré de FAME II (parce que le bras traité conventionnellement avait une perte de chance) ouvre peut-être une nouvelle ère purement invasive et balayant toutes les stratégies de quantification ischémique non invasive ! Quoi qu'il en soit, pour les atteintes coronaires avec score Syntax bas (< 22), les résultats ne sont pas significativement différents entre les deux stratégies thérapeutiques. Pour les scores intermédiaires (23-32) et élevés (> 33), la chirurgie reste indiquée tant pour le critère primaire global que pour les MACE et revascularisations secondaires. Dans le sous-groupe des diabétiques, les résultats défavorables à un an se maintiennent à trois ans et demandent à être confirmés par les études FREEDOM et EXCEL utilisant des stents de nouvelle génération avec des plateformes plus évoluées… dans l'attente de prothèses partiellement voire complètement résorbables !

L'une des grandes polémiques dans le traitement par revascularisation dans l'angor stable concerne les atteintes du tronc gauche non protégé (pontage ou angioplastie ?). L'étude coréenne de J.S. Park [4] a ainsi randomisé 600 patients (300 dans chaque bras). Le critère primaire (décès, infarctus, AVC, ou revascularisation secondaire guidée par l'ischémie) était de 8,7 % (angioplastie par stents sirolimus) et 6,7 % dans le groupe chirurgie (pas de non-infériorité significative) à un an et de 12,2 % et 8,1 % à deux ans ; en chiffre absolu, il y 26 patients stentés et seulement 12 patients opérés qui ont eu besoin d'une revascularisation secondaire ; les patients de cette étude avaient un score Syntax intermédiaire (25), mais majoritairement des lésions distales, et très souvent des lésions coronaires bi- et tritronculaires associées.

Evolution des pratiques

Certains auteurs [5] se sont intéressés rétrospectivement aux incidences sur les conduites pratiques de la publication de l'étude COURAGE. Cette étude avait montré que, dans l'angor stable, le pronostic était similaire sous traitement médical optimisé, qu'il y ait eu ou non une angioplastie. Les analyses de 67 211 patients (37,1 % avant la publication de l'étude et 62,9 % après celle-ci), incluant la prescription ou la documentation étayée d'un antiagrégant plaquettaire, d'un bêtabloquant et d'une statine, ne montrent pas de changement net des pratiques. On constate surtout que les patients sont paradoxalement mieux traités médicalement après angioplastie qu'avant ! Alors qu'ils sont censés ne plus présenter de lésion menaçante…

Dans le même ordre d'idées, les pratiques d'angioplastie aux Etats-Unis ont été réévaluées [6] selon les indications entre juillet 2009 et septembre 2010 dans plus de 1 000 centres, et classées entre "appropriées", "incertaines" et "inappropriées". Sur 500 154 angioplasties, 71,5 % concernaient des indications d'"urgence" ; 98,6 % des angioplasties d'urgence étaient jugées appropriées mais seulement 50,4 % des "non urgentes" (dont 38 % incertaines) et surtout 11,6 % étaient parfaitement inappropriées. Ces dernières étaient jugées injustifiées en l'absence d'angor (53,8 %), d'une ischémie à faible risque (71,6 %) et d'un traitement antiangineux sous-maximal (moins de 1 médicament) (95,8 %). Compte tenu des 600 000 angioplasties annuelles réalisées aux Etats-Unis, ces 12 % d'erreurs d'indication sont jugées très sévèrement par leurs auteurs en termes médico-économiques.

Le dogme selon lequel ce sont les sténoses les plus serrées qui sont le plus à faible risque de thrombose est sans doute à réinterpréter. Une communication japonaise (J. Lee) lors de l'ESC 2011 a utilisé les techniques d'OCT dans 37 sténoses serrées (> 75 %) et 200 sténoses moins serrées (< 75 %) ; l'OCT a retrouvé une chape fibreuse mince (< 70 µmm), et donc à plus haut risque de rupture, plus fréquemment sur les sténoses les plus serrées. Il s'agit donc probablement uniquement d'un problème de prévalence : ce sont les sténoses les moins serrées qui sont le plus responsables de syndrome coronarien aigu… parce que nettement plus nombreuses ! et ce sont les plus serrées qui génèrent habituellement un angor et une prise en charge "à froid" préalable à une rupture responsable d'un syndrome coronarien aigu.

L'étude réalisée il y a une dizaine d'années par Hachamovitch est l'une des plus citées pour souligner que le bénéfice de la revascularisation n'apparaît que chez les patients ayant une ischémie au moins supérieure à 10 % du myocarde. Cette même équipe [7] a réévalué cette notion sur une très vaste population (13 969 patients) pour apprécier cette notion en cas de territoire nécrotique associé. Par scintigraphie sous adénosine ou d'effort (65 %), le suivi a été évalué à court terme (12-18 mois) pour la revascularisation et à 8,7 ± 3,3 ans pour la mortalité ; cette dernière est de 3,3 % par an dans cette population majoritairement masculine (61 %), âgée de 66 ± 12 ans, avec un taux de revascularisation de 9 % à court terme. On retrouve la notion que seuls les patients présentant une ischémie importante bénéficient d'une revascularisation, mais uniquement en l'absence d'infarctus ancien et de zone nécrosée. Dans une seconde analyse,

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

en excluant les patients avec une zone nécrotique > 10 %, le pourcentage de territoire ischémique identifie un bénéfice chez tous les patients.

Le traitement médical

Pas de nouvelle thérapeutique antiangineuse, mais un article confirmant l'efficacité inattendue de l'allopurinol dans l'angor stable et qui détaille ses mécanismes d'action [8]. Sur 80 patients ayant achevé le protocole, et après un mois de traitement à 300 puis un mois à 600 mg/j, on observe une amélioration de la fonction endothéliale mesurée par pléthysmographie à l'avant-bras et une vasodilatation flux-dépendante ; le stress oxydatif vasculaire est aboli par le traitement dont on peut raisonnablement penser qu'il puisse influencer favorablement la mortalité cardiovasculaire des patients angineux… mais l'étude reste à faire !

Dans l'angor stable (ou l'ischémie silencieuse), il est usuel d'informer les patients (très demandeurs de ce qu'ils peuvent faire ou ne pas faire, avec souvent beaucoup d'interdits familiaux et surtout matrimoniaux abusifs…). La survenue d'événements coronariens aigus liés à une rupture de plaque a souvent un côté imprévisible ; mais de même que l'on connaît les caractéristiques des plaques à risque de rupture (inflammation, chape fibreuse bordante peu épaisse, contenu lipidique important, faibles calcifications), certains facteurs favorisants sont reconnus et à éviter.

Un article de Mittelman [9] constitue une excellente mise au point en la matière ; on y retrouve des facteurs évidents (tabac, cocaïne, repas arrosés, etc.), d'autres inévitables (infection, pollution, stress…) bien qu'heureusement exceptionnels pour certains (tremblement de terre, guerre, etc.), et le paradoxe classique d'une augmentation du risque aigu lors de la pratique d'une activité physique, alors que sa pratique régulière au long cours a un effet protecteur indiscutable confirmé par de nouvelles données épidémiologiques récentes [10] ; elle doit donc être conseillée, et même prescrite.

Quant à la caractérisation des plaques à risque, l'éditorial de De Feijter [11] fait le point sur les limites de détection actuelle des différentes techniques disponibles, qu'elles soient intracoronaires ou non invasives (Ivus, palpographie, angioscopie, OCT, coroscanner [12], IRM [13]. Le caractère imprévisible de l'évolutivité des plaques souligné par l'étude Prospect réalisée après SCA en est l'illustration [14].

Les différences de prise en charge selon le sexe sont souvent soulignées, notamment en raison de symptomatologies différentes ; une mise au point des mécanismes impliqués a été rapportée [15].

Perspectives

Le remboursement prochainement attendu des guides de FFR devrait changer profondément les pratique de gestion de coronaropathies stables. Si l'apport en termes de quantification "significative" des sténoses intermédiaires grâce à cette technique est incontestable, le risque potentiel est de shunter les étapes classiques non invasives de quantification et de localisation de l'ischémie en majorant l'omnipotence du cathétériseur grâce à cet outil supplémentaire de quantification fonctionnelle. Plusieurs mises au point et éditoriaux [16, 17] tirent le signal d'alarme en rappelant ces nécessaires étapes d'évaluation initiale non invasive, les recommandations étayées d'une période d'essai par un traitement médical réellement optimisé, avant d'envisager une exploration invasive et une revascularisation quelle qu'elle soit.

La dernière méta-analyse [18] incluant 8 études (7 229 patients), et notamment les plus récentes (COURAGE, OAT et BARI II), conteste même le bénéfice fonctionnel (diminution des crises angineuses) de la revascularisation par angioplastie par rapport au traitement médical optimisé. Cependant, dans toutes ces études, les patients étaient randomisés après coronarographie ; le *National Heart Lung and Blood Institute* va initier une étude sur 8 ans incluant 8 000 patients sous l'acronyme d'ISCHEMIA dans laquelle l'inclusion (randomisation traitement médical versus revascularisation) se fera après un test d'imagerie fonctionnelle (une coronarographie sera cependant réalisée en cas d'ischémie sévère pour éliminer un tronc gauche). Ce chapitre est donc loin d'être clos !

Bibliographie

1. WU C *et al.* Long term mortality of coronary artery bypass grafting and bare metal stenting. *Ann Thorac Surg*, 2011 ; 92 : 2132-2139.
2. SERRUYS PW and ARTS II Investigators. Five years clinical outcomes of the ARTS II (Arterial Revascularization Therapies Study II) of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol*, 2010 ; 55 : 1093-1101.
3. KAPPETEIN AP *et al.* Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease : 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J*, 2011 ; 32 : 2125-2134.
4. PARK SJ *et al.* Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2011 ; 364 : 1718-1727.
5. BORDEN BW *et al.* Patterns and intensity of medical therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA*, 2011 ; 305 : 1882-1889.
6. CHAN PS *et al.* Appropriateness of percutaneous coronary intervention. *JAMA*, 2011 ; 306 : 53-61.
7. HACHAMOVITCH R *et al.* Impact of ischemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J*, 2011 ; 32 : 1012-1024.

8. NARASIMHARAJAPURA SR *et al.* Mechanistic Insights Into the Therapeutic Use of High-Dose Allopurinol in Angina Pectoris. *J Am Coll Cardiol*, 58 ; 2011: 820-828.
9. MITTLEMAN MA *et al.* Physical, psychological and chemical triggers of acute cardiovascular events : preventive strategies. *Circulation*, 2011 ; 124 : 346-350.
10. SATTELMAIR J *et al.* Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease : a meta-analysis. *Circulation*, 2011 ; 124 : 789-795.
11. DE FEIJTER PJ *et al.* Failure of CT coronary imaging to identify plaque erosion : a resetting of expectations. *Eur Heart J*, 2011 ; 32 : 2 736-2 738.
12. OZAKI Y *et al.* Coronary CT angiographic characteristics of culprit lesions in acute coronary syndromes not related to plaque rupture as defined by optical coherence tomography and angioscopy. *Eur Heart J*, 2011 ; 32 : 2 814-2 823.
13. FAYAD ZA *et al.* The time has come for clinical cardiovascular trials with plaque characterization as an endpoint. *Eur Heart J*, 2012 ; 33 : 160-161.
14. STONE GW *et al.* for the PROSPECT Investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*, 2011 ; 364 : 226-235.
15. REGITZ-ZAGROSEK V *et al.* Sex and gender differences in symptoms of myocardial ischemia. *Eur Heart J*, 2011 ; 32 : 3 064-3 066.
16. ANDERSON RA *et al.* Stable coronary artery disease; an editorial overview of selected research that has driven recent advances in clinical cardiology. *Heart*, 2011; 19: 1552-1559.
17. ANDERSON RA *et al.* Management of stable angina : summary of NICE guidance. *Heart*, 2012 ; 98 : 500-507.
18. STERGIOPOULOS K *et al.* Initial coronary stent implantation with medical therapy vs medical therapy alone for stable coronary artery disease : meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 2012 ; 172 : 312-319.

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

réalités

[Bulletin d'abonnement]

Je m'abonne à
réalités Cardiologiques

Médecin	☐	1 an : 60 €
	☐	2 ans : 95 €
Etudiant/Interne	☐	1 an : 50 €
(joindre un justificatif)	☐	2 ans : 70 €
Etranger	☐	1 an : 80 €
(DOM-TOM compris)	☐	2 ans : 120 €

BULLETIN À RETOURNER À :
PERFORMANCES MÉDICALES
91, AVENUE DE LA RÉPUBLIQUE
75011 PARIS

4 crédits FMC/an

Déductible des frais professionnels

Nom

Prénom

Adresse

Ville Code Postal

E.mail

Règlement ☐ **Par chèque** (à l'ordre de Performances Médicales)
☐ **Par carte bancaire** (sauf American Express)

carte n° |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

cryptogramme |_|_|_| **date d'expiration** |_|_|_|_|

Signature

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Hypertension artérielle : quoi de neuf ?

→ **X. GIRERD**
Unité de Prévention Cardiovasculaire, Pôle Cœur Métabolisme, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, PARIS.

Le non-contrôle tensionnel chez les hypertendus traités touche en France un hypertendu sur deux

Les données chiffrées concernant le nombre d'hypertendus en situation d'HTA résistante, c'est-à-dire qui ne sont pas contrôlés lorsque les moyens thérapeutiques usuels sont utilisés, ne sont pas bien connues, en particulier des autorités sanitaires en France. Cette situation est la conséquence de la pauvreté des données épidémiologiques concernant la population des sujets traités pour une hypertension artérielle en France, mais aussi de la difficulté de définir la situation de "l'HTA résistante".

Aux Etats-Unis, l'enquête NHANES, réalisée sur la période 2003 à 2008 [1], indique que 12,8 % de la population des hypertendus traités répondent au nouveau critère retenu pour définir l'HTA résistante : prise d'au moins trois médicaments antihypertenseurs et pression artérielle au cabinet médical supérieure ou égale à 140/90 mmHg ou prise de quatre médicaments antihypertenseurs quel que soit le niveau de la pression artérielle. Si la définition de l'HTA résistante a évolué avec le temps, celle habituellement retenue actuellement est la "prise d'au moins trois médicaments antihypertenseurs dont un diurétique et pression artérielle au cabinet médical supérieure ou égale à 140/90 mmHg".

La proposition d'une nouvelle définition ne comportant plus la mention d'un traitement diurétique a pour objectif de refléter la situation actuelle de la prise en charge des hypertendus. Dans la NHANES, un diurétique était prescrit chez 85 % des sujets non contrôlés et l'hydrochlorothiazide (HCTZ) était le diurétique utilisé dans 55 % des cas d'hypertendus non contrôlés. L'ajout, dans la définition de l'HTA résistante, du groupe des hypertendus prenant quatre médicaments antihypertenseurs ou plus mais dont la pression artérielle est inférieure à 140/90 mmHg est une innovation. Dans la NHANES, ce sont 29 % du groupe des "hypertendus résistants" qui répondent à cette description. Toutefois, il faut noter que 49 % des hypertendus qui ont une prescription avec quatre médicaments antihypertenseurs ou plus ont une pression artérielle au cabinet médical supérieure ou égale à 140/90 mmHg.

Ainsi, la prise en compte du nombre de médicaments antihypertenseurs présents sur la prescription d'un sujet traité pour une hypertension est à l'évidence un marqueur de la "sévérité" de la maladie hypertensive. Si le critère "sévérité de l'HTA" était associé au nombre des antihypertenseurs prescrits, il serait retenu chez 12,8 % des hypertendus traités (seuil de 3 médicaments ou plus), chez 7 % des hypertendus traités (seuil de 4 médicaments ou plus) et chez 1,8 % des hypertendus traités (seuil de 5 médicaments ou plus). Ces résultats sur le "non-contrôle" doivent être mis en parallèle avec celui observé pour l'hypertension traitée et contrôlée (PA < 140/90 mmHg) qui est observée dans NHANES chez 59 % des hypertendus traités avec au plus trois médicaments antihypertenseurs. En revanche, 28 % des hypertendus traités sont non contrôlés, mais ont une prescription qui ne comporte qu'un ou deux médicaments antihypertenseurs.

Ces observations sont aussi faites en France par l'étude ENNS 2006 qui indique que 49,2 % des hypertendus traités sont non contrôlés et que, parmi ceux-ci, 36 % sont traités par une monothérapie et 41 % par une bithérapie. Ces hypertendus non contrôlés qui n'ont pas bénéficié d'une adaptation de leur traitement (passage à une bithérapie ou à une trithérapie) sont la conséquence de l'inertie thérapeutique des médecins. Chercher à agir contre l'inertie thérapeutique au cours de la prise en charge de l'hypertension permettrait une amélioration du contrôle de l'hypertension artérielle traitée.

La dénervation rénale par voie endovasculaire est proposée pour le traitement des hypertensions résistantes

Lorsqu'un hypertendu traité n'est pas à l'objectif tensionnel, il est décrit comme

présentant une HTA non contrôlée qui peut être la conséquence d'un usage non optimal des traitements antihypertenseurs et/ou d'une mauvaise évaluation de la PA à la consultation du fait de l'effet blouse blanche. La fréquence de l'HTA résistante dans les populations d'hypertendus est très variable et dépend de plusieurs paramètres : population étudiée, réalisation d'un bilan étiologique, présence d'une insuffisance rénale sévère, prise en charge spécialisée. Les données obtenues sur l'analyse d'une base de dossiers médicaux de patients hypertendus suivis dans un centre spécialisé dans l'HTA en France montrent qu'après une prise en charge qui suit les modalités recommandées de la prise en charge d'une HTA éventuellement non contrôlée la fréquence de l'HTA résistante est de 5 % et que c'est le non-contrôle des valeurs de la PAS qui est presque toujours à l'origine de l'HTA résistante [3].

Lorsque l'HTA résistante n'est pas contrôlée malgré une prise en charge spécialisée, une amélioration du contrôle tensionnel a été récemment rendue possible par l'application de techniques interventionnelles agissant sur la régulation nerveuse de la PA. La stimulation vagale par activation baroréflexe et la dénervation rénale par cathétérisme des artères rénales sont deux méthodes dont la mise au point est récente. L'usage de la dénervation rénale par cathétérisme des artères rénales est possible en France depuis la commercialisation d'un matériel dédié (Cathéter Simplicity, Medtronic), mais la disponibilité de cette technique reste limitée par l'absence de prise en charge par l'assurance maladie qui est en attente de son évaluation médico-économique.

Dans cette situation, plusieurs sociétés savantes françaises regroupant des spécialistes de l'hypertension artérielle, de la cardiologie et de la radiologie interventionnelle ont souhaité fournir des repères et des règles de bon usage aux médecins cliniciens et interventionnels concernant cette méthode, et un texte de consensus d'expert sur l'usage de la dénervation rénale dans l'HTA a été publié [4]. Ce consensus d'experts français limite l'indication de la technique de dénervation rénale aux patients qui ont une HTA essentielle non contrôlée sous quadrithérapie ou plus, avec un traitement comportant au moins un diurétique, la spironolactone à la dose de 25 mg ayant été inefficace, avec au moins une PAS > 160 mmHg et/ou une PAD > 100 mmHg en consultation et la confirmation d'une PAS > 135 mmHg et d'une PAD > 85 mmHg en automesure ou par MAPA (période diurne), avec anatomie des artères rénales compatible avec l'intervention (2 reins fonctionnels, absence d'antécédents d'angioplastie). La dénervation rénale est une intervention complexe pouvant présenter des risques de complication artérielle et une formation est nécessaire pour l'utilisation du matériel spécifique.

Le traitement antihypertenseur ne sera pas interrompu dans les suites immédiates du geste de dénervation rénale car l'effet sur la baisse de la pression artérielle est retardé et atteint son effet maximum après 3 mois. La surveillance de la pression artérielle, de la fonction rénale et de l'anatomie des artères rénales est nécessaire après 12 et 36 mois. Le consensus d'experts recommande l'inclusion dans un registre spécifique de tous les patients ayant bénéficié en France de cette technique de dénervation rénale.

Nouvelles recommandations de la SFHTA pour la mesure de la PA, le diagnostic et le suivi de l'hypertendu

En matière d'hypertension artérielle, toute décision diagnostique ou thérapeutique est basée sur la mesure de la pression artérielle. Mais la pression artérielle étant caractérisée par sa variabilité, l'évaluation précise du niveau tensionnel ne peut être fondée que sur la répétition des mesures. De plus, en dehors de la classique mesure auscultatoire au sphygmomanomètre, des appareils électroniques permettent des mesures automatiques et répétées de la pression artérielle en dehors de l'environnement médical (mesure ambulatoire de la pression artérielle, holter tensionnel) ou des mesures par le patient lui-même à son domicile (automesure tensionnelle). La variabilité de la pression artérielle et l'addition des méthodes de mesure entraînent des situations de discordance pour le diagnostic : effet blouse blanche sans hypertension (hypertension blouse blanche), effet blouse blanche avec hypertension permanente, hypertension masquée. Les données scientifiques récentes accordent aux mesures réalisées en dehors de l'environnement médical la valeur de décision la plus importante.

La Société française d'hypertension artérielle a rédigé en 2011 une recommandation qui propose une synthèse des données en dix points, à partir d'une analyse exhaustive des données de la littérature médicale et de leurs niveaux de preuve, sans détailler l'ensemble des informations disponibles sur ce sujet [5].

La première recommandation est : "*La Société française d'hypertension artérielle propose de privilégier la mesure électronique de la pression artérielle (PA) dans le cadre du diagnostic et du suivi des hypertendus au cabinet médical et en ambulatoire.*" Cette recommandation constitue une évolution importante car elle indique que la mesure auscultatoire n'est plus celle qui devrait être utilisée pour la prise en charge des hypertendus lors du diagnostic et du suivi des patients. Avec les appareils actuels utilisant la méthode oscillométrique, la fiabilité pour la mesure clinique est assurée pour la très grande majorité des appareils. La seule limitation persiste lorsqu'il existe une fréquence cardiaque très irrégulière (extrasystoles ou fibrilla-

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

tion atriale) qui rend la mesure de tension parfois impossible, avec message d'erreur, et impose la répétition de la mesure.

Une autre recommandation dont l'application peut changer la pratique est : "*Il est recommandé de mesurer la PA en dehors du cabinet médical pour confirmer l'HTA, avant le début du traitement antihypertenseur médicamenteux, sauf en cas HTA sévère.*" Cette recommandation pour la réalisation de mesures en dehors du cabinet médical avant de débuter un traitement médicamenteux afin de confirmer la permanence de l'HTA a pour objectif d'éviter le traitement injustifié des patients ayant un effet blouse blanche. La fréquence de l'effet blouse blanche, un reflet de la variabilité, augmente avec l'âge des sujets, ce qui indique l'importance d'appliquer cette recommandation en particulier chez le sujet âgé.

L'indication selon laquelle "*dans le cadre du suivi de l'hypertendu, il est recommandé de mesurer la PA en dehors du cabinet médical, en particulier lorsque la PA n'est pas contrôlée en consultation*" a pour objectif d'encourager la réalisation d'une mesure en dehors du cabinet médical (automesure ou MAPA) dans la situation d'une HTA traitée et non contrôlée en consultation. Cette action permet d'éviter une nouvelle fois les erreurs d'appréciation liées à l'effet blouse blanche. Chez l'hypertendu traité, l'étude SHEAF a montré que, chez sujets traités et suivis en France par des médecins généralistes, 13 % présentaient un effet blouse blanche sous traitement.

Par ailleurs, la recommandation "*L'HTA masquée est définie par une PA au cabinet médical normale associée à une PA élevée en dehors (AMT ou MAPA). En cas d'HTA masquée chez l'hypertendu traité, une intensification du traitement antihypertenseur est actuellement proposée*" aborde la difficile situation de l'HTA masquée qu'il n'est aujourd'hui proposé de rechercher que chez l'hypertendu traité. Une méta-analyse [6] indique que l'HTA masquée est notée chez 16 % des hypertendus traités lorsque la mesure de tension est réalisée de façon habituelle en consultation, mais, si la pression artérielle en consultation est mesurée après un repos de 8 minutes, la fréquence de l'HTA masquée est de 29 % par référence à une automesure.

Enfin, la recommandation "*L'AMT et la MAPA apportent au médecin des informations qui doivent être prises en compte pour l'adaptation de la prise en charge thérapeutique : celle-ci doit être proposée par le médecin, sur la base des chiffres de PA mesurés en dehors du cabinet médical*" indique qu'aujourd'hui c'est au médecin et non pas au patient d'assurer les choix pour les modifications des traitements antihypertenseurs.

POINTS FORTS

- En France, un hypertendu sur deux est traité mais non contrôlé. Améliorer la prise en charge de l'HTA impose un meilleur usage par les médecins des moyens thérapeutiques existants.
- L'hypertension résistante concerne 5 à 10 % des hypertendus. C'est pour ce groupe de patients que la dénervation rénale par voie endovasculaire offre une possibilité thérapeutique nouvelle. En France, sa disponibilité est limitée par l'absence de prise en charge par l'assurance maladie qui est en attente de son évaluation médico-économique.
- Les moyens devant être utilisés pour les mesures de la pression artérielle pour le diagnostic et le suivi de l'hypertendu ont fait l'objet de recommandations émises par la SFHTA et la SFC. L'usage des méthodes électroniques au cabinet médical et de l'automesure est confirmé pour améliorer la prise en charge des hypertendus.

Bibliographie

1. PERSELL SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States 2003-2008. *Hypertension*, 2011 ; 57 : 1 076-1 080.
2. GODET-MARDIROSSIAN H, GIRERD X, VERNAY M *et al.* Patterns of hypertension management in France (ENNS 2006-2007). *European Journal of Preventive Cardiology,* 2012 ; 19 : 143-150.
3. ROSENBAUM D, VILLENEUVE F, GURY C *et al.* Fréquence de l'hypertension résistante aux traitements et indication à la dénervation rénale. *Ann Ang Cardiol,* 2012 (sous presse).
4. PATHAK A, GIRERD X, AZIZI M *et al.* Dénervation rénale pour le traitement de l'hypertension arterielle. www.SFHTA.org
5. Recommandation de la Société Française d'Hypertension Artérielle. Mesures de la pression artérielle pour le diagnostic et le suivi du patient hypertendu. *Presse Med*, 2012 ; 41 : 221-224.
6. VERBERK WJ, KESSELS AGH, DE LEEUW PW. Prevalence, Causes, and Consequences of Masked Hypertension : A Meta-analysis. *Am J Hypertens,* 2008 ; 21 : 969-975.

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

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Rythmologie et stimulation : quoi de neuf ?

→ **A. LEENHARDT**
Service de Cardiologie,
Hôpital Bichat,
Université Paris Diderot,
Centre de Référence des Maladies Cardiaques Héréditaires,
PARIS.

L'année 2011 en rythmologie a été dominée par la publication de grands essais sur le traitement antithrombotique de la fibrillation atriale par les nouveaux anticoagulants et de l'étude PALLAS concernant la dronédarone. Tous les médias médicaux s'en sont largement fait l'écho et de nombreux articles ont été consacrés à ces sujets importants de sorte que, pour éviter toute redondance, ils ne seront pas développés ici. D'autres sujets d'intérêt sur la FA, la resynchronisation ventriculaire, le syndrome de Brugada, le syndrome de repolarisation précoce et les tachycardies ventriculaires catécholergiques seront abordés dans cet article.

Fibrillation atriale et nouveaux anticoagulants

>>> L'étude ROCKET-AF (*Rivaroxaban Once daily oral direct Factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism Trial in Atrial Fibrillation*), qui a comparé le rivaroxaban (Xarelto) 20 mg/j à la warfarine en prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) chez 14 264 patients en fibrillation atriale (FA) montre que le rivaroxaban est non inférieur à la warfarine pour la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients en FA à risque modéré ou élevé [1]. Il atteint la supériorité en perprotocole, mais pas en intention de traiter. Les effets indésirables sont identiques avec moins d'hémorragies fatales et d'AVC hémorragiques, comme ce qui avait été observé avec le dabigatran dans l'étude RELY.

>>> L'étude ARISTOTLE a comparé en double aveugle l'apixaban, un autre inhibiteur du facteur Xa, à la warfarine, en prévention des AVC et des embolies systémiques, chez 18 201 patients en FA présentant des facteurs de risque d'AVC [2]. Elle montre non seulement une non-infériorité, mais même une supériorité par rapport à la warfarine. Ces résultats sont homogènes dans les différents sous-groupes de patients : prise ou non d'AVK auparavant, âge, sexe, poids, type de FA, antécédent d'AVC ou d'AIT, diabète, IC, score CHADS2 ($\leq 1,2, \geq 3$), sévérité de l'insuffisance rénale, dose d'apixaban (2 x 2,5 ou 2 x 5 mg/j), région géographique, utilisation d'aspirine. La seule catégorie de patients pour laquelle une tendance favorable aux AVK est observée est le sous-groupe des moins de 65 ans. Comme pour les autres molécules testées, on note un moindre risque hémorragique avec l'apixaban, dû en grande partie à la réduction des accidents cérébraux hémorragiques.

Ablation de la fibrillation atriale : risque d'embolies cérébrales

L'ablation par cathéter au niveau de l'oreillette gauche occupe une place grandissante dans la prise en charge de la FA symptomatique et réfractaire à un traitement antiarythmique par l'isolation électrique des veines pulmonaires chez les patients présentant une FA paroxystique. La procédure doit être complétée par des lignes d'ablation dans l'oreillette gauche et l'ablation des potentiels fragmentés en cas de FA persistante.

D'un point de vue technique, différents types de cathéters peuvent être utilisés : les cathéters irrigués, méthode d'ablation de référence, la cryoablation par des cathéters à ballonnet, ou l'ablation par des cathéters circulaires multiélectrodes. L'avantage théorique de la cryoablation est de ne pas entraîner la formation de thrombi, contrairement à la radiofréquence. Le cathéter multiélectrode circulaire a été développé afin de délivrer la radiofréquence à différents niveaux du cathéter, ce qui permet de simplifier la procédure, de la raccourcir et de délivrer la radiofréquence de manière plus stable par rapport au cathéter irrigué avec précisément comme inconvénient principal le fait de pas être irrigué.

Une étude prospective a été menée dans trois centres de référence, Bad Krozingen, Cologne en Allemagne, et Bordeaux. Les résultats montrent un excès d'embolies cérébrales asymptomatiques détectées à

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

l'IRM avec les cathéters circulaires, par rapport aux deux autres types de matériel [3].

L'étude a été menée de manière prospective, avec des procédures et des protocoles d'anticoagulation similaires dans les trois groupes, comportant une des AVK, puis un relais par HBPM ou héparine. Tous les patients ont subi deux IRM cérébrales, 24 heures avant la procédure et dans les 24-48 heures qui ont suivi. Au total, 74 patients ont été inclus : 27 ont été traités par cathéter irrigué, 23 par cryoablation, et 24 par cathéter circulaire multiélectrode. La durée de procédure était significativement plus courte dans le groupe cathéter circulaire (124 ± 32 minutes) que dans le groupe radiofréquence irriguée (198 ± 50 minutes) et dans le groupe cryoablation (174 ± 35 minutes) ($p < 0,001$).

Si l'examen neurologique est resté normal chez tous les patients, il n'en n'a pas été de même pour l'IRM avec des imageries postprocédures montrant un nombre significativement plus important d'emboles cérébraux dans le groupe cathéter circulaire en comparaison des deux autres cathéters : un embole a été observé chez 2 patients sur 27 (un seul embole dans chaque cas) dans le groupe radiofréquence irriguée (7,4 %), chez 1 patient sur 23 (4,3 %) dans le groupe cryoablation, et chez 9 patients sur 24 (37,5 %) dans le groupe cathéter circulaire, avec un nombre moyen d'emboles par patient de 2,7 ± 1,3 ($p = 0,003$).

Ce travail est confirmé par une autre publication collaborative italienne, française et allemande qui montre également le potentiel emboligène des cathéters circulaires multiélectrodes [4].

Ce type de cathéter pourrait donc probablement être amélioré par une irrigation, estiment les auteurs, qui discutent également des modifications des protocoles d'anticoagulation. Ces complications, dont on ne connaît pas le devenir à long terme, confirment, s'il en était besoin, la nécessité de ne proposer une thérapeutique de la FA par ablation qu'aux patients qui vont véritablement en tirer un bénéfice clinique.

Défibrillateur implantable. Fragilité de certaines sondes de défibrillation

Les sondes sont connues pour être le point faible des défibrillateurs automatiques implantables (DAI). La sonde de défibrillation Sprint Fidelis (Medtronic) a été distribuée dans le monde entre 2004 et 2007. Sa commercialisation a été suspendue en octobre 2007, suite à un taux élevé de dysfonction précoce. Le nombre de sondes Fidelis implantées dans le monde avant ce retrait était d'environ 268 000.

La conduite à tenir chez les patients porteurs de ces sondes est débattue. C'est tout l'intérêt d'un registre canadien multicentrique et indépendant impliquant les 23 centres implanteurs au Canada [5]. Les données concernant la sonde Sprint Fidelis ont été transmises par ces centres, lesquels ont ensuite été stratifiés entre centres à fort et faible taux de dysfonction (au-dessus et au-dessous de la médiane). La dysfonction de sonde était définie par une élévation de l'impédance de stimulation ou de défibrillation, qu'elle soit ou non associée à un choc inapproprié. Cinq centres à fort taux de dysfonction et 5 centres à faible taux de dysfonction ont été sélectionnés de manière randomisée, et comparés au centre médian.

Au total, 251 dysfonctions ont été constatées sur les 3 169 sondes Sprint Fidelis implantées dans les 11 centres sélectionnés. Fait important, il existe une progression exponentielle du taux de dysfonction de sonde, celui-ci passant de 5,3 % à 3 ans à 10,6 % à 4 ans, puis à 16,8 % à 5 ans ($p < 0,001$).

Les auteurs identifient 4 facteurs indépendants de dysfonction de sonde :
– le sexe féminin (RR = 1,51 ; IC 95 % [1,14-2,04] ; $p = 0,005$) ;
– la voie d'accès veineuse sous-clavière ou axillaire ($p = 0,007$). Les risques relatifs de rupture de sonde étaient de 1,94 (1,23-3,04) pour la voie axillaire, et 1,63 pour la voie sous-clavière (1,08-2,46) ;
– un antécédent de dysfonction de sonde, avec un risque relatif de 3,12 ([1,80-5,41] ; $p < 0,001$) ;
– le centre d'implantation.

La question cruciale concerne la conduite à tenir face aux patients porteurs de ce modèle de sonde sans signe de dysfonctionnement. Les auteurs suggèrent que le remplacement de la sonde devrait être envisagé lors du changement de boîtier de défibrillateur.

Ce n'est pas la recommandation actuelle en France, mais les données antérieures n'étaient pas aussi alarmantes en termes de taux de dysfonction et de son évolution dans le temps. Si la sonde est reliée à un DAI Medtronic, le constructeur recommande l'activation d'un algorithme, le LIA (fonction d'alerte d'intégrité de la sonde), qui permet souvent d'anticiper des chocs inappropriés. En cas de remplacement de boîtier de DAI et en l'absence de signe de fracture de sonde, il est recommandé de prendre en compte l'âge du patient, son espérance de vie, les comorbidités, l'ancienneté de la sonde, la facilité d'extraction, ainsi que les préférences du patient, pour décider du maintien de la sonde ou de son remplacement (extraction ou abandon avec ajout d'une autre sonde). La décision va s'avérer encore plus délicate désormais, à prendre au cas par cas, soulignant une fois de plus l'importance de valider la bonne indication initiale lors de l'implantation d'une prothèse, ce d'autant qu'une sonde d'un autre constructeur fait actuellement l'objet d'une alerte en raison d'une incidence de lésions de l'isolant beaucoup plus élevée qu'attendu [6].

Resynchronisation ventriculaire

La resynchronisation ventriculaire compte encore environ 30 % de patients non répondeurs, et des critères de sélection destinés à améliorer le taux de réponses et diminuer les coûts seraient les bienvenus. Une méta-analyse des 5 principaux essais randomisés (COMPANION, CARE HF, MADIT CRT, REVERSE, RAFT) suggère que la durée du QRS devrait faire partie des critères de sélection [7]. L'objectif était de déterminer si l'effet de la resynchronisation sur les événements cardiovasculaires, décès et hospitalisations, était différent chez les patients ayant un élargissement modéré des QRS (120 à 149 ms) de celui des patients ayant des QRS plus larges (> 150 ms). L'analyse a porté sur 5 813 patients au total.

Le critère de jugement de ces études comprenait toujours la mortalité totale combinée aux hospitalisations prises en compte globalement, ou limitées aux hospitalisations pour insuffisance cardiaque et raisons cardiovasculaires.

La resynchronisation est toujours associée à une réduction homogène du critère primaire de jugement dans les groupes de patients ayant une durée de QRS supérieure à 150 ms. La réduction du risque est de 40 %, soit un HR de 0,60 (IC à 95 % 0,53-0,67 ; p < 0,001). Par ailleurs, une analyse de régression montre que la réduction des événements cardiovasculaires est d'autant plus importante que le QRS est plus large. Par contre, aucun bénéfice statistique n'est trouvé pour les patients ayant une durée de QRS comprise entre 120 et 150 ms, HR : 0,95 (IC à 95 % 0,82-1,10 ; p = 0,49).

Enfin, l'analyse séparée des patients selon la classe fonctionnelle NYHA montre que le bénéfice de la resynchronisation s'observe dans les deux populations en classe III à IV de la NYHA et en classe I ou II de la NYHA, chez les patients ayant des QRS d'au moins 150 ms, mais pas chez ceux ayant une durée de QRS inférieure.

Ces résultats apportent des notions nouvelles par rapport aux recommandations actuelles ACC/AHA/HRS/ESC qui indiquent la resynchronisation chez les patients présentant une insuffisance cardiaque de stade NYHA III ou IV, avec une FEVG inférieure à 35 % et une durée de QRS > 120 ms, ainsi que chez les patients en classe I ou II avec QRS > 150 ms. Il est très clair que les patients ayant des QRS très larges sont les principaux bénéficiaires de la resynchronisation. Lorsque la durée de QRS est comprise entre 120 et 150 ms, des critères de sélection plus fins restent à trouver afin d'implanter les patients qui vont réellement bénéficier de cette technique.

Syndrome de Brugada

La stratification du risque des patients présentant un syndrome de Brugada asymptomatique constitue un problème complexe encore non résolu. En effet, depuis le consensus d'experts de 2005, révisé en 2006, les études montrent que les patients présentant un syndrome de Brugada asymptomatique ont un taux d'événements faible de 0,5 à 0,8 % par an.

Les données concernant la valeur prédictive positive de la stimulation ventriculaire programmée (SVP) sont discordantes. C'est l'un des buts du registre PRELUDE, récemment publié [8], après avoir été présenté au congrès de la *Heart Rhythm Society* en mai 2011, d'étudier avec d'autres facteurs les éléments prédictifs de la survenue d'un événement cardiaque chez les patients présentant un syndrome de Brugada. La SVP a été menée selon un protocole comportant 2 sites de stimulation à l'apex du ventricule droit (VD) et à l'infundibulum pulmonaire, deux rythmes imposés et un maximum de 3 extrastimuli jusqu'à la période réfractaire ventriculaire du VD. Un total de 308 patients a été inclus. L'âge moyen était de 47 ans et 56 % de ces patients présentaient un ECG de type I spontané. Lors de la SVP, 41 % des patients étaient inductibles. Au cours du suivi de 34 mois, il a été observé 14 arrêts cardiaques ou fibrillations ventriculaires.

Ce registre confirme la valeur prédictive de l'ECG de type I spontané (p = 0,04), de la présence de syncope (p = 0,001) et de la combinaison des deux facteurs (HR 4,20 ; p < 0,001). Il confirme également l'absence de valeur prédictive d'une SVP positive, que l'induction soit simple par un extrastimulus ou en nécessite davantage. Deux autres facteurs pronostiques sont identifiés : la fragmentation du QRS (présence de 2 indentations ou plus au niveau du QRS dans les dérivations V1 à V3) (HR : 4,94) et une période réfractaire VD inférieure à 200 ms (HR : 3,91).

Ce travail constitue une pierre de plus en défaveur de la SVP dans l'évaluation pronostique des patients porteurs d'un syndrome de Brugada. Néanmoins, la mesure de la période réfractaire VD nécessite la mise en place d'un cathéter dans le VD, d'où la tentation de réaliser une SVP même si l'on ne tient pas forcément compte du résultat dans la décision finale, ce qui rappelle la technique de l'approche parallèle proposée à l'époque par Pedro Brugada dans le cadre de l'évaluation thérapeutique des tachycardies ventriculaires.

Repolarisation précoce

La publication d'une association entre l'aspect repolarisation précoce et une incidence élevée de mort subite a suscité beaucoup d'intérêt et en même temps de l'inquiétude en raison des questions sur la prévalence de ces aspects de repolarisation précoce et de la conduite à tenir. Une étude publiée dans le *JACC* permet de préciser la prévalence de l'aspect de repolarisation précoce et les facteurs cliniques associés à

cette anomalie [9]. Le travail, basé sur les cohortes américaine de Framingham et européenne d'Helsinki, met en évidence un déterminisme familial de l'affection. L'analyse des ECG a été faite de manière manuelle dans la cohorte de Framingham (3 955 sujets) et par des logiciels dans la cohorte d'Helsinki (5 489 sujets).

L'aspect de repolarisation précoce est défini comme un sus-décalage du point J d'au moins 0,1 mV dans au moins deux dérivations concordantes entre les dérivations inférieures (D2, D3, aVF) et latérales (V4 à V6 et D1, aVL). Le syndrome de repolarisation précoce est défini par la combinaison d'un aspect de repolarisation précoce et d'une mort subite cardiaque récupérée.

Un aspect de repolarisation précoce est retrouvé chez 243 sujets de la cohorte de Framingham (6,1 %) et 180 sujets de la cohorte d'Helsinki (3,2 %). La prévalence de l'aspect de repolarisation précoce est donc deux fois plus importante dans la cohorte de Framingham. Les patients de cette cohorte étaient cependant nettement plus jeunes que les patients de la cohorte d'Helsinki (38 vs 48 ans en moyenne). Les facteurs associés à la présence d'un aspect de repolarisation précoce étaient un âge jeune (diminution de la prévalence avec l'âge), le sexe masculin, un indice de Sokolow élevé ou un indice de Cornell bas (S en V3 + R en VL).

Une composante familiale ressort nettement avec, dans la cohorte de Framingham, une prévalence de l'aspect de repolarisation précoce parmi les apparentés de sujets présentant eux-mêmes cette anomalie, qui était de 11,6 %, soit une prévalence multipliée par un facteur 1,89 (11,6 %/6,1 %) par rapport à la prévalence constatée dans l'ensemble de la cohorte.

Cette étude montre donc que l'aspect de repolarisation précoce est fréquent dans la population générale européenne et américaine, avec une place relativement importante de formes familiales, n'invitant pas à pousser les investigations chez les sujets asymptomatiques, au contraire des sujets symptomatiques (syncopes) chez lesquels des explorations doivent être envisagées. Par contre, des études génétiques seront certainement importantes à entreprendre quel que soit le statut clinique.

Du nouveau dans le traitement des tachycardies ventriculaires catécholergiques

Les tachycardies ventriculaires catécholergiques sont des arythmies ventriculaires polymorphes graves, survenant lors d'effort ou de stress chez des sujets souvent jeunes et qui peuvent conduire, en l'absence de traitement, à des décès par fibrillations ventriculaires. Le traitement bêtabloquant est globalement efficace, mais incomplètement, justifiant les recherches actuellement menées sur le plan thérapeutique.

C'est ainsi qu'il a été montré que le flécaïnide, antiarythmique de classe IC, avait une action directe sur les mécanismes de relargage du calcium intracellulaire et pouvait ainsi agir sur le principal mécanisme à l'origine de ces tachycardies ventriculaires. Une étude coopérative internationale pilote portant sur 29 patients non contrôlés par les thérapeutiques habituelles (bêtabloquant, vérapamil) montre que le flécaïnide à une posologie moyenne de 150 mg par jour permet de faire disparaître ou de réduire de manière significative les ESV d'effort chez ces patients [10]. Le suivi médian de 20 mois est assez modeste, mais un patient a un recul de 29 ans. Des résultats préliminaires encourageants ont été publiés avec la propafénone sur des souris mutées avec un mécanisme d'action directe sur le relargage calcique [11]. Ces résultats doivent être confirmés chez l'Homme, car l'étude ne propose qu'un seul patient ayant bénéficié de cet antiarythmique. Ces résultats sont néanmoins concordants et laissent penser qu'il y a, avec cet antiarythmique, une voie thérapeutique supplémentaire chez les patients à haut risque et non contrôlés par un traitement bêtabloquant.

Bibliographie

1. PATEL MR *et al.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011 ; 365 : 883-91.
2. GRANGER CB *et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med,* 2011 ; 365 : 981-92.
3. SIKLODY CH *et al.* Incidence of asymptomatic intracranial embolic events after pulmonary vein isolation : comparison of different atrial fibrillation ablation technologies in a multicenter study. *J Am Coll Cardiol,* 2011 ; 58 : 681-688.
4. GAITA F *et al.* Incidence of silent cerebral thromboembolic lesions after atrial fibrillation ablation may change according to technology used : comparison of irrigated radiofrequency, multipolar nonirrigated catheter and cryoballoon. *J Cardiovasc Electrophysiol,* 2011 ; 22 : 961-968.
5. BIRNIE DH *et al.* Clinical predictors of Fidelis lead failure : report from the canadian heart rhythm society device committee. *Circulation,* 2012 ; 125 : 1 217-1 225.
6. HAUSER RH *et al.* Heart Rhythm 2011 Dec 28. [Epub ahead of print].
7. SIPAHI I *et al.* Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy : meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med,* 2011 ; 171 : 1 454-1 462.
8. PRIORI S *et al.* Risk stratification in Brugada syndrome : results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimUlation preDictive valuE) registry. *J Am Coll Cardiol,* 2012 ; 59 : 37-45.
9. NOSEWORTHY PA *et al.* The early repolarization pattern in the general population : clinical correlates and heritability. *J Am Coll Cardiol,* 2011 ; 57 : 2 284-2 289.
10. VAN DER WERF C *et al.* Flecainide therapy reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol,* 2011 ; 57 : 2 244-2 254.
11. SEOK HWANG H *et al.* Inhibition of cardiac Ca2+ release channels (RyR2) determines efficacy of class I antiarrhythmic drugs in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol,* 2011 ; 4 : 128-135.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants : conférences pour Bayer, Boehringer Ingelheim, Sanofi et Medtronic.

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Valvulopathies : quoi de neuf ?

→ H. ELTCHANINOFF, C. HAUVILLE
Service de Cardiologie, Hôpital Charles Nicolle, Université de Rouen (INSERM 1096), ROUEN.

L'année 2012 est l'occasion de fêter le 10e anniversaire de la première implantation de valve aortique percutanée réalisée le 16 avril 2002 au CHU de Rouen par Alain Cribier et son équipe [1]. Cette innovation majeure française [2, 3] se voit consacrée par la publication dans le prestigieux *New England Journal of Medicine* du Registre français des valves aortiques percutanées, le Registre FRANCE 2 [4]. Les années 2010-2011 ont été marquées par la publication de l'étude randomisée américaine PARTNER [5-7] et l'accord de la *Food and Drug Administration* pour l'implantation des valves aortiques percutanées (Edwards Lifesciences) chez les patients inopérables.

L'extension des centres et du nombre d'implantations est extraordinaire en Europe, et maintenant aux Etats-Unis depuis quelques mois, avec près de 50 000 patients traités dans le monde [8-16]. Dix ans après la première implantation valvulaire aortique chez l'Homme, cette innovation thérapeutique fait dorénavant partie de l'arsenal thérapeutique de cette affection valvulaire extrêmement répandue et d'incidence croissante qu'est le rétrécissement aortique. Parallèlement, se poursuit lentement l'évaluation du traitement percutané de l'insuffisance mitrale, en particulier du Mitraclip [17, 18].

Le traitement percutané du rétrécissement aortique

Dix ans après la première mondiale, deux valves dominent toujours le marché : la valve SAPIEN XT (Edwards Lifesciences) (***fig. 1***) et la Corevalve (Medtronic) (***fig. 2***) avec un marquage CE obtenu en 2007 et un niveau ASA 1 (amélioration du service attendu maximal et exceptionnel pour une innovation) délivré par la Haute Autorité de Santé en 2007. Le remboursement a été obtenu dans notre pays fin 2009 pour 33 centres homologués par les autorités (texte du *Journal Officiel* de décembre 2009), permettant une expansion de cette technique dans le cadre d'un registre national encadré (Registre FRANCE). Ce remboursement va être renouvelé au-delà du 30 juin 2012.

Deux autres valves ont obtenu récemment le marquage CE pour une implantation par voie transapicale : Symetis, Jena, mais leur utilisation est encore à ce jour très limitée.

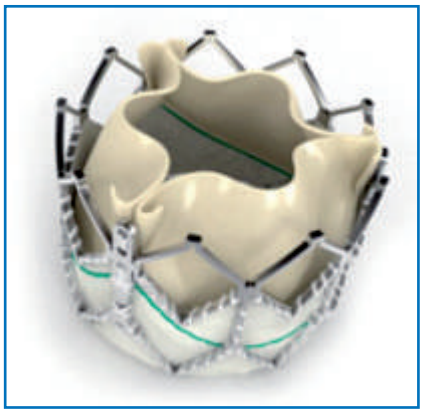


FIG. 1 : Valve SAPIEN XT (Edwards).

FIG. 2 : Valve Corevalve (Medtronic).

1. Les grandes avancées scientifiques découlant de l'étude randomisée PARTNER et des registres

Les années 2010 [5], 2011 [6] et 2012 [7] ont été marquées par la publication dans le *New England Journal of Medicine* de l'étude PARTNER, grande étude pivot de la FDA réalisée avec la valve d'Edwards, et comportant une randomisation des patients porteurs d'un RA serré symptomatique contre la chirurgie tradi-

tionnelle) chez les patients à haut risque (cohorte A) ou contre le traitement médical (cohorte B) si le patient était jugé inopérable par l'équipe médico-chirurgicale. Cette étude, la seule randomisée à ce jour, a permis de confirmer que les valves aortiques percutanées sont très significativement supérieures au traitement médical seul, en termes de survie à un an (diminution de la mortalité de 20 %) chez les patients **inopérables**, et constituent une réelle alternative à la chirurgie conventionnelle pour les patients à **haut risque** chirurgical avec une survie à 2 ans comparable à la chirurgie conventionnelle et sans risque accru d'accidents vasculaires cérébraux à 2 ans.

Les résultats les plus récents sont également tirés des registres post-commercialisation en Europe [10-14] et au Canada [9], le plus important étant à ce jour le registre français FRANCE 2 [4]. Les séries récentes ont largement confirmé la faisabilité du TAVI, avec des taux de succès d'implantation dépassant maintenant 95 % avec les deux modèles de valve. Les résultats hémodynamiques sont excellents avec une surface aortique finale dépassant 1,7 cm², ayant pour conséquence immédiate et durable une amélioration spectaculaire des patients, plus de 85 % des patients étant a- ou paucisymptomatiques à 1 an. La mortalité à un mois est de 5 à 10 % selon les registres, chez des patients tous à très haut risque chirurgical ou contre-indiqués pour un remplacement aortique traditionnel. Les complications périprocédurales sont très acceptables malgré la gravité des situations cliniques. Sur l'ensemble des études et grâce à une méta-analyse récente [19], le taux d'AVC est de l'ordre de 3 % et le risque d'occlusion coronaire exceptionnel (< 1%). L'incidence du bloc auriculoventriculaire complet appareillé à 1 mois est < 5 % pour le modèle Edwards et largement supérieur avec la Corevalve, atteignant 25-30 % [20]. Les complications vasculaires graves, bien qu'en nette diminution avec la meilleure sélection des patients et la disponibilité de la voie transapicale et sous-clavière, restent de l'ordre de 8 % en raison de la taille des introducteurs. La nécessité de conversion chirurgicale est exceptionnelle (0,4 % dans le registre français) et les saignements sont plus fréquents avec la voie transapicale.

Les insuffisances aortiques (IA) paravalvulaires sont source de plusieurs publications récentes. Dans le Registre FRANCE 2, une IA > grade 2 est retrouvée dans 18,3 %, avec un taux comparable à celui retrouvé dans l'étude PARTNER [7] et est associée à un pronostic plus défavorable à moyen terme. Le choix de la meilleure méthode de mesure de l'anneau aortique, l'identification de facteurs prédictifs d'IA, les méthodes de quantification du degré de régurgitation par angiographie comme par échographie restent autant de questions à résoudre.

2. Résultats à long terme

A un an, le taux de survie de la population étudiée de patients inopérables et/ou à haut risque opératoire est de 72-80 %. La survie à 1, 2 et 3 ans est de 81 %, 74 % et 61 % respectivement dans la série canadienne de Webb *et al.* [21]. Dans notre série, une patiente a atteint 6,5 ans de suivi avec le modèle initial de valve d'Edwards (péricarde équin), avec à l'échographie une fonction valvulaire excellente, et plusieurs patients atteignent maintenant les 5 ans de suivi avec persistance d'un excellent fonctionnement de la prothèse.

3. Les voies d'abord

Il est maintenant parfaitement admis que la voie transfémorale est la voix de prédilection pour cette technique par son caractère moins invasif, non chirurgical, et réalisable sous anesthésie locale. La réduction de taille des introducteurs permet en effet l'utilisation de la voie fémorale dans plus de 85 % des cas [22], offrant l'avantage d'une technique purement percutanée [23].

Lorsque l'axe iliofémoral est insuffisant (diamètre minimal < 6 mm, tortuosités et/ou calcifications excessives), il existe plusieurs voies alternatives parfaitement évaluées : la voie transapicale pour la valve Edwards et la voie sous-clavière pour la Corevalve [16]. Se développe depuis peu la voie transaortique plus favorable à la valve Sapien XT (Edwards) et offrant l'avantage par rapport à la voie transapicale d'écarter les risques de saignements de la pointe du cœur et les épanchement pleuraux. Des implantations par voie transcarotidienne (Corevalve) et par voie sous-clavière (Edwards) ont été rapportées.

4. Vers une extension des indications ?

Chacun se pose la question d'une éventuelle extension des indications à des patients à risque chirurgical plus faible. Deux larges études randomisées (valve percutanée versus chirurgie conventionnelle) se mettent en place : PARTNER 2 aux Etats-unis (valve Sapien XT ; STS > 4 %) et SURTAVI en Europe (Corevalve) avec pour objectif principal le critère combiné décès et AVC à 2 ans. Les résultats seront très attendus.

5. Perspectives

En ce qui concerne la valve Edwards, d'importantes avancées technologiques ont été récemment introduites en Europe et d'autres devraient être disponibles en France dans les mois qui viennent. Trois tailles de valve sont disponibles aujourd'hui : 23, 26 et 29 m. La valve de 29 mm est dorénavant disponible pour la voie transfémorale. Une taille de valve plus petite (20 mm) va permettre de faire face à l'ensemble des indications, notamment celle des bioprothèses dégénérées de petit calibre. Sont en cours d'évaluation au Canada deux nouveaux modèles de valves Edwards : la valve

Sapien 3 compatible avec un désilet de 14 Fr (!) et axée sur la prévention de l'insuffisance aortique paravalvulaire, et la valve Centera, autoexpansible également en 14 Fr, repositionnable. Avec le modèle Corevalve, il y a eu une modification du cathéter visant à améliorer la précision et la sécurité des implantations (Accutrak) et le lancement d'une valve de petit calibre.

Parallèlement et ce depuis plusieurs années, de nombreuses compagnies biomédicales développent d'autres modèles de valves aortiques implantables, les plus avancées étant la Direct Flow (Santa Rosa, Etats-Unis), la valve Lotus (Sadra Medical, Etats-Unis) et l'AorTx (Palo Alto, Etats-Unis), qui auraient l'avantage théorique d'être récupérables et repositionnables. L'expérience est encore très limitée et seuls les résultats des études permettront de définir leur place dans le futur.

Le traitement percutané de l'insuffisance mitrale

En ce qui concerne l'insuffisance mitrale (IM), les avancées sont moins rapides et beaucoup moins spectaculaires que pour le rétrécissement aortique. Les techniques proposées sont diverses et les indications prospectives encore difficiles à cerner, tant en ce qui concerne l'IM dégénérative que fonctionnelle. En opposition au RAC, les patients concernés ne sont pas particulièrement à haut risque chirurgical et les techniques se présentent davantage comme une véritable alternative à la chirurgie cardiaque. Il s'agit de l'annuloplastie consistant à implanter un dispositif dans le sinus coronaire, susceptible de rapprocher le feuillet postérieur de la valve mitrale de son feuillet antérieur en profitant de la proximité anatomique de l'anneau mitral et du sinus coronaire, et la technique "bord à bord" consistant à rapprocher les deux feuillets mitraux et à les fixer en leur milieu par un clip (reproduisant la technique chirurgicale d'Alfieri).

Parmi les dispositifs d'annuloplastie, le seul évalué par une étude de faisabilité est le système Carillon avec l'étude AMADEUS [17]. Dans cette étude, une réduction significative de la fuite mitrale n'est observée que chez 60 % des patients présentant une insuffisance mitrale fonctionnelle sur cardiopathie dilatée. La technique "bord à bord" (Mitraclip) est une technique difficile, réalisée par voie transseptale, sous anesthésie générale, avec contrôle radiologique et échographie transœsophagienne. La mise en place du clip a été évaluée dans l'étude multicentrique EVEREST II dont le suivi à 2 ans a été publié en 2011 dans le *New England Journal of Medicine* [18]. Il s'agit d'une étude randomisée comparant la chirurgie conventionnelle au clip endovasculaire chez 279 patients bons candidats chirurgicaux, porteurs d'une insuffisance mitrale sévère organique dans 2/3 des cas, fonctionnelle dans le tiers restant. L'objectif principal de l'étude était un critère combiné de survie à un an, sans intervention chirurgicale et sans fuite résiduelle grade 3 ou 4. A un an, le critère principal était atteint chez 55 % des patients du groupe Mitraclip (20 % des patients ayant nécessité une intervention chirurgicale) contre 73 % chez les patients opérés (p = 0,007). Près de la moitié des patients (46 %) du groupe Mitraclip avaient une insuffisance mitrale grade 3 ou 4 à 1 an contre 17 % après chirurgie. La France souhaite mener une étude multicentrique randomisée évaluant le Mitraclip chez les patients porteurs d'une insuffisance mitrale sévère fonctionnelle.

D'autres techniques sont en cours de développement, avec notamment l'implantation de néocordages par voie transapicale ou transseptale rétrograde (Neochord, Mitraflex) et le remodelage ventriculaire gauche (VG) par réduction des dimensions antéropostérieures du VG (Babic, Mardil-BACE, iCoapsys). Ces techniques ne sont encore qu'au stade de développement.

Plusieurs projets de remplacement valvulaire mitral par cathétérisme cardiaque sont en développement. Parmi ceux-ci, le système CardiAQ (CardiAQ Valve Technologies). Ces techniques n'en sont cependant qu'au stade d'études animales, mais les premières applications à l'Homme sont attendues prochainement.

Conclusion

Les progrès de ces dernières années ont été considérables dans le domaine des valvulopathies, et en particulier dans celui du rétrécissement aortique calcifié de l'adulte avec une explosion du TAVI dans le monde. Le remplacement valvulaire aortique percutané correspond en effet à un réel besoin médical, venant offrir une alternative thérapeutique à des milliers de patients non opérables ou à haut risque chirurgical. L'évaluation dans le domaine de l'insuffisance mitrale se poursuit et plusieurs projets ambitieux sont en cours d'évaluation chez l'animal.

Bibliographie

1. CRIBIER A, ELTCHANINOFF H, BASH A *et al.* Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis. *Circulation*, 2002 ; 106 : 3 006-3 008.
2. CRIBIER A, ELTCHANINOFF H, TRON C *et al.* Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol,* 2004 ; 43 : 698-703.
3. CRIBIER A, ELTCHANINOFF H, TRON C *et al.* Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve. Mid-term follow-up from the initial feasibility studies : the french experience. *J Am Coll Cardiol*, 2006 ; 47 : 1 214-1 223.
4. GILARD M, ELTCHANINOFF H, IUNG B *et al.* Registry of trans-catheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med,* 2012 ; 366 (sous presse).
5. LEON M, SMITH CR, MACK M *et al.* Transcatheter versus surgical aortic valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo syrgery. *N Engl J Med,* 2010 ; 363 : 1 597-1 607.

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

6. SMITH CR, LEON MB, MACK M *et al.* Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in high risk patients. *N Engl J Med,* 2011 ; 364 : 2187-2198.
7. KHODALI SK, WILLIAMS MR, SMITH CR *et al.* the PARTNER Trial Investigators. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med,* march 2012.
8. GRUBE E, LABORDE JC, GERCKENS U *et al.* Percutaneous implantation of the Corevalve self-expanding valve prosthesis in high risk patients with aortic valve disease. The Sieburg first in man study. *Circulation*, 2006 ; 114 : 1616-1624.
9. RODES-CABAU J, WEBB JG, CHEUNG A *et al.* Transcatheter Aortic Valve Implantation for the Treatment of Severe Symptomatic Aortic Stenosis in Patients at Very High or Prohibitive Surgical Risk. Acute and Late Outcomes of the Multicenter Canadian Experience. *J Am Coll Cardiol,* 2010 ; 55 : 1080-1090.
10. THOMAS M, SCHYMIK G, WALTHER T *et al.* Thirt day results of the SAPIEN aortic bioprosthesis European outcome (SOURCE) Registry : a European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation,* 2010 ; 122 : 62-69.
11. THOMAS M, SCHYMIK G, WALTHER T *et al.* One-year outcome of cohort 1 in the Edwards SAPIEN aortic bioprosthesis European outcome (SOURCE) registry : the European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation,* 2011 ; 124 : 425-433.
12. ZAHN R, GERCKENS U, GRUBE E *et al.* German transcatheter aortic valve interventions-registry investigators. Transcatheter aortic valve implantation : first results from a multi-centre real-world registry. *Eur Heart J,* 2011 ; 32 : 198-204.
13. MOAT NE, LUDMAN P, DE BELDER MA *et al.* Long-term outcome after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis : the UK TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. *J Am Coll Cardiol,* 2011 ; 58 : 2130-2138.
14. BOSMANS JM, KEFER J, DE BRUYNE B *et al.* Belgian TAVI Registry participants. Procedural, 30-day and one year outcome following Corevalve or Edwards transcatheter aortic valve implantation : results of the Belgian national registry. *Interact Cardiovasc Thorac Surg,* 2011 ; 12 : 762-767.
15. TAMBURINO C, CAPODANNO D, RAMONDO *et al.* Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation,* 2011 ; 123 : 239-241.
16. FRACCARO C, NAPODANO M, TARANTINI G *et al.* Expanding the eligibility for transcatheter aortic valve implantation : the trans-subclavian retrograde approach using the III generation CoreValve revalving system. *J Am Coll Cardiol Interv,* 2009 ; 2 : 828-833.
17. SCHOFER J, SIMINIAK T, HAUDE M *et al.* Percutaneous mitral annuloplasty for functional mitral regurgitation : results of the CARILLON Mitral Annuloplasty Device European Union Study. *Circulation,* 2009 ; 120 : 326-333.
18. FELDMAN T, FOSTER E, GLOWER DD *et al.* Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med,* 2011 ; 364 : 1395-1406.
19. EGGEBRECHT H, SCHMERMUND A, VOIGTLANDER T *et al.* Risk of stroke after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) : a meta-analysis of 10037 published patients. *EuroInter March,* 2012.
20. ERKAPIC D, DE ROSA S, KELAVA A *et al.* Risk for permanent pacemaker after transcatheter aortic valve implantation : a comprehensive analysis of the literature. *J Cardiovasc Electrophysiol,* 2011 ; 1-7.
21. GURVICH R, WOOD DA, TAY EL *et al.* Transcatheter aortic valve implantation. Durability of clinical and hemodynamic outcomes beyond 3 years in a large cohort. *Circulation*, 2010 ; 122 : 1319-1327.
22. ELTCHANINOFF H, DURAND E, BORZ B *et al.* Prospective analysis of 30-day safety and performance of transfemoral transcatheter aortic valve implantation with Edwards Sapien XT versus Sapien prostheses. *Arc Cardiovasc Diseases*, 2012 ; 105 : 132-140.
23. DURAND E, BORZ B, GODIN M *et al.* Transfemoral aortic valve replacement with the Edwards Sapien and Edwards Sapien XT prosthesis using exclusively local anesthesia and fluoroscopic guidance. *J Am Coll Cardiol,* 2012 (sous presse).

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

www.realites-cardiologiques.com

+ riche

+ interactif

+ proche de vous

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Echocardiographie : quoi de neuf ?

→ C. MEULEMAN, S. EDERHY, N. HADDOUR, S. ADAVANE, G. FLEURY, M. CHARBONNIER, A. COHEN
Service de Cardiologie, Hôpital Saint-Antoine, PARIS.

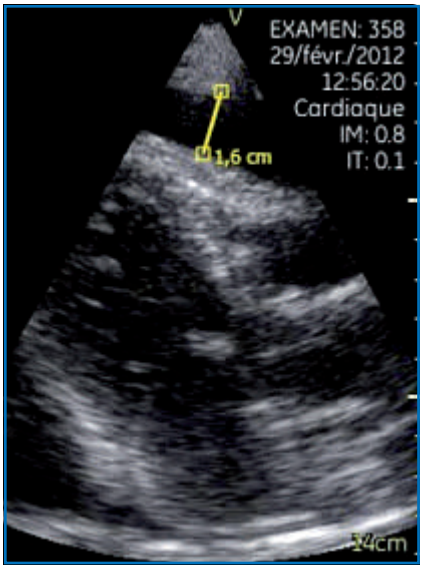


FIG. 1 : Epanchement péricardique, incidence parasternale G grand axe, échographe portable.

FIG. 2 : Le même patient avec un épanchement péricardique, incidence para-sternale G grand axe, échographe conventionnel.

Echographe de poche

L'échographe de poche (300 g) possède une imagerie 2D associée à du Doppler couleur, mais pas de Doppler spectral. Sa profondeur est limitée (< 25 cm) avec un secteur d'angle < 75°. Des mesures de distance et de surface sont réalisables et une numérisation des boucles et images est possible.

Les caractéristiques techniques et la qualité d'imagerie sont suffisantes pour l'évaluation des dimensions et de la fonction ventriculaire gauche et droite, d'un épanchement péricardique (***fig. 1 et 2***) ou pleural, de la taille et des variations respiratoires de la veine cave inférieure. La présence d'une fuite valvulaire peut être confirmée par le Doppler couleur, mais non quantifiable par les méthodes conventionnelles en l'absence de Doppler spectral. Des études de validité et de faisabilité ont validé l'échographe de poche en montrant une très bonne faisabilité et corrélation avec l'échocardiographie conventionnelle [1-3]. La corrélation avec l'échocardiographie conventionnelle est cependant variable, de moyenne à très bonne pour un interne en cardiologie et bonne à excellente pour un cardiologue expérimenté [4]. Dans une étude sur 119 patients en USIC, l'échographe de poche au lit du malade (temps moyen d'acquisition 4,4 minutes) a permis de modifier le diagnostic principal de 16 %, de confirmer le diagnostic principal dans 29 % des cas et de mettre en évidence un diagnostic associé important dans 10 % [5].

L'échographe de poche a fait l'objet de recommandations récentes [6]. Les indications retenues par ces recommandations sont un complément de l'examen physique en unité de soins intensifs et réanimation, un *screening* initial rapide aux urgences, un triage pour préciser les patients qui auront besoin d'une échographie cardiaque conventionnelle et pour l'enseignement. Mais les échographes de poche ne permettent pas un examen échographique complet et donnent donc des indications qui restent limitées. L'examen doit être réalisé par un cardiologue certifié pour l'échographie cardiaque ; sinon, une formation spécifique théorique et pratique est nécessaire pour tous les utilisateurs, limitée aux questions auxquelles peut répondre l'échographe de poche. Le patient doit être informé que l'examen avec un échographe de poche ne remplace pas un examen échocardiographique complet [6].

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

L'échocardiographie 3D

1. Recommandations pour l'échocardiographie 3D

Des recommandations européennes et américaines pour l'échocardiographie 3D viennent d'être publiées [7]. Le but de ce document est de proposer un guide pratique d'acquisition et d'analyse des différentes structures cardiaques en 3D avec les différentes limites de la technique. Les différentes modalités 3D disponibles sont décrites :

– **la modalité multiplan** permet de visualiser 2 plans simultanés en temps réel, associé ou non au mode Doppler couleur ;

– **la modalité 3D temps réel** permet l'acquisition d'un volume cardiaque pyramidal de taille variable. Le mode zoom permet d'élargir le volume de visualisation et améliore le rendu volumique. Des outils de découpe peuvent être utilisés pour des études plus précises ;

– **le mode full volume/volume total** permet d'acquérir un volume cardiaque par acquisition de 4 sous-volumes juxtaposés sur plusieurs cycles cardiaques. Une fois acquis, les volumes 3D peuvent être recoupés pour visualiser les structures cardiaques à l'intérieur de la pyramide. Pour cette acquisition, pour éviter les artefacts, une brève apnée sera demandée au patient et un ECG satisfaisant sera nécessaire.

Les différentes applications cliniques sont détaillées dans ces recommandations [7]. On retiendra que l'évaluation des volumes ventriculaires gauches et de la FEVG en 3D sont recommandées en routine, car les mesures 3D sont précises et reproductibles par rapport à l'IRM et supérieures aux mesures 2D. L'évaluation des volumes et de la FEVD semble prometteuse, mais elle est actuellement limitée par la nécessité d'une excellente qualité d'imagerie 2D et l'utilisation pour l'analyse de logiciels dédiés. L'évaluation 3D ETT et ETO des valvulopathies mitrales

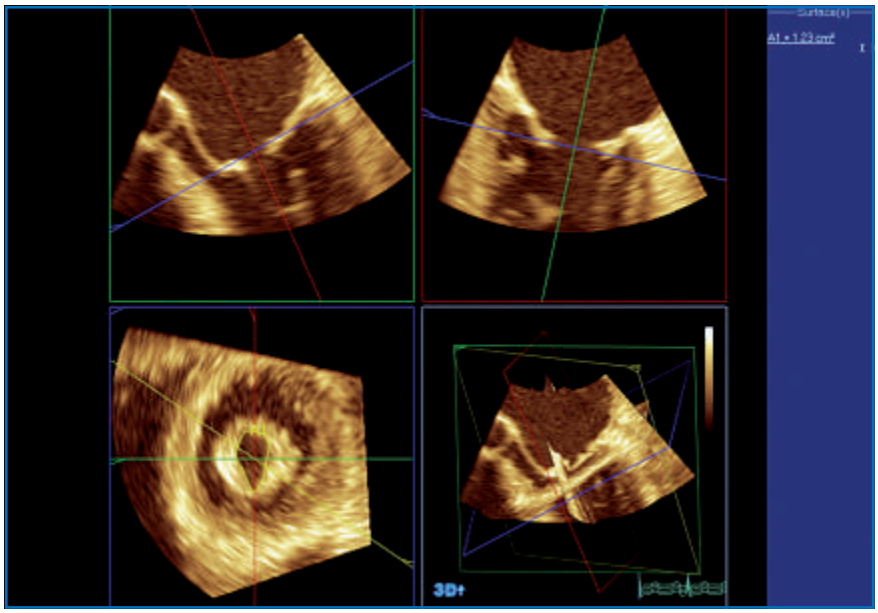


FIG. 3 : Echographie transœsophagienne 3D : rétrécissement mitral serré.

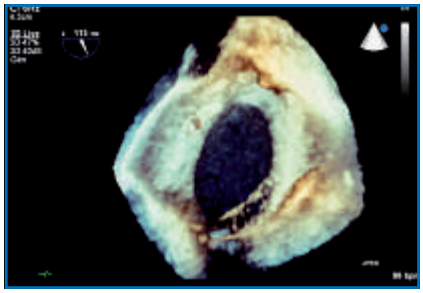


FIG. 4 : Communication interauriculaire en 3D.

doit faire partie de la pratique quotidienne car le 3D donne les meilleures informations physiologiques et morphologiques de la valve mitrale, que ce soit pour l'évaluation du rétrécissement mitral [8] (***fig. 3***) ou de l'insuffisance mitrale. L'ETO 3D est aussi recommandée pour guider les procédures interventionnelles valvulaires mitrales.

L'échographie 3D est aussi recommandée pour guider les autres procédures percutanées comme l'implantation de prothèse aortique, la fermeture de fuite périvalvulaire, la fermeture de communication interauriculaire (***fig. 4***).

2. Echocardiographie 3D et volume de l'oreillette gauche

Une méta-analyse sur 14 études et 395 patients [9], comparant le volume de l'oreillette gauche mesuré en 3D versus IRM, montre une sous-estimation du volume mesuré en 3D (-9,4 mL ; IC 95 % : -13,2 à -5,6 mL ; $p < 0,00001$). L'existence de pathologie cardiaque conduit à plus de sous-estimation ($p < 0,00001$) alors que l'augmentation du nombre de plans d'analyse diminue cette sous-estimation ($p < 0,00001$).

3. Echocardiographie 3D et volume de l'oreillette droite (OD)

Les premières études sur l'évaluation du volume de l'OD ont été publiées récemment. Une étude a comparé trois méthodes de mesure du volume de l'OD. Les méthodes de mesure consistaient à tracer le contour endocardique de l'oreillette droite en télésystole dans 2 plans orthogonaux, 4 plans ou 8 plans, chez 70 patients dont 35 avec une oreillette droite de morphologie anormale. L'approche de la mesure de l'oreillette droite avec 4 plans avait une

valeur proche de la méthode de référence 8 plans en étant plus rapide (118 ± 29 s vs 203 ± 37 s ; p < 0,001) alors que la méthode 2 plans sous-estimait la mesure du volume de l'oreillette droite [10].

4. Echocardiographie 3D et volume du ventricule droit

Plusieurs études ont évalué les volumes VD et la FEVD en 3D (11-13). Une étude a confirmé la faisabilité des volumes VD et de la FEVD chez 50 enfants avec une anatomie cardiaque normale. Les mesures VG en 3D étaient possibles chez 100 % des enfants et du VD chez 94 %. Les volumes d'éjection des 2 ventricules étaient bien corrélés (r = 0,81 ; IC 95 % : 0,68-0,89 ; p < 0,0001) avec une différence de 3,6 mL (12). Cette étude a montré qu'un logiciel 3D dédié permettait d'obtenir des mesures 3D fiables et reproductibles du VD.

Fonction diastolique du ventricule gauche

L'équipe de Nagueh a repris les indices établis et les nouveaux indices d'évaluation de la fonction diastolique en échocardiographie dans une récente revue détaillant notamment les nouvelles techniques d'évaluation comme le *strain* [14].

L'algorithme d'évaluation de la fonction diastolique en cas de FEVG proposé par les recommandations américaines et européennes [15, 16], publié en 2009, a été rétrospectivement appliqué chez 62 patients (âge moyen : 53 ans, FEVG : 27,2 %) adressés pour une échocardiographie et un cathétérisme cardiaque [17]. Les corrélations de E/e' (r = 0,43 ; p = 0,0005) et E (r = 0,39 ; p = 0,002) avec la pression VG préA étaient modestes, comparativement à la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs ; r = 0,69 ; p = 0,0006), le rapport E/A (r = 0,52 ; p < 0,0001) et le temps de décélération de E (r = -0,51 ; p < 0,0001). En utilisant l'algorithme débutant par E/A, E et TDE, 54 des 62 patients étaient correctement classés pour prédire une pression VG préA > 15 ou < 15 mmHg (sensibilité 84 %, spécificité 80 %, aire sous la courbe = 0,86 ; p < 0,001). Les 6/6 patients avec E/A < 1 et E < 50 cm/s et les 14/15 patients (93 %) avec E/A > 2 et TDE < 150 ms étaient correctement classés pressions de remplissage VG normales et PRVG élevées respectivement, tandis que les 34/41 patients (83 %) avec un E/A = 1-2 ou E/A < 1 et E > 50 cm/s étaient correctement classés en ajoutant E/e' et la PAPs. Cette étude rétrospective montre donc que, dans une population de patients avec dysfonction VG, un seul critère échocardiographique ne permet pas de prédire avec une bonne précision une pression VG préA > 15 mmHg. En revanche, l'utilisation de l'algorithme avec plusieurs variables permet de prédire l'élévation des pressions de remplissage VG avec une bonne précision.

Une étude [18] a proposé un algorithme unique indépendamment de la FEVG dans une cohorte de validation de 178 patients. La sensibilité était de 87 % et la spécificité de 90 % pour déterminer les patients avec une pression capillaire pulmonaire > 15 mmHg. Le modèle a ensuite été testé de manière prospective dans une cohorte de validation de 92 nouveaux patients avec une sensibilité de 80 % et une spécificité de 78 %.

Une autre étude [19] a évalué la valeur du rapport E/e' pour l'évaluation des pressions de remplissage VG chez 100 patients consécutifs sans insuffisance cardiaque ayant bénéficié d'une échocardiographie Doppler et d'un cathétérisme cardiaque. Le rapport E/A avait la meilleure corrélation avec la pression VG préA et la pression télédiastolique du ventricule gauche (PTDVG) alors que le rapport E/e' septal et moyenné était significativement corrélé avec la pression VG préA, mais pas avec la PTDVG. Aucune différence dans les paramètres écho-Doppler n'a été trouvée entre les patients avec des pressions de remplissage élevées ou normales. Le rapport E/e'mitral était significativement plus élevé chez les patients avec une FEVG < 50 % versus les patients avec une FEVG > 50 %, et chez les patients avec une dilatation VG (versus patients avec diamètre VG normal). Chez les patients sans insuffisance cardiaque, le rapport E/e' est donc influencé par la FEVG et les volumes VG, et est mieux corrélé avec la pression VG préA qu'avec la PTDVG. Les sensibilité et spécificité suboptimales de E/e' pour prédire une élévation des pressions de remplissage VG suggèrent que le rapport E/e' a une valeur limitée chez les patients sans insuffisance cardiaque.

Enfin, une étude a comparé les différentes méthodes d'évaluation de la taille de l'oreillette gauche et leur prédiction de la dysfonction diastolique [20]. Le volume de l'oreillette gauche indexé à la surface corporelle était le meilleur prédicteur de dysfonction diastolique.

Fonction ventriculaire droite

Les recommandations sur l'évaluation du cœur droit ont été publiées en 2010, reprenant notamment les différents paramètres 2D de mesures du ventricule droit et l'évaluation de la fonction systolique [21]. Une étude [22] a comparé les différents paramètres d'évaluation de la fonction systolique du VD chez 223 patients versus la mesure de la FEVD en IRM. Le

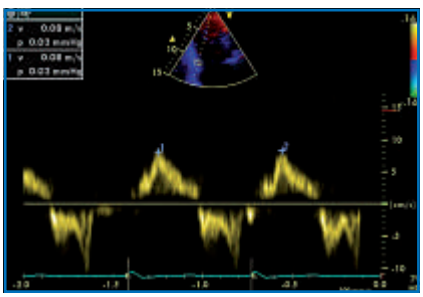


FIG. 5 : Mesure de l'onde S en DTI à l'anneau tricuspide latéral.

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

pic de l'onde S systolique mesuré à l'anneau tricuspide latéral en DTI < 11 cm/s (***fig. 5***) était le meilleur paramètre pour détecter une altération moyenne de la FEVD. Une atteinte sévère de la FEVD (< 30%) était le mieux détectée par un indice de performance myocardique du VD > 0,5.

L'équipe de R. Lang a publié une étude [23] sur l'évaluation de la fonction systolique du VD en utilisant le déplacement de l'anneau tricuspide mesuré par la méthode de *speckle tracking*. Cet indice rapide d'acquisition avec une bonne faisabilité permettrait une meilleure évaluation de la fonction systolique VD que la technique conventionnelle de mesure en mode M du TAPSE, en utilisant l'IRM comme méthode de référence.

Bibliographie

1. Lafitte S, Alimazighi N, Reant P *et al.* Validation of the smallest pocket echoscopic device's diagnostic capabilities in heart investigation. *Ultrasound Med Biol,* 2011 ; 5 : 798-804.
2. Andersen GN, Haugen BO, Graven T *et al.* Feasability and reliability of point-of-care pocket-sized echocardiography. *Eur J Echocardiogr,* 2011 ; 12 : 665-670.
3. Liebo MJ, Israel RL, Lillie EO *et al.* Is pocket mobile echocardioagrphy the next-generation stethoscope ? A cross-sectional comparison of rapidly acquired images with standard transthoracic echocardiography. *Ann Intern Med,* 2011 ; 155 : 33-38.
4. Michalski B, Kasprzak JD, Szymczyk *et al.* Diagnostic utility and clinical usefulness of the pocket echocardiographic device. *Echocardiography,* 2012 ; 29 : 1-6.
5. Skjetne K, Graven T, Haugen BO *et al.* Diagnostic influence of cardiovascular screening by pocket-size ultrasound in a cardiac unit. *Eur J Echocardiogr,* 2011 ; 12 : 737-743.
6. Sicari R, Galderisi M, Voigt JU *et al.* The use of pocket-size imaging devices : a position statement of the European Association of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr,* 2011 ; 12 : 85-87.
7. Lang RM, Badano LP, Tsang W *et al.* EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr,* 2012 ; 25 : 3-46.
8. Dreyfus J, Brochet E, Lepage L *et al.* Real-time 3D transoesophageal measurement of the mitral valve area in patients with mitral stenosis. *Eur J Echocardiogr,* 2011 ; 12 : 750-755.
9. Shimada YJ, Shiota T. Underestimation of left atrial volume by three dimensional echocardiography validated by magnetic resonance imaging : a meta-analysis and investigation of the source of bias. *Echocardiography,* 2012 ; 29 : 385-390.
10. Quraini D, Pandian NG, Patel AR. Three dimensional echocardiographic analysis of right atrial volume in normal and abnormal hearts : comparison of biplane and multiplane methods. *Echocardiography,* 2012 ; 29 : 608-613.
11. Dragulescu A, Grosse-Wortmann L, Fackoury C *et al.* Echocardiographic assessment of right ventricular volumes : a comparison of different techniques in children after surgical repair of tetralogy of Fallot. *Eur J Echocardiogr,* 2011. [Epub ahead of print].
12. Seguela PE, Hascoet S, Brierre G *et al.* Feasibility of three dimensional transthoracic Echocardiography to evaluate right ventricular volumes in children and comparison to left ventricular values. *Echocardiography,* 2012 ; 29 : 492-501.
13. Van der Zwaan HB, Gelejnse ML, McGhie JS *et al.* Right ventricular quantification in clinical practice : two-dimensional vs three-dimensional echocardiography compared with cardiac magnetic resonance imaging. *Eur J Echocardiogr,* 2011 ; 12 : 656-664.
14. Oh JK, Park SJ, Nagueh SF. Established and novel clinical applications of diastolic function assessment by echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging,* 2011 ; 4 : 444-455.
15. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC *et al.* Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr,* 2009 ; 22 : 107-133.
16. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC *et al.* Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *Eur J Echocardiogr,* 2009 ; 10 : 165-193.
17. Dokainish H, Nguyen JS, Bobek J *et al.* Assessment of the American Society of Echocardiography-European Association of Echocardiography guidelines for diastolic function in patients with depressed ejection fraction : an echocardiographic and invasive haemodynamic study. *Eur J Echocardiogr,* 2011 ; 12 : 857-864.
18. Dini FL, Ballo P, Badano L *et al.* Validation of an echo-Doppler decision model to predict left ventricular filling pressure in patients with heart failure independently of ejection fraction. *Eur J of Echocardiogr,* 2010 ; 11 : 703-710.
19. Previtali M, Chieffo E, Ferrario M *et al.* Is mitral E/e'ratio a reliable predictor of left ventricular diastolic pressures in patients without heart failure ? *Eur J Echocardiogr,* 2011 ; December 19.
20. Stefano GT, Zhao H, Schulchter M *et al.* Assessment of echocardiographic left size : accuracy of M-Mode and two-dimensional methods and prediction of diastolic dysfunction. *Echocardiography,* 2012 ; 29 : 379-384.
21. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J. Guidelines for the echocardiographic assessment of the rightheart in adults : a report from the american society of echocardiography. Endorsed by the european association of echocardiography, a registered branch of the european society of cardiology, and the canadian society of echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr,* 2010 ; 23 : 685-713.
22. Pavlicek M, Wahl A, Rutz T. Right ventricular systolic function assessment : rank of echocardiographic methods vs cardiac magnetic resonance imaging. *Eur J Echocardiogr,* 2011 ; 12 : 871-880.
23. Ahmad H, Mor-Avi V, Lang RM. Assessment of right ventricular function using echocardiographic speckle tracking of the tricuspid annular motion : comparison with cardiac magnetic resonance. *Echocardiography,* 2012 ; 29 : 19-24.

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

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Imagerie par IRM et scanner : quoi de neuf ?

→ J. GAROT, E. BOUVIER, F. SANGUINETI, M. MANA, T. HOVASSE
Institut Cardiovasculaire Paris Sud, Hôpital Privé Jacques Cartier, MASSY.

Quelles nouveautés en IRM en 2011 ?

1. IRM de perfusion au cours du stress versus scintigraphie

L'IRM de perfusion au cours du stress a été validée par comparaison avec les techniques scintigraphiques (TEP, SPECT) en prenant l'angiographie conventionnelle, et donc le pourcentage de sténose coronaire, comme méthode de référence. La validation de l'IRM s'est renforcée en démontrant sa valeur pronostique au cours de diverses situations cliniques. Plus récemment, l'IRM de perfusion au cours du stress a été validée par comparaison à la FFR [1].

La mesure de la FFR s'est imposée comme méthode de référence pour déterminer le caractère fonctionnel d'une lésion coronaire. La FFR peut se simplifier en déterminant de manière simple, mais invasive, le gradient de pression trans-sténotique sous adénosine. Une sténose est fonctionnelle si la FFR (pression distale/pression d'amont) est < 0,75. A l'inverse de la réserve coronaire mesurée par un guide Doppler invasif, la FFR constitue un paramètre reproductible, non influencé par la pression artérielle, la fréquence cardiaque, le type d'artère coronaire ou la contractilité myocardique. A cet aspect fonctionnel du retentissement de la sténose, l'IRM de stress permet d'ajouter la localisation et l'extension de l'ischémie qui a un impact majeur sur la décision thérapeutique (> 10 % de la masse myocardique pour décider d'une revascularisation) (recommandations de l'ESC sur la revascularisation myocardique) (***fig. 1***). Récemment, Schwitter *et al.* ont démontré, au cours d'une étude prospective multicentrique européenne (MR-IMPACT), la supériorité diagnostique de l'IRM de stress sur la scintigraphie [2].

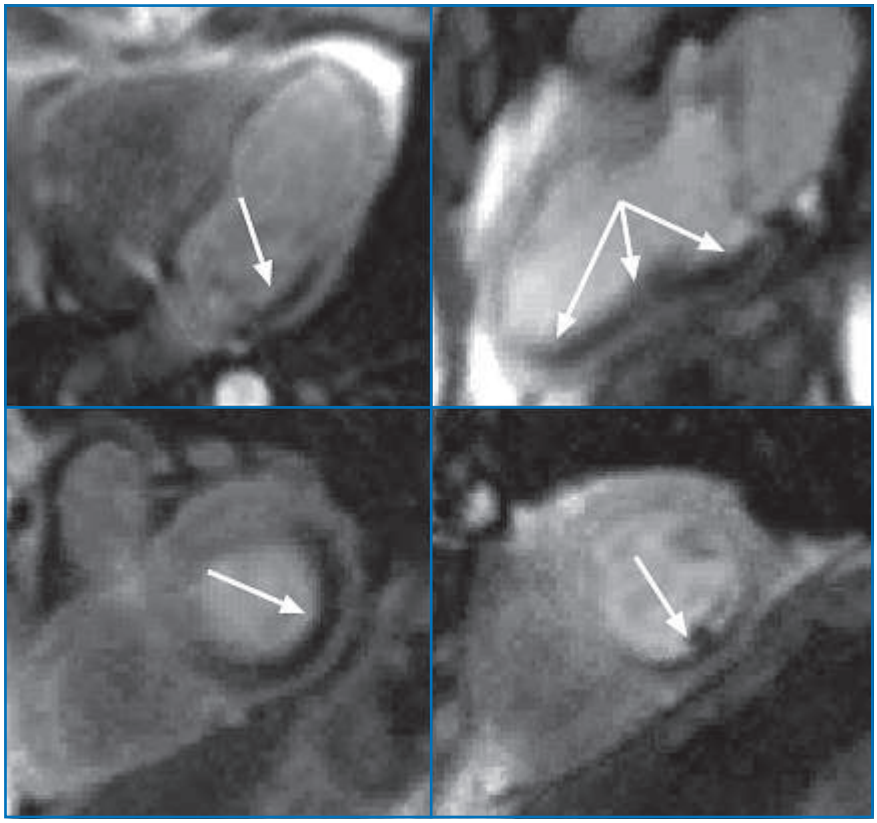


FIG. 1 : Patient de 72 ans, ayant des facteurs de risque et des douleurs compatibles avec un angor. IRM de perfusion au cours du stress mettant en évidence une anomalie de la réserve de perfusion myocardique sous dipyridamole dans le territoire inféro-latéral (flèches). Sténose serrée de la CX proximale (non montrée).

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

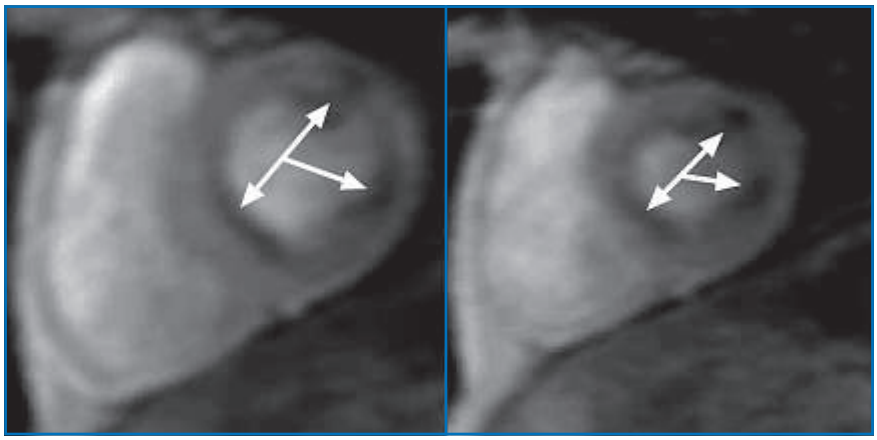


FIG. 2 : IRM de perfusion au cours du stress montrant un déficit de perfusion dans 3 territoires coronaires distincts au niveau basal et médian du VG (flèches) (FE VG 62 %, pas de séquelle d'infarctus en rehaussement tardif). Patient tritronculaire en coronarographie.

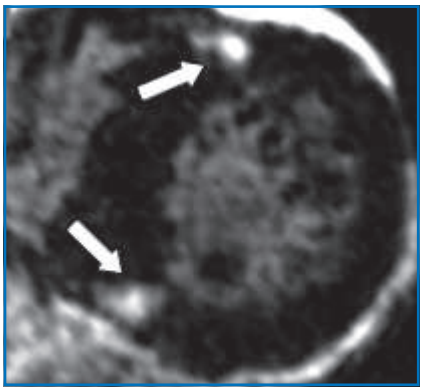


FIG. 3 : Patient de 81 ans porteur d'un RAO calcifié avec une hypertrophie modérée du VG et une fibrose médio-pariétale en rehaussement tardif (flèches). Le sous-endocarde est respecté, permettant le diagnostic différentiel avec l'infarctus.

L'année 2011-2012 est marquée par la publication de l'étude prospective CE-MARC. Ce travail a comparé l'IRM de stress (perfusion sous adénosine) à la scintigraphie SPECT chez 752 patients ayant une insuffisance coronaire suspectée, avec l'angiographie coronaire conventionnelle comme méthode de référence [3]. La prévalence de l'insuffisance coronaire définie par l'angiographie est de 39 %. La sensibilité de l'IRM est de 86,5 % (IC 95 % : 81,8-90,1), la spécificité de 83,4 % (79,5-86,7), la valeur prédictive positive de 77,2 % (72,1-81,6) et la valeur prédictive négative de 90,5 % (87,1-93,0). Ces valeurs sont pour la scintigraphie respectivement de 66,5 % (60,4-72,1), de 82,6 % (78,5-86,1), de 71,4 % (65,3-76,9) et de 79,1 % (74,8-82,8). La sensibilité et la valeur prédictive négative sont meilleures pour l'IRM ($p < 0,0001$). L'analyse des courbes ROC met en évidence également une supériorité de l'IRM de stress (aire sous la courbe : 0,89 ; 0,86-0,91 vs 0,74 ; 0,70-0,78 ; $p < 0,0001$). L'aire sous la courbe pour les patients monotronculaires est de 0,87 (0,83-0,90) pour l'IRM de stress vs 0,71 (0,66-0,76) pour la scintigraphie ($p < 0,0001$). Pour les patients pluritronculaires, elle est de 0,91 (0,87-0,95) pour l'IRM et de 0,77 (0,72-0,83) pour le SPECT ($p < 0,0001$) (***fig. 2***).

Les auteurs concluent à l'efficacité diagnostique élevée de l'IRM pour la détection de la maladie coronaire et sa supériorité sur la scintigraphie. Ces données sont importantes car, couplées aux données connues de sécurité de l'examen et de valeur pronostique, elles assoient définitivement l'IRM comme une technique de grande valeur pour le diagnostic d'insuffisance coronaire. En outre, les informations complémentaires apportées par cet examen sont cruciales : morphologie et fonction VG/VD, petite(s) séquelle(s) d'infarctus passée(s) inaperçue(s), viabilité myocardique.

2. Fibrose médio-pariétale en IRM : facteur indépendant de mortalité dans le rétrécissement aortique

Dweck *et al.* rapportent une étude intéressante sur la valeur pronostique de la fibrose médio-pariétale dans le rétrécissement aortique (***fig. 3***) [4]. Ils ont étudié 143 patients (68 ± 14 ans ; 97 hommes) suivis pendant 2,0 ± 1,4 ans. Au cours de l'étude, les auteurs ont déploré 24 décès de cause cardiaque et 3 morts subites. 72 patients ont bénéficié d'un remplacement valvulaire aortique. En analyse univariée, les patients ayant de la fibrose médio-pariétale en rehaussement tardif (n = 54) ont un risque multiplié par 8 de mortalité toute cause par rapport aux patients sans fibrose (n = 49), malgré une sévérité identique de la sténose aortique et de l'atteinte coronaire associée. Les patients présentant un infarctus en rehaussement tardif (n = 40) ont un risque multiplié par 6. En analyse multivariée, la présence de fibrose médio-pariétale en IRM (risque relatif : 5,35 ; IC 95 % : 1,16-24,56 ; $p = 0,03$) et la FEVG (risque relatif : 0,96 ; IC 95 % : 0,94-0,99 ; $p = 0,01$) représentent les facteurs prédictifs indépendants de mortalité toute cause. La présence d'une fibrose médio-pariétale en IRM constitue un facteur prédictif indépendant de mortalité à 2 ans chez les patients présentant une sténose aortique, avec une valeur pronostique ajoutée par rapport à la FEVG. Une autre étude de Hermann *et al.* montre que, chez les patients porteurs d'une sténose aortique sévère, un faible gradient est associé à la présence d'une fibrose plus importante en rehaussement tardif, à une altération de la fonction systolique longitudinale, et à un pronostic plus sombre malgré la préservation de la FEVG [5].

3. Bilan étiologique d'une cardiopathie dilatée : l'IRM est suffisante

Assomull *et al.* rapportent une étude qui précise la place potentielle de l'IRM dans le diagnostic étiologique d'une insuffisance cardiaque de découverte récente [6]. Ils ont étudié 120 patients consécutifs se présen-

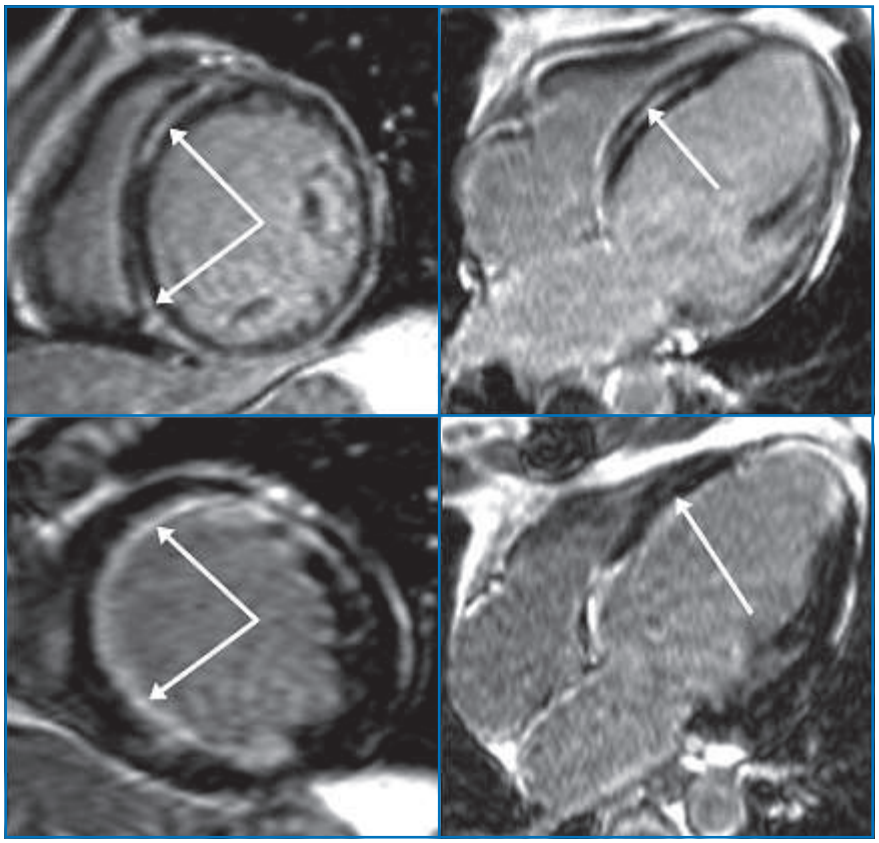


FIG. 4 : Imagerie de rehaussement tardif chez 2 patients présentant une dysfonction VG systolique et une insuffisance cardiaque de découverte récente. En haut, présence d'une fibrose médio-pariétale signant une cardiopathie non ischémique (respect du sous-endocarde, flèches). En bas, rehaussement tardif antéro-septo-apical sous-endocardique (flèches) signant un infarctus ASA étendu et une cardiopathie ischémique.

tant pour un premier épisode d'insuffisance cardiaque et ayant une dysfonction systolique VG. Tous les patients ont bénéficié d'une IRM de contraste en rehaussement tardif et d'une coronarographie. La méthodologie est originale : l'étiologie est définie par un panel d'experts d'après les résultats de l'IRM, puis par un autre panel d'angiographistes. Finalement, le diagnostic final est retenu par un 3e panel d'experts qui font la synthèse des donnés cliniques et paracliniques.

La technique du rehaussement tardif en IRM a une sensibilité de 100 %, une spécificité de 96 %, une efficacité diagnostique de 97 % pour déterminer l'étiologie ischémique ou non de la dysfonction VG, équivalentes à celles de la coronarographie (93 %, 96 %, et 95 %, respectivement). Ainsi, l'IRM peut être utilisée en lieu et place de la coronarographie pour déterminer de manière non invasive, sécurisée et efficace, l'étiologie d'une insuffisance cardiaque (ischémique ou non) (***fig. 4***). L'impact économique et médical de ce type de stratégie n'est pas formellement établi en France, mais semble largement en faveur d'une stratégie non invasive par IRM.

Quelles nouveautés en scanner en 2011 ?

1. Une confirmation de la valeur pronostique du scanner

Le rôle pronostique du scanner est mis en avant et réaffirmé en 2011 (***fig. 5***) [7].

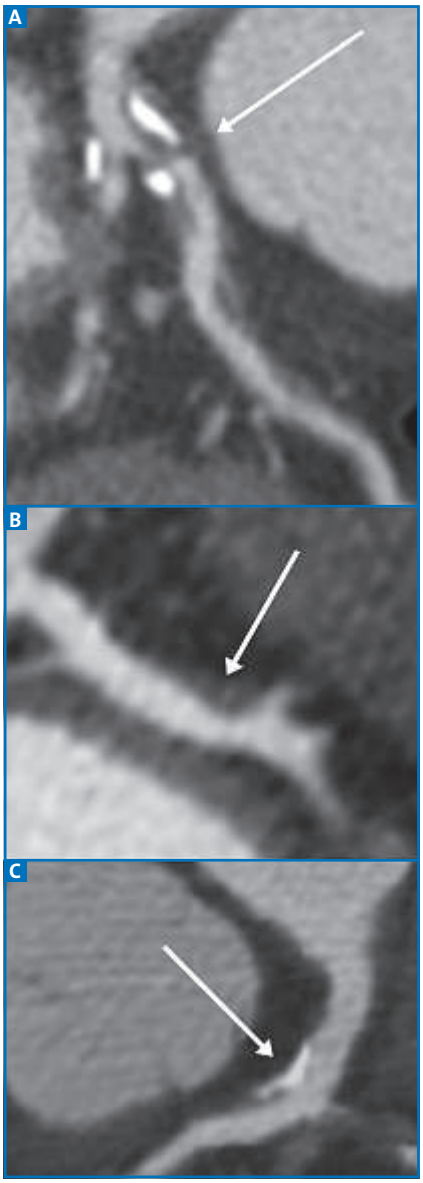


FIG. 5 : A : scanner coronaire aux urgences pour douleur thoracique suspecte mais brève avec ECG post-critique et troponine négatifs : mise en évidence d'une sténose critique de l'IVA ostiale. **B** et **C :** lésions coronaires non significatives de découverte fortuite, non ischémiantes, mais ayant une valeur pronostique.

Small *et al.* montrent chez 657 patients issus d'un registre ayant bénéficié de pontages coronaires que l'évaluation anatomique des pontages par le scanner comporte une valeur pronostique ajoutée par rapport au risque clinique

L'Année cardiologique

Euroscore [8]. Sur un suivi de 20 mois, 44 décès sont survenus. En analyse multivariée incluant l'Euroscore, le scanner a une valeur prédictive forte et supplémentaire de survenue d'événements cardiovasculaires.

Min *et al.* rapportent les résultats d'un registre international muticentrique sur la valeur pronostique du scanner coronaire [9]. Ils ont étudié une cohorte de 24 475 patients, sans coronaropathie préalable connue, ayant bénéficié d'un scanner ≥ 64 détecteurs entre 2005 et 2009. La maladie coronaire est catégorisée ainsi : pas d'insuffisance coronaire (pas de sténose), modérée (sténose 1-49 %), moyenne (sténose 50-69 %), sévère (sténose 70-100 %). Sur un suivi moyen de 2,3 ± 1,1 an, 404 décès sont survenus. La présence d'une insuffisance coronaire même modérée et non obstructive confère un pronostic défavorable par rapport aux sujets sans lésion coronaire (RR : 1,60 ; IC 95 % : 1,18-2,16 ; p = 0,002). Le risque relatif de mortalité est de 2,60 (IC 95 % : 1,94-3,49 ; p < 0,0001) en cas de lésions obstructives par rapport aux sujets indemnes de lésions coronaires. Le risque de décès augmente avec le nombre de coronaires lésées. L'absence de lésion coronaire confère un taux faible de mortalité à un an (0,28 %).

Blaha *et al.* montrent, chez 950 patients issus de MESA (*Multi-Ethnic Study on Atherosclerosis*) et ayant les critères d'inclusion de l'étude JUPITER, que la présence de calcifications coronaires au scanner confèrent une meilleure stratification du risque coronaire que la CRP us [10]. Cette stratification plus fine du risque pourrait permettre de ne réserver le traitement par statine qu'à la seule population de patients ayant des lésions coronaires calcifiées. Ces données sont bien corroborées par une autre étude qui montre que la prédiction du risque coronaire et de mortalité est médiée essentiellement par la présence d'un athérome coronaire (calcifications coronaires au scanner) et d'une inflammation systémique (CRP us), et que le score calcique permet une amélioration de la prédiction du risque par rapport à la CRP seule [11].

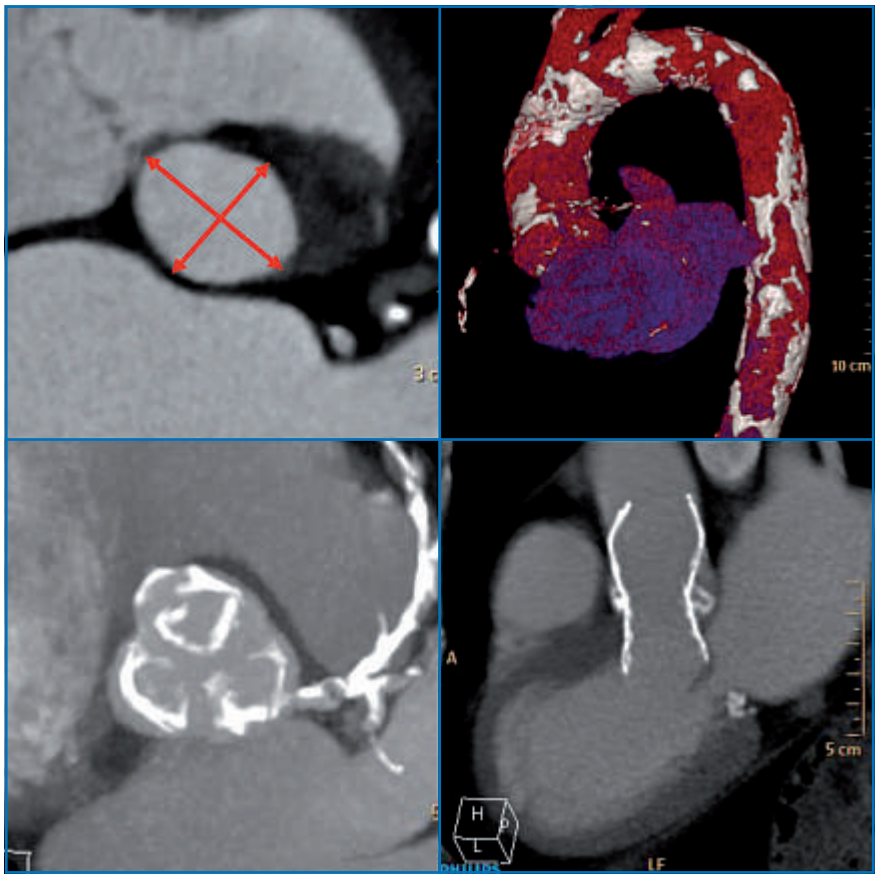


Fig. 6 : TAVI : mesure de l'anneau aortique ovalaire 20 x 25 mm ; aorte thoracique porteuse d'un athérome calcifié très sévère ; calcification des cusps aortiques et de l'anneau ; contrôle du positionnement de la prothèse CoreValve.

2. Valeur du scanner pour la morphologie de l'anneau aortique avant TAVI

Le scanner s'affirme dans ce domaine comme une technique de premier plan, permettant de déterminer avec précision l'anatomie et les diamètres de l'anneau aortique avant implantation d'une valve prothétique. L'anneau n'est pas circulaire, très souvent elliptique, avec 2 diamètres orthogonaux qui diffèrent souvent de plusieurs mm (***fig. 6***). Il permet également de définir la présence, l'importance, la localisation et l'épaisseur des calcifications valvulaires et annulaires. Tous ces paramètres ont un impact sur le choix de la prothèse, sa taille, et permettent de tenter de prédire la bonne application et l'expansion de la prothèse sur des anneaux aortiques aux anatomies complexes et diverses. La valeur ajoutée du scanner par rapport à l'échocardiographie est désormais acquise dans ce domaine.

Wilson *et al.* ont utilisé les informations anatomiques tridimensionnelles procurées par le scanner afin de tenter de prédire la survenue et la sévérité d'une insuffisance aortique après TAVI [12]. Il est démontré que les fuites aortiques moyennes et sévères après TAVI sont

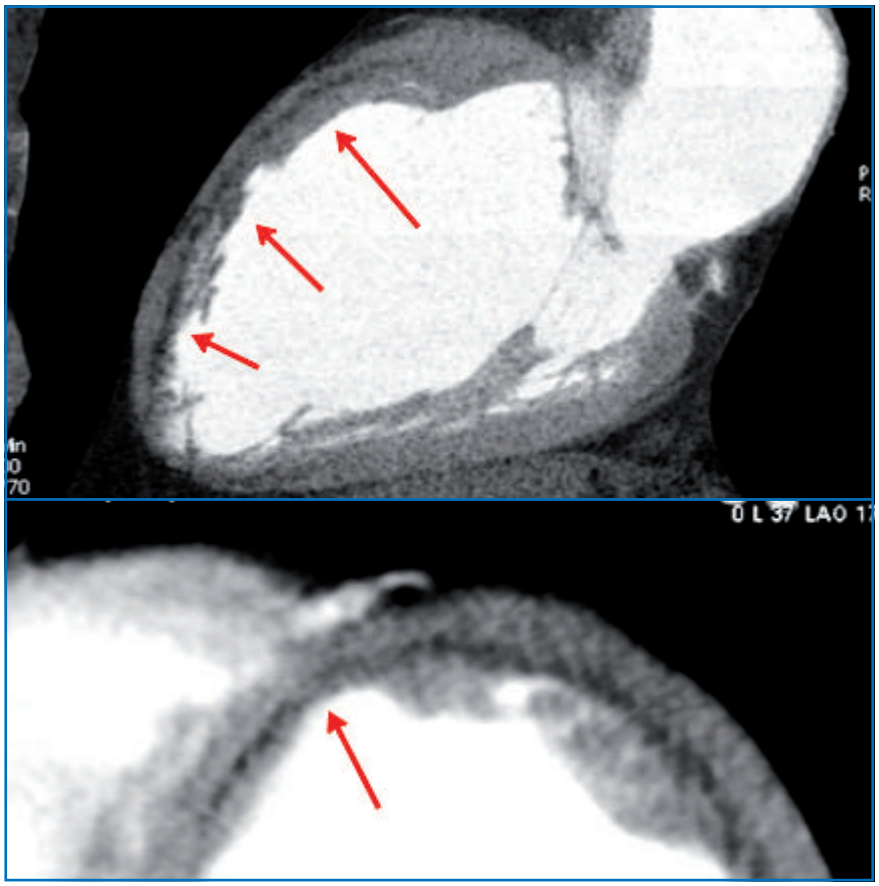


FIG. 7 : Etude de la perfusion myocardique en scanner injecté : hypodensité sous-endocardique ASA traduisant un défaut de perfusion dans le territoire de l'IVA.

associées à une morbi-mortalité plus élevée. Les mesures de l'anneau par scanner ont été effectuées chez 109 patients avant TAVI. L'existence d'une fuite aortique moyenne à sévère après TAVI est associée à l'utilisation d'une valve trop petite (diamètre valve-diamètre moyen anneau = -0,7 ± 1,4 mm vs 0,9 ± 1,8 mm pour les fuites aortiques faibles et modérées). La différence entre la taille de la valve et le diamètre annulaire moyen au scanner est un facteur prédictif de survenue d'une IA après l'implantation. L'excentricité de l'anneau n'est pas associée à la survenue d'une IA. Chez plus d'un patient sur trois, la valve implantée est trop petite par rapport au diamètre annulaire moyen mesuré au scanner. Les auteurs concluent que l'utilisation d'une valve de taille un peu plus élevée pourrait réduire le risque de survenue d'IA significative après TAVI.

3. Imagerie de perfusion myocardique sous stress par scanner

Ko *et al.* ont étudié la valeur diagnostique de l'imagerie myocardique de perfusion en scanner sous adénosine, associée ou non à l'angiographie coronaire par scanner, pour déterminer l'existence d'une ischémie myocardique, en prenant la FFR comme méthode de référence (***fig. 7***) [13]. Les auteurs ont étudié 42 patients, porteurs d'au moins une sténose ≥ 50 % en coronarographie sur 126 segments coronaires, tous candidats à une angioplastie. Ces patients ont bénéficié de la détermination de la FFR, d'une imagerie de perfusion myocardique par scanner sous adénosine, d'une acquisition en rehaussement tardif, ainsi que d'une angiographie coronaire par scanner (320 détecteurs, synchronisation ECG prospective). Une FFR < 0,8 est la référence pour définir la présence d'une lésion fonctionnellement significative ("ischémiante"). L'imagerie de perfusion myocardique au cours du stress a permis d'identifier 31/41 (76 %) territoires ischémiques et 38/45 (84 %) territoires non ischémiques. En analyse par segment coronaire, la sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative de l'imagerie de perfusion myocardique par scanner est de 76 %, 84 %, 82 % et 79 %, respectivement. L'existence d'un défaut de perfusion en imagerie de perfusion avec la présence d'une sténose ≥ 50 % au scanner coronaire est spécifique à 98 % pour la mise en évidence d'une ischémie myocardique. La présence d'une lésion coronaire < 50 % au scanner et une imagerie de perfusion normale sous adénosine permettent d'éliminer une ischémie myocardique dans 100 % des cas. La dose moyenne délivrée pour l'imagerie de perfusion myocardique seule est de 5,3 mSv et 11,3 mSv avec le scanner coronaire associé. Ainsi, les auteurs concluent à une efficacité diagnostique modérée de l'imagerie de perfusion par scanner au cours du stress pour détecter l'ischémie myocardique.

A contrario, dans les territoires pour lesquels l'imagerie de perfusion et l'angiographie coronaire sont concordants, ces deux examens ont une efficacité diagnostique élevée pour la mise en évidence ou l'exclusion d'une ischémie myocardique. Il faut cependant remarquer que les segments pour lesquels ces deux techniques ne sont pas concordantes sont nombreux, et que dans ces circonstances, l'examen ne permet pas de conclure avec fiabilité malgré une irradiation non négligeable. Cette étude fonctionnelle et anatomique n'est possible que sur des scanners de dernière

génération à double tube et ceux ayant plus de 256 détecteurs.

4. La poussée de l'imagerie hybride SPECT/CT

Une équipe suisse a étudié 335 patients consécutifs, bénéficiant le même jour d'une scintigraphie au Tc de stress/redistribution et d'un scanner coronaire, sur la même machine, permettant une fusion des 2 acquisitions [14]. Ainsi, 324 patients (97 %) ont été suivis avec une médiane de 2,8 ans. Lors du suivi, 69 événements cardiaques majeurs sont survenus chez 47 patients, incluant 20 infarctus/ou décès. Une image hybride associant un défaut de perfusion myocardique avec une lésion coronaire serrée est liée à une incidence supérieure de décès/infarctus. Le taux annuel de décès/infarctus est de 6,0 %, 2,8 % et 1,3 % chez les patients avec une image hybride concordante (*matched*), discordante (*unmatched*), et chez les patients ayant un examen normal, respectivement. Les auteurs concluent que cette modalité hybride permet une stratification du risque coronaire et qu'un test hybride positif et concordant constitue un fort prédicteur de survenue d'événements.

Conclusion

A la lumière de l'année écoulée, ces techniques d'imagerie sont désormais très clairement orientées vers le diagnostic fonctionnel de l'ischémie myocardique, les objectifs sacrés à atteindre étant toujours la valeur diagnostique et la valeur pronostique de ces examens.

La référence en matière d'ischémie significative est la FFR. Les tests d'imagerie ne se comparent plus désormais au pourcentage de sténose coronaire. Ces données montrent la forte réactivité des équipes qui suivent la voie tracée par les sociétés savantes, notamment la Société européenne.

Enfin, ces études situent les techniques d'imagerie dans le contexte impératif de l'évaluation pronostique, en y associant souvent l'environnement médico-économique. Le reproche classique consistant à dire que ces techniques se cantonnent à procurer de "belles images" devient caduque et ces méthodes ont aujourd'hui une place concrète dans la prise en charge des patients.

Bibliographie

1. LOCKIE T, ISHIDA M, PERERA D *et al.* High-resolution magnetic resonance myocardial perfusion imaging at 3.0-Tesla to detect hemodynamically significant coronary stenoses as determined by fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol*, 2011 ; 57 : 70-75.
2. SCHWITTER J, WACKER CM, VAN ROSSUM AC *et al.* MR-IMPACT : comparison of perfusion cardiac magnetic resonance with single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease in a multicentre, multivendor, randomized trial. *Eur Heart J,* 2008 ; 29 : 480-489.
3. GREENWOOD JP, MAREDIA N, YOUNGER JF *et al.* Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC) : a prospective trial. *Lancet,* 2012 ; 379 : 453-460.
4. DWECK MR, JOSHI S, MURIGU T *et al.* Midwall fibrosis is an independent predictor of mortality in patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol,* 2011 ; 58 : 1271-1279.
5. HERRMANN S, STORK S, NIEMANN M *et al.* Low-gradient aortic valve stenosis myocardial fibrosis and its influence on function and outcome. *J Am Coll Cardiol*, 2011 ; 58 : 402-412.
6. ASSOMULL RG, SHAKESPEARE C, KALRA PR *et al.* Role of cardiovascular magnetic resonance as a gatekeeper to invasive coronary angiography in patients presenting with heart failure of unknown etiology. *Circulation,* 2011 ; 124 : 1351-1360.
7. HULTEN EA, CARBONARO S, PETRILLO SP *et al.* Prognostic value of cardiac computed tomography angiography : a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol,* 2011 ; 57 : 1237-1247.
8. SMALL GR, YAM Y, CHEN L *et al.* Prognostic assessment of coronary artery bypass patients with 64-slice computed tomography angiography : anatomical information is incremental to clinical risk prediction. *J Am Coll Cardiol,* 2011 ; 58 : 2389-2395.
9. MIN JK, DUNNING A, LIN FY *et al.* Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes : An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2011 ; 58 : 849-860.
10. BLAHA MJ, BUDOFF MJ, DEFILIPPIS AP *et al.* Associations between C-reactive protein, coronary artery calcium, and cardiovascular events : implications for the JUPITER population from MESA, a population-based cohort study. *Lancet*, 2011 ; 378 : 684-692.
11. MOHLENKAMP S, LEHMANN N, MOEBUS S *et al.* Quantification of coronary atherosclerosis and inflammation to predict coronary events and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol*, 2011 ; 57 : 1455-1464.
12. WILLSON AB, WEBB JG, LABOUNTY TM *et al.* 3-Dimensional aortic annular assessment by multidetector computed tomography predicts moderate or severe paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement : a multicenter retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2012 Feb. [Epub ahead of print].
13. KO BS, CAMERON JD, MEREDITH IT *et al.* Computed tomography stress myocardial perfusion imaging in patients considered for revascularization : a comparison with fractional flow reserve. *Eur Heart J,* 2012 ; 33 : 67-77.
14. PAZHENKOTTIL AP, NKOULOU RN, GHADRI JR *et al.* Prognostic value of cardiac hybrid imaging integrating single-photon emission computed tomography with coronary computed tomography angiography. *Eur Heart J*, 2011 ; 32 : 1465-1471.

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

Chirurgie cardiaque : quoi de neuf ?

→ D. LOISANCE
Académie nationale de Médecine, PARIS.

L'année 2011 a apporté des éléments de réponse à différentes questions, comme celle des indications respectives des techniques percutanées et de la chirurgie des artères coronaires, celle des performances des valves aortiques percutanées, et celles des possibilités offertes par les techniques d'assistance circulatoire.

La chirurgie des artères coronaires

L'étude SYNTAX (*SYNergy between TAXus and cardiac surgery*) lancée il y a quelques années pour comparer l'efficacité des techniques interventionnelles à celle de la chirurgie des artères coronaires (premier traitement chez le patient porteur de lésions tritronculaires et/ou de lésions du tronc commun) s'est poursuivie. Rappelons que cette étude comprend à la fois une étude comparative de deux groupes de patients randomisés vers un bras cardiologie interventionnelle ou un bras chirurgie, et deux registres, celui des patients chirurgicaux et celui des patients ayant bénéficié de la pose de stents couverts (Taxus). Les éléments de jugement sont le MACCE (*Major Adverse Cardiac and Cerebral Events*). Le taux de resténose chez les patients porteurs de stents a été aussi inclus dans l'étude.

A un an [1], le taux d'événements majeurs est de 17,8 % pour le groupe dilatation-stent, de 12,4 % pour le groupe pontage ($p < 0,002$). Cela tient au fait que, dans le groupe dilatation, le taux de nouvelles procédures de revascularisation (13,5 %) est significativement ($p < 0,001$) plus important que dans le groupe chirurgie (5,9 %). Le taux de décès et le taux d'infarctus du myocarde ne sont pas différents dans les deux groupes. Enfin, le taux d'accidents vasculaires cérébraux est plus important dans le groupe chirurgie (2,2 %) que dans le groupe dilatation (0,6 %). Ces résultats permettaient de conclure que le traitement de choix chez les patients tritronculaires ou les patients porteurs de sténoses du tronc de la coronaire gauche, isolée ou associée à des lésions plus distales et/ou controlatérales, restait le traitement chirurgical. Le bénéfice de la chirurgie est d'autant plus important que la gravité de la maladie coronaire, appréciée par le score Syntax, est plus grande.

Aujourd'hui, nous disposons des résultats à trois ans [2]. Ce qui était déjà perceptible à un an se confirme : le groupe des patients pontés présente un taux de MACCE (20,2 %) significativement inférieur ($p < 0,001$) à celui des patients stentés (28 %). Cela tient encore au risque plus élevé de nouvelles procédures chez ces derniers (19,7 %), risque beaucoup plus élevé que dans le groupe des patients opérés (10,7 %). D'autres informations plus intéressantes encore apparaissent : le taux d'infarctus du myocarde dans la seconde et la troisième années est significativement plus faible dans la population chirurgicale (respectivement 0,1 % et 0,3 %) que dans la population stentée (respectivement 1,2 % pour chaque année). Plus importante encore est la disparition de la plus grande fréquence des accidents neurologiques notée la première année : la différence entre patients chirurgicaux (3,4 %) et les patients stentés (2,0 %) n'est plus significative ($p = 0,07$). Enfin, la supériorité du traitement chirurgical sur les techniques interventionnelles chez les patients présentant les lésions les plus complexes (score SYNTAX > 22), déjà mise en évidence, s'accentue notablement au fil du temps, et cela, qu'il y ait ou non une lésion du tronc commun. Toutes ces informations confirment le caractère plus durable de la revascularisation chirurgicale même quand, comme dans cette étude, le stent est un stent couvert.

Ces informations récentes devraient changer les comportements [3]. En effet, la supériorité du traitement chirurgical non seulement se confirme au fil du temps, mais elle s'amplifie. Mais ce qui semble logique risque de ne pas apparaître dans la vie quotidienne. Une nouvelle étude a été entreprise (l'étude EXCEL pour *Evaluation of Xience prime vs Coronary artery bypass surgery for Effectiveness of Left main revascularisation*). Cette étude, également randomisée, devrait en effet tempérer les résultats de l'étude SYNTAX. En effet, les

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

malades les plus graves, pour lesquels la chirurgie fait beaucoup mieux, sont exclus de l'étude (score Syntax > 32). Plus important encore, les épisodes de revascularisation itérative ne sont plus comptabilisés dans le MACCE !

Tout cela veut bien dire que, comme dans le passé avec l'étude ARTS, lorsque la supériorité des techniques interventionnelles n'est pas démontrée de façon indiscutable, on prétend que le stent utilisé dans l'étude est dépassé et n'est plus utilisé au moment de l'analyse des résultats et/ou que les éléments de jugement ne sont en fait pas pertinents. Le critère nouvelle revascularisation coronaire, qui disparaît dans les nouvelles études, ne serait-il pas pertinent ?

Les résultats à 3 ans de cette étude SYNTAX, qui devraient être bientôt confirmés par les résultats à 5 ans, ont, malgré tout, conduit les sociétés savantes européennes à modifier les recommandations en matière de revascularisation chirurgicale, et ces changements risquent bien d'entraîner une modification des pratiques. Ces résultats soulignent également l'importance de la qualité du geste chirurgical et des modalités de la chirurgie. Il est clair que le geste chirurgical, notamment lors de la réalisation de l'anastomose distale d'une mammaire sur l'IVA ou d'un greffon veineux sur un vaisseau secondaire, a une importance capitale sur la qualité de la reperfusion coronaire [4]. Il est établi depuis plus de vingt ans qu'il y a une différence considérable dans le taux de perméabilité du greffon quand l'anastomose est "grossière", faite avec un fil de suture "trop gros", ou "fine" avec une suture beaucoup plus fine (***fig. 1***). Mais cette information est constamment passée sous silence !

L'année 2011 a par ailleurs permis la publication de nouvelles études sur l'importance de l'apoptose dans les greffons lors de l'intervention, sur les conséquences de la manipulation et du clampage de l'aorte ascendante [5]. Mais

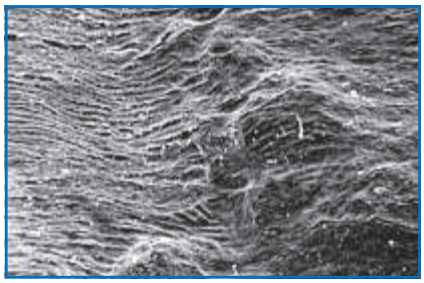


FIG. 1 : La parfaite cicatrisation d'une micro-anastomose coronaire, avec réendothélialisation de la ligne de suture, condition indispensable à une excellente perméabilité à long terme d'un pontage coronaire.

ce genre d'études ne vient-il pas tout simplement confirmer une notion de bon sens : la chirurgie des artères coronaires doit être méticuleuse et le soin apporté à la confection d'un pontage aura des conséquences non seulement à court terme mais surtout à long terme.

Les procédures valvulaires percutanées

Les résultats de l'étude PARTNER (*Placement of AoRtic TraNs cathetER valve trial*) comparant l'évolution sous traitement médical au patient ayant reçu une valve percutanée, publiés en 2010, avaient montré l'efficacité et la relative sûreté de la nouvelle procédure chez les patients récusés pour un acte chirurgical. Ceux de l'étude comparant l'évolution après une procédure percutanée à celle après une intervention conventionnelle ont été publiés en 2011 [6] (***fig. 2***).

L'étude a inclus 699 patients dans 25 centres. La mortalité à un an, de 6,5 % dans le groupe chirurgical et de 3, 4 % dans le groupe transcathéter, n'est pas significativement différente (p = 0,44). En revanche, le taux des complications est très différent : à trois mois, le taux d'accidents vasculaires cérébraux majeurs est de 2,1 % chez les opérés, de 3,8 % dans le groupe transcathéter. A un an, il est respectivement de 2,4 et 5,1, c'est-à-dire sensiblement plus important dans ce dernier groupe que dans la période précoce. Il est intéressant de noter que le paramètre AVC a été modifié en cours d'étude : initialement, il s'agissait de comptabiliser tous les épi-

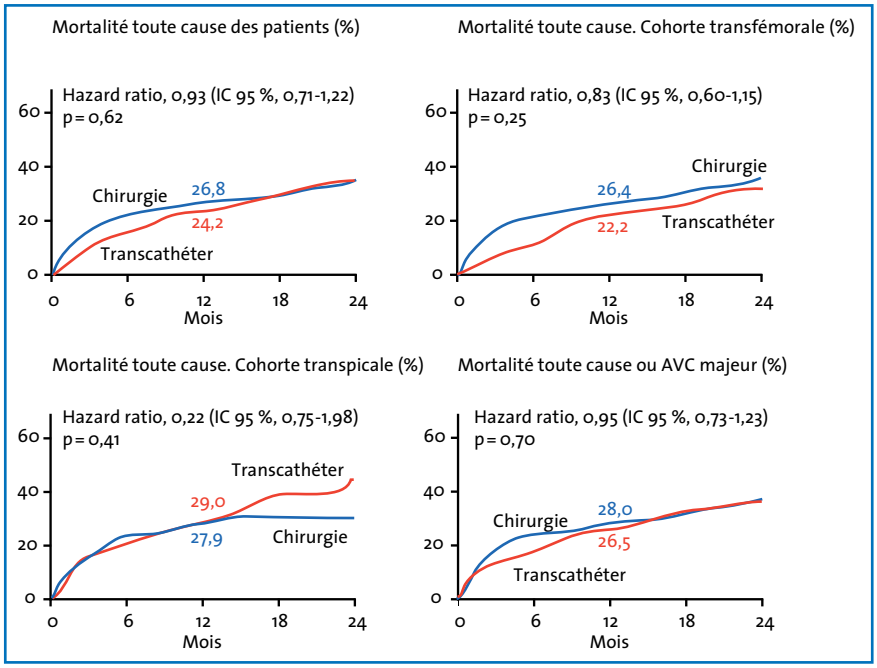


FIG. 2 : L'étude PARTNER.

sodes et, au final, seuls les épisodes dits "majeurs" ont été retenus ! Ce changement n'est pas anodin quand le risque très élevé d'embolies asymptomatiques (*silent strokes*) est évalué avec précision par des IRM cérébrales systématiques ! L'étude révèle enfin un taux élevé de complications vasculaires, de troubles du rythme (fibrillation auriculaire chez les opérés, BAV chez les autres) et est discrète sur le taux de régurgitation. Le problème de l'insuffisance rénale post-procédure (lié au volume de produit de contraste utilisé ou conséquence de la CEC) est également peu évoqué.

Plusieurs points intéressants de cette étude doivent être soulignés. Le premier est que la mortalité précoce dans chacun des groupes est significativement inférieure à ce que l'évaluation préopératoire du risque, basée sur des indices de gravité, pouvait faire penser, inférieure également à ce que les premières études, européennes pour la plupart, avaient montré. La seconde information est la non-infériorité du traitement percutané comparativement à la chirurgie. Mais quelle est la signification d'une étude de cohortes de patients porteurs d'une prothèse valvulaire limitée à un an ? Cette non-infériorité donne des arguments à ceux qui envisagent déjà une extension des indications à des patients plus jeunes. Ce n'est pas la position des sociétés savantes qui recommandent le recours à une étude prospective, de longue durée, chez les patients traditionnellement confiés au chirurgien [7].

Le suivi de l'expérience est particulièrement attentif en France. La Haute Autorité de Santé avait imposé la tenue de registres, sous le contrôle des sociétés savantes [8]. En octobre, le premier rapport d'évaluation est paru. Le premier registre – France I – comprend 287 patients. Le taux de décès à un mois est de 12 %, à un an de 26, 4 %. Le taux de malades vivants sans événement indésirable à un an est de 52,4 %. Le second registre – France 2 – réunit 1688 patients. Le taux de décès est de 9,9 % à un mois, de 19,1 % à six mois. Le taux de survie sans événement est de 26 % à 6 mois. Le grand intérêt de ces registres est de colliger l'ensemble de l'expérience. La HAS souligne cependant le très grand nombre de données manquantes, avant et au moment de la procédure. Se basant sur les données de la littérature et en particulier de celles précédemment rapportées, la HAS a renouvelé ses recommandations.

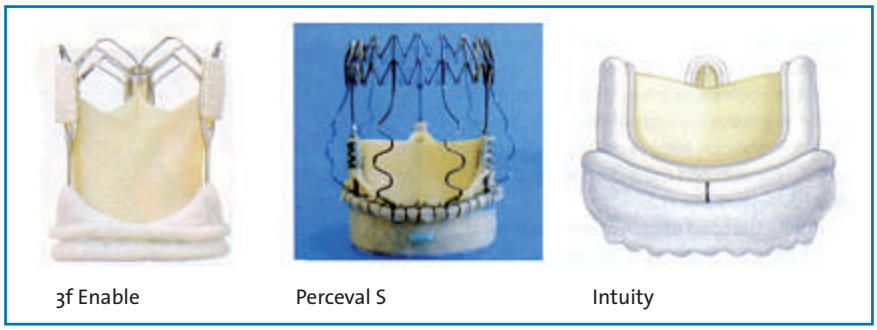


FIG. 3 : Les valves aortiques sans suture, qui permettent de réduire le temps de clampage aortique lors d'un remplacement valvulaire aortique sous CEC.

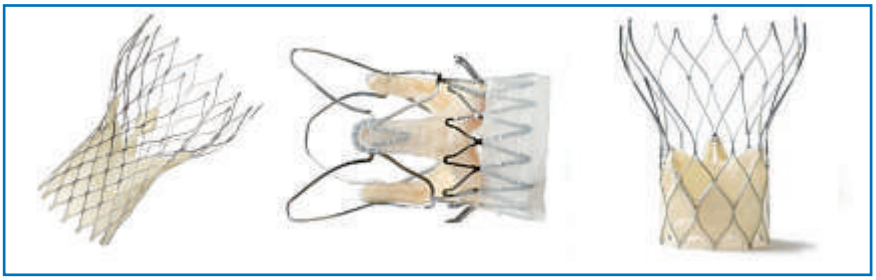


FIG. 4 : La valve aortique percutanée CoreValve est désormais concurrencée par de nombreux autres dispositifs, dont la valve suisse Symetis et la valve St Jude Portico.

Les chirurgiens proposent une alternative à ces techniques percutanées : l'utilisation de valves traditionnelles qui peuvent être implantées sans sutures, donc qui permettent de raccourcir considérablement le temps de clampage aortique et de CEC (***fig. 3***). De même, les chirurgiens défendent la voie transapicale pour l'implantation de valves aortiques sans CEC. Mais pourront-ils résister à la formidable pression des malades et des cardiologues qui préfèrent, et de loin, une solution percutanée ? L'apparition sur le marché de nombreuses nouvelles valves montées sur cathéter, Acurate de Symetis en Suisse, Sorin en Italie, Jena en Allemagne, Lotus aux Etats-Unis est une bonne indication de la tendance du marché (***fig. 4***).

La réparation mitrale percutanée

La possibilité d'une réparation mitrale par voie percutanée fait son chemin. Diverses options ont été testées : un geste dans le sinus coronaire, proche de l'anneau mitral, une intervention valvulaire sur le bord libre des valvules, transformant l'orifice mitral en deux orifices mais garantissant une bonne coaptation valvulaire. La première ne paraît pas devoir être une bonne option : la réduction de la taille et de la morphologie est minime, en raison de la flexibilité des tissus entre l'anneau lui-même et le sinus coronaire,

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

et peu durable. La seconde, qui duplique l'intervention d'Alfieri, déjà contestée quand elle est réalisée à cœur ouvert, sera certainement très discutée.

Les résultats de l'étude EVEREST II ont été publiés [9]. Cette étude a permis la randomisation de 279 patients entre deux groupes : un groupe d'étude soumis à la mise en place de clips par voie endovasculaire, un groupe opéré de façon conventionnelle, bénéficiant soit d'une réparation mitrale, soit d'un remplacement par une prothèse. A un an, le taux des critères d'évaluation majeurs (décès, absence de fuite mitrale importante) sont respectivement de 55 % dans le groupe interventionnel, de 78 % dans le groupe chirurgie. Le taux de décès est identique, mais le taux d'interventions chirurgicales pour dysfonction mitrale majeure est nettement supérieur dans le groupe interventionnel : 20 % contre 2 %. Le taux de patients présentant une fuite mitrale cotée 2+ et 3+ est voisin, 21 % et 20 %. Les deux groupes présentent les mêmes résultats en ce qui concerne les performances physiques, la classe fonctionnelle, la taille du ventricule. Bien sûr, le nombre d'effets indésirables est plus important dans le groupe chirurgie que dans le groupe interventionnel. Cette étude confirme que la procédure peut être bien tolérée, à l'évidence mieux qu'une intervention chirurgicale, mais qu'elle ne permet pas une correction aussi satisfaisante que la chirurgie. En d'autres termes, pourquoi de pas essayer puisque ce n'est pas trop dangereux et qu'il sera toujours temps de procéder en cas d'échec patent à une correction chirurgicale !

Ces résultats, qui seront jugés encourageants par les plus optimistes, sont malgré tout source de questions : qu'en sera-t-il quand le suivi des patients sera plus prolongé quand on sait le rôle important joué par le degré de la fuite résiduelle sur la survie des patients ayant bénéficié d'une réparation mitrale à ciel ouvert ? Mais l'objectif ultime de cette étude n'est-il pas d'ouvrir aux techniques interventionnelles et de permettre une indication d'intervention dans la population très nombreuse qui vit (souvent bien) avec une fuite mitrale, souvent fonctionnelle !

L'assistance circulatoire

Les progrès en 2011 sont notables et ce dans tous les champs d'application des techniques. L'expérience est particulièrement spectaculaire chez les patients en insuffisance respiratoire aiguë lors de syndromes infectieux traités par oxygénation extracorporelle. En revanche, cette même technique, l'ECMO ou ECLS percutanée, ne peut être aussi efficace dans les indications d'insuffisance circulatoire : hormis les rares cas où la technique permet un sevrage rapide (myocardites aiguës, intoxication médicamenteuse, ischémie postopératoire), dans la plupart des cas elle permet seulement la stabilisation du patient et l'attente d'un système d'assistance plus performant.

L'information la plus intéressante est la confirmation des espoirs placés dans les systèmes d'assistance ventriculaire gauche implantables (***fig. 5***), aussi bien

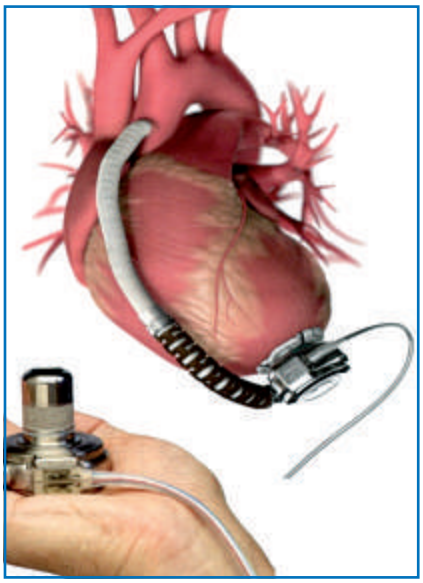


FIG. 5 : Système d'assistance ventriculaire gauche implantable Heartware, qui a obtenu le feu vert de l'Afssaps en 2011.

dans les indications de l'attente de la transplantation que dans les indications d'implantation définitive. Nous assistons à une amélioration continue des résultats, le taux de survie à 6 mois passant progressivement de 79 % en 2007 à 84 % en 2009, puis 91 % en 2010 [10] (***fig. 6***). Les raisons de cette amélioration sont diverses. Tout d'abord, des performances de la pompe d'assistance

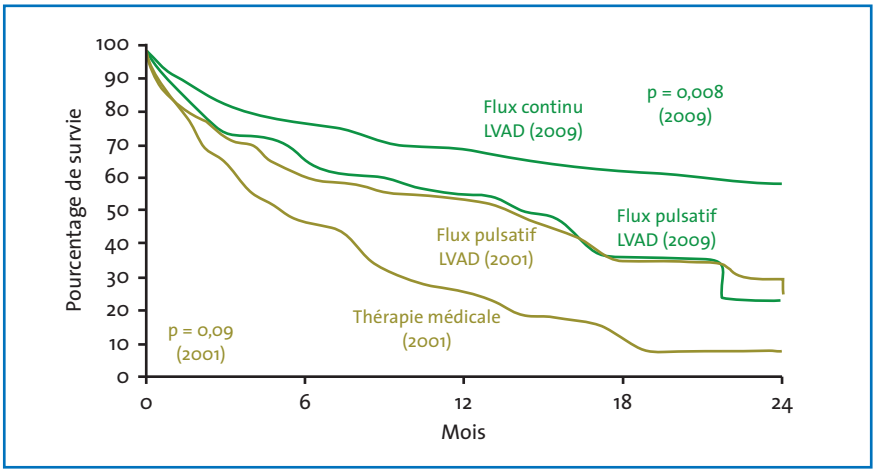


FIG. 6 : L'amélioration continue du taux de survie à deux ans depuis vingt ans, due à la fois aux progrès de la technologie (des pompes de plus en plus petites) et à l'amélioration des conditions de prise en charge des malades.

sont très supérieures en termes de durabilité et de risque de dysfonction à celles des pompes à déplacement. Ensuite, la sélection des malades est beaucoup plus rigoureuse que précédemment et la décision de recours à la technique est beaucoup plus précoce, avant la survenue de signes de déchéance d'organes multiples. Enfin, la prise en charge des malades a été considérablement améliorée : les protocoles de prévention de l'infection sont beaucoup plus rigoureux, le risque de thrombose et d'accident cérébral réduit par l'optimisation du traitement anticoagulant : ce risque de l'ordre de 15 à 25 % avec les dispositifs utilisés il y a quelques années est désormais de l'ordre de 5 %, malgré la réduction de l'INR cible de 3,5 à 1,5-2 et l'abandon de l'antiagrégation plaquettaire. Plusieurs publications récentes insistent désormais sur le rôle du contrôle du poids, du programme de réadaptation physique, de l'aide psychologique sur la récupération d'une bonne qualité de vie.

La grande question reste le décalage considérable entre le nombre de malades candidats à ce genre de traitement et l'expérience réelle. En France, moins de 200 malades ont bénéficié de ces techniques, tout dispositif confondu. Ces chiffres sont très inférieurs au nombre estimé des candidats en insuffisance cardiaque avancée, échappant à tout traitement médicamenteux (compris entre 1000 et 5000, selon l'importance des contre-indications retenues). Les raisons sont multiples, tenant aux craintes des malades de s'aventurer dans une voie encore incertaine, à la réserve des cardiologues, peu informés sur les progrès réels de l'assistance, à celle des chirurgiens qui préfèrent prendre en charge des patients moins à risque de problèmes, enfin à celle de l'administration qui se pose, à juste titre, des questions sur le financement de ce qui est parfois considéré comme une prise en charge de fin de vie.

La poursuite du travail d'évaluation très précise mis en place aux Etats-Unis

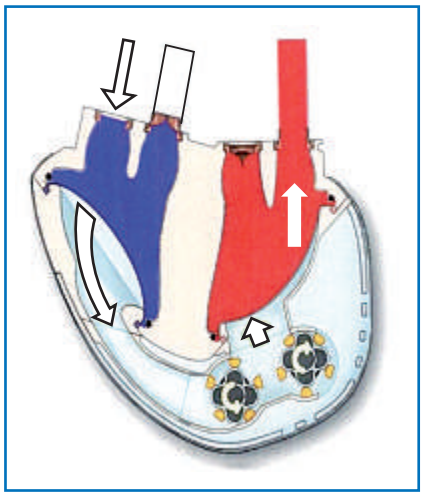


FIG. 7 : Le cœur artificial Carmat, en développement en France.

il y a 5 ans, le registre INTERMACS, qui d'ores et déjà confirme les progrès réalisés, devrait permettre des avancées plus importantes encore, notamment dans la sélection des patients et l'évaluation de l'efficacité et du risque des divers dispositifs. Soulignons enfin que la mise en place de ce registre a encouragé la constitution de groupes multidisciplinaires centrés sur le patient insuffisant cardiaque dont le fonctionnement est assez superposable à ce qui est aujourd'hui la règle dans la prise en charge du cancer.

Alors, que penser de la place d'un nouveau cœur artificiel, comme celui développé en France par Carmat ? Son marché ne peut plus être que celui des contre-indications de l'assistance gauche permanente, c'est-à-dire un marché beaucoup plus réduit que ce qui était imaginé il y a quelques années. Mais cette discussion ne sera véritablement d'actualité, pour les médecins et les investisseurs, que lorsque la démonstration de ses performances aura été faite (***fig. 7***).

Conclusion

L'innovation est très active en cardiologie. Sous la pression des malades qui souhaitent à tout prix éviter une intervention de chirurgie cardiaque, sous la pression de l'industrie dont la survie impose l'ouverture de nouveaux marchés (le marché annuel est de 15 milliards d'euros avec une croissance de 15 % par an), les médecins sont poussés à recourir à de nouvelles techniques peu invasives. L'absence d'efficacité majeure et peu discutable n'interdit pas l'adoption de l'innovation dès qu'il est démontré que la procédure est bien tolérée et peut être répétée. La technique peut être adoptée d'autant plus facilement qu'elle peut être réalisée dans la continuité d'un geste diagnostic. Cette situation inquiète à juste titre les sociétés savantes.

Celles-ci ont publié un document qui précise les modalités optimales d'application de ces nouvelles techniques. Les recommandations sont nombreuses, allant des modalités de la formation de spécialistes, aux modalités optimales de l'interaction des médecins cardiologues, des chirurgiens cardiaques, des spécialistes de l'imagerie non invasive et des anesthésistes, aux conditions techniques de la réalisation de ces actes, aux modalités du suivi des patients. Deux notions importantes se dégagent. Tout d'abord, l'importance de l'équipe multidisciplinaire (*the Heart Team*) où le choix de la technique à utiliser est centré exclusivement sur les besoins du malade et les performances propres à chaque technique dans un cas particulier. Ensuite, l'importance d'un vrai suivi du patient avec l'organisation d'un registre exhaustif des actes réalisés.

Ce dernier apparaît d'autant plus nécessaire que tout dispositif médical peut apparaître au fil du temps moins anodin qu'au départ. Ce souci d'une bonne surveillance est présent dans la réglementation actuellement en cours, puisque la plupart des dispositifs implantables sont soumis à l'obligation d'une nouvelle certification un certain nombre d'années après la certification initiale. Les registres mis en place en France pour le suivi des valves percutanées vont dans

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

le sens de ces recommandations, mais leur constitution est difficile. Dans ses dernières publications, l'HAS constate le nombre important de données manquantes, sans aborder la question des mesures correctives. Ne serait-il pas temps d'adopter une mesure simple, voisine de celle utilisée dans le registre assistance circulatoire américain : les prothèses sont remboursées au service implanteur quand les informations concernant le malade sont correctement déclarées dans le registre !

Bibliographie

1. SERRUYS PW, MORICE MC, KAPPETEIN AP *et al.* Percutaneous coronary interventions versus coronary artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *NEJM,* 2009 ; 360 : 961-972.
2. KAPPETEIN AP, FELMAN TE, MACK Mj *et al.* Comparison of coronary buypass surgery with drug eluding senting for the treatment of left main and/or three- vessels diseases : 3 years follow up pf the SYNTAX trial. *Eur Heart J,* 2011 ; 32 : 2 125-2 134.
3. Task force on myocardial revascularization of ESC and EACTS and European association for percutaneous cardiovascular interventions. Guidelines on myocardial revascularization. *EJTCVS*, 2010 ; 38 : S1-52.
4. SEPEHRIPOUR AH, JARRAL OA, SHIPOLINI AR *et al.* Does a "no-touch" technique result in better vein patency. *Inter CardioVasc Thor Surg*, 2011 ; 13 : 626-630.
5. MISFELD M, BRERETON RJ, SWEETMAN EA *et al.* Neurologic complications after off pump coronary artery bypass grafting with and without manipulation of the aorta : meta analysis of 11 398 cases from 8 studies. *JTCVS,* 2011 ; 142 : e11-7.
6. SMITH CR, LEON MB, MILLER GD *et al.* Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in high risk patients. *NEJM,* 2011, 364 : 23.
7. HOMES DR, MACK MJ. Transcatheter valve Therapy : a professional society overview from the American College of Cardiology Foundation and the Society of Thoracic surgeons content. *online JACC,* org October 6, 2011.
8. HAS. Réévaluation des bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie artérielle transcutanée ou par voie transapicale. Octobre 2011.
9. FELDMAN T, FOSTER E, GLOWER DG. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *NEJM,* 2011 ; 364 : 1 395-1 406.
10. BOYLE AJ, ASHEIM D, RUSSO MJ *et al.* Clinical outcomes for continuous flow left ventricular assist device patients stratified by pre operative INTERMACS classification. *JHLT,* 2011 ; 30 : 402-407.

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

Indications du rivaroxaban (Xarelto)

A ce jour, Xarelto a obtenu une AMM dans trois indications :

›››› Xarelto bénéficie d'une AMM dans plus de 110 pays dans le cadre de la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou).

›››› Xarelto a été approuvé le 9 décembre 2011 par l'EMA dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux et embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale (FA) non valvulaire.

›››› Xarelto a été approuvé le 9 décembre 2011 par l'EMA pour le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et la prévention des récidives sous forme de TVP ou d'embolies pulmonaires suite à une TVP aiguë chez l'adulte.

Xarelto a également reçu une AMM de la *Food and Drug Administration* (FDA) dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de FA non valvulaire.

Les nouveaux anticoagulants par voie orale semblent être prometteurs en proposant une simplification majeure de la prise en charge tant pour les prescripteurs que pour les patients. Les avantages de Xarelto sont l'administration orale ; des taux de coagulation prévisibles ne nécessitant ni surveillance régulière de la coagulation, ni adaptation posologique ; un risque atténué d'interactions médicamenteuses et aucune restriction alimentaire. Il a été prouvé que, pour une vaste gamme d'indications, Xarelto offre une simplification majeure de la prise en charge.

A ce jour, plus de 75 000 patients ont pris part au programme de développement clinique de Xarelto destiné à évaluer le produit dans le cadre de la prévention et du traitement d'un grand nombre de pathologies thromboemboliques veineuses ou artérielles.

J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires Bayer.

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Régénération myocardique et génétique : quoi de neuf ?

→ **A. HAGEGE**
Département de Cardiologie,
Hôpital européen Georges Pompidou,
PARIS.

Thérapie cellulaire

Le but de la médecine régénératrice en cardiologie est le repeuplement par de nouveaux myocytes du myocarde détruit par une ischémie. Les essais utilisant les cellules souches mononucléées de la moelle osseuse (BMMNCs) prédominent encore en clinique en 2010-2012, en partie en raison des premiers résultats positifs rapportés dans la littérature il y a plus de dix ans maintenant (***tableau I***).

1. Infarctus du myocarde (aigu)

Dans l'infarctus aigu du myocarde, les résultats de l'essai récent HEBE (2011) ne retrouvent aucun bénéfice de la thérapie cellulaire sur la fonction cardiaque, ce en contradiction avec les premiers essais cliniques dont les études BOOST et REPAIR-AMI. L'étude BOOST avait rapporté une augmentation de 6,7 % de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) en IRM à 6 mois (versus 0,7 % dans le groupe contrôle), mais ce bénéfice s'efface à 5 ans de suivi, même si les analyses en sous-groupes semblent indiquer un bénéfice en cas d'infarctus sévère (transmural). L'essai REPAIR-AMI (204 patients), qui est à cette date le plus large essai de thérapie cellulaire, a démontré une amélioration de la FEVG par rapport au placebo à 4 mois ; le suivi de cette étude sur 200 patients à 5 ans (Congrès TCTC 2010) retrouve 15 décès sous placebo contre 7 dans le groupe traité ($p = 0,07$), avec une réduction soutenue de l'événement combinant décès, récidive d'infarctus et revascularisations.

Dans ces études, l'administration des cellules souches se fait à 5-8 jours en post-infarctus. L'essai Late-TIME (Congrès de l'*American Heart Association*, Nov. 2011) ne montre aucun bénéfice fonctionnel (FEVG, cinétique segmentaire) de l'administration intracoronaire tardive (2/3 semaines) de cellules mononucléées de la moelle en post-infarctus. L'étude française BONAMI (101 patients, 2011) montre que l'administration de cellules chez les patients à FEVG altérée, en moyenne 9 jours après un infarctus, est associée à une amélioration de la viabilité myocardique à 3 mois par rapport au groupe contrôle. Les essais TIME et SWISS-AMI testeront des délais différents. Les bénéfices d'une administration plus précoce (6 heures post-angioplastie) sont évalués dans l'essai REGENERATE-AMI dont les résultats devraient être disponibles en 2013.

2. Insuffisance cardiaque ischémique

Si, jusqu'à présent, la plupart des essais testaient la sécurité et la faisabilité de la technique (essais de phase II), il manquait des essais réellement centrés sur la morbimortalité.

Les résultats de l'étude la plus large (non randomisée) évaluant les effets des BMMNCs – the *European STAR-heart study* – ont été rapportés en 2010 : 391 patients avec des FEVG < 35 % se sont vu proposer une administration intracoronaire de BMMNCs autologues ; un total de 191 patients ont été traités et 200 (qui ont refusé le traitement) ont servi de contrôles. On note une amélioration significative de la FEVG, de la contractilité, de la tolérance et de la consommation d'oxygène à l'effort entre 3 mois et 5 ans dans le groupe traité et 7 patients sont décédés dans le groupe traité contre 32 dans le groupe contrôle (mortalité annuelle de 0,75 % vs 3,68 % ; $p < 0,01$).

L'essai FOCUS-HF a évalué les effets d'une administration transendocardique de BMMNCs chez des patients en insuffisance cardiaque chronique ischémique sans possibilité de revascularisation. Trente patients ont été randomisés dans les groupes cellules et contrôle et suivis 6 mois. Le traitement améliore significativement les symptômes et la qualité de vie avec une amélioration du pic de VO_2 chez les patients de plus de 60 ans.

Afin d'éclaircir définitivement les bénéfices sur la mortalité de la thérapie cellulaire dans l'infarctus aigu du myocarde, l'Union européenne a récemment financé un programme FP7 incluant 17 centres cliniques en Europe (BAMI consortium, 6 millions €, #3 000 patients), avec des résultats espérés dans 5 ans.

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Essai	Année	Type	Pts (n)	Cellules	Ischémie	Critère primaire	Critères secondaires
BOOST (5 ans) Intracoronaire post-IDM Suivi à 5 ans de BOOST	2009	Phase I ERC	60	BMMNCs autologues	Aiguë	FEVG à 5 ans	Mortalité à 5 ans
REPAIR-AMI (5 ans) Intracoronaire post-IDM Suivi à 5 ans de REPAIR	2010	Phase III ERC	200	BMMNCs autologues	Aiguë	Mortalité IDM revascularisations réhospitalisations pour IC à 5 ans	Evénements cliniques combinés à 5 ans
SWISS-AMI post-IDM	En cours	Phase II ERC	194	BMMNCs autologues	Aiguë	FEVG à 4 mois	FEVG taille IDM ECM à 12 mois
TIME Délais variables administration post-IDM	En cours	Phase II ERC	120	BMMNCs autologues	Aiguë	FEVG à 6 mois	Décès revascularisations à 2 ans
Late TIME Administration 2/3 sem. Post-IDM	2011	Phase II ERC	87	BMMNCs autologues	Aiguë	FEVG à 6 mois	Critères combinés masse et vol. VG, taille IDM à 6 mois
STAR Heart Administration intracoronaire	2010	Non randomisée	391	BMMNCs autologues	IC chronique	FEVG, capacité d'effort, VO_2, contractilité à 3 mois	Mortalité à 5 ans
FOCUS-HF Administration transendocardique	2011	Phase II ERC	30	BMMNCs autologues	IC chronique	CCS/NYHA VO_2, FEVG Ischémie à 6 mois	
FOCUS Administration intramyocardique	En cours	Phase II ERC	87	BMMNCs autologues	IC chronique	VO_2, VTSVG, Défect perfusion à 5 ans	ECM, cinétique VG à 5 ans
APOLLO SCA ST+	2011	Phase I ERC	14	MSCs autologues	Aiguë	ECM à 18 mois	FEVG Taille IDM à 18 mois
PRECISE Pts ischémiques non revascularisables	2010	Phase I ERC	36	MSCs autologues	IC chronique	ECM à 18 mois	CCS/NYHA VO_2, FEVG Taille IDM à 18 mois
Hare *et al.* Administration intraveineuse Post-IDM	2009	Phase I ERC	53	MSCs adultes humaines allogéniques (Prochymal)	Aiguë	Effets adverses à 18 mois	FEVG, vol. VG à 18 mois
Dib *et al.* Administration endocardique	2010	Phase II ERC	60	MSCs allogéniques	IC chronique	Effets adverses à 3 mois	NYHA, ECM FEVG, vol. VG à 3 mois
C-CURE	2011	Phase I ERC	45	MSCs cardio-poïétiques	IC chronique	Effets adverses à 6 mois	Test de marche FEVG, vol. VG à 6 mois

IDM : infarctus aigu du myocarde ; VG : ventricule gauche ; ECM : événements cardiaques majeurs ;
ERC : essai randomisé, contrôlé ; IC : insuffisance cardiaque ; CCS : classification canadienne de l'angor.

TABLEAU I : Essais cliniques de thérapie cellulaire cardiaque (à venir ou en cours).

3. Angor réfractaire

Un autre champ d'investigation est le patient en angor réfractaire en dépit d'un traitement médical optimal et d'une revascularisation complète. Quelques études ont montré une amélioration de la perfusion myocardique, de l'angor et de la qualité de vie à 1 an. Un essai en cours aux Etats-unis, FOCUS, similaire à FOCUS-HF, devrait répondre à cette question.

4. Cellules souches mésenchymateuses

En raison des capacités de différenciation des cellules souches mésenchymateuses (MSCs) présentes notamment dans la graisse abdominale, des cellules souches adipeuses autologues ont été administrées dans les 24 heures post-angioplastie chez 14 patients avec FEVG de 35-50 % dans un l'essai APOLLO (*International Symposium on Stem Cell Therapy & Cardiovascular Innovation*, 2011), avec 18 mois de suivi. On note à 6 et 18 mois une réduction significative de la taille de l'infarctus et une amélioration de la FEVG.

Les MSCs allogéniques ne nécessitent pas cette phase critique d'expansion ex vivo, contrairement aux MSCs autologues. Les MSCs ont aussi des effets anti-inflammatoires et anti-apoptotiques, et n'expriment pas les molécules d'histocompatibilité majeures humaines de classe 2, rendant leur immunogénicité mineure. Le premier essai de phase I date de 2009, et a été suivi par un essai d'efficacité en 2010 (Dib *et al. International Symposium on Stem Cell Therapy & Cardiovascular Innovation*) qui démontre à 3 mois une amélioration significative de la fonction ventriculaire.

5. Futur

La technologie la plus novatrice est celle utilisée par l'essai C-Cure rapporté lors du congrès de l'*American College of Cardiology* de 2011. La différenciation des BMMNCs a été orientée vers des progéniteurs cardiaques spécifiques grâce à des protéines induisant une cardiogenèse, avant transfert cellulaire par injection transendocardique. Un total de 45 patients avec insuffisance cardiaque (IC) chronique a été randomisé en groupes traitement ou contrôle. Sous traitement, on note une amélioration significative de la FEVG et une réduction des volumes VG à 6 mois, avec une amélioration du test de marche de 6 minutes.

Les cellules souches embryonnaires humaines (HESC) sont en théorie une option de choix en thérapie cellulaire, mais elles n'ont toujours pas été testées en cardiologie clinique, en raison de limites techniques (problèmes d'obtention en France, nécessité de préorienter les cellules vers la lignée cardiaque avant administration, problèmes d'expansion en culture). Les cellules souches pluripotentes induites (iPS), dérivées en laboratoires des propres tissus du receveur, auraient tous les bénéfices des HESC et ne posent en théorie ni problèmes éthiques, ni immunologiques, mais sont difficiles à cultiver.

Le concept de plateformes de délivrance des cellules améliorant leur prolifération, leur viabilité et leur délivrance, telle l'application de patchs cellularisés sur l'épicarde (Ménasché *et al.*), fait son chemin. L'incarnation ultime de ce concept est la construction de cœurs décellularisés du donneur repeuplés par les cellules du receveur.

Génétique cardiovasculaire

Les essais cliniques de thérapie génique ont été rares et marquent le pas. C'est plutôt vers les études d'analyse complète du génome (GWAs) que se tournent les scientifiques grâce à l'émergence de nouvelles technologies plus rapides et moins onéreuses de séquençage rapide et à des collaborations internationales permettant l'inclusion de plusieurs milliers ou dizaines de milliers de malades et témoins.

En 2010, de telles études ont mis en évidence 95 loci génétiques associés aux traits lipidiques, plus de 30 loci associés au diabète de type II ou à l'obésité, mais aussi des loci associés au tabagisme, à la mort subite cardiaque et à la survenue de fibrillation ventriculaire. Un variant 9p21 est associé aux anévrysmes de l'aorte abdominale. En 2011, elles ont permis d'identifier plus de 30 loci supplémentaires associés aux coronaropathies ou à l'HTA. Des variants sur le gène de la chaîne lourde de la myosine (MYH6) ont été associés à la maladie de l'oreillette. Une étude française sur plus de 2000 malades atteints de cardiomyopathie dilatée et 2 000 témoins a permis d'identifier des marqueurs génétiques fortement associés à la maladie, et notamment le gène BAG3 ; la protéine BAG3 joue un rôle dans l'apoptose et est également impliquée dans un mécanisme de nettoyage des protéines dégradées dans les cellules (autophagie).

Bibliographie

1. HIRSCH A *et al.* HEBE trial. *Eur Heart J,* 2011 ; 32 : 1736-1747.
2. MEYER GP *et al.* BOOST trial. *Eur Heart J,* 2009 ; 30 : 2978-2984.
3. STRAUER BE *et al.* STAR-heart study. *Eur J Heart Fail,* 2010 ; 12 ; 721-729.
4. PERIN EC *et al.* FOCUS-HF. *Am Heart J,* 2011 ; 161 : 1078-1087.
5. FRIIS T *et al.* Mesenchymal stromal cell derived endothelial progenitor treatment in patients with refractory angina. *Scand Cardiovasc J,* 2011 ; 45 : 161-168.
6. TRAVERSE JH *et al.* Late TIME study. *JAMA,* 2011 ; 306 : 2110-2119.
7. RONCALLI J *et al.* BONAMI trial. *Eur Heart J,* 2011 ; 32 : 1748-1757.
8. O'DONNELL J *et al.* Genomics of cardiovascular disease. *New Engl J Med,* 2011 ; 365 : 2098-2109.
9. VILLARD E *et al.* A genome-wide association study identifies two loci associated with heart failure due to dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J,* 2011 ; 32 : 1065-1076.

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

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Recommandations 2012 sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque : quoi de neuf ?

→ **M. GALINIER**
CHU Rangueil, TOULOUSE.

Les progrès du traitement de l'insuffisance cardiaque systolique, qui ont déjà permis de diviser par deux son taux de mortalité en 20 ans, se poursuivent. La trithérapie anti-neuro-hormonale, associant aux IEC et aux bêtabloquants un antagoniste des récepteurs minéralo-corticoïdes (ARM), est maintenant indiquée chez tous les patients en stade II à IV de la NYHA ne présentant pas d'insuffisance rénale sévère avec une recommandation de classe I et de niveau A.

Chez les patients restant symptomatiques sous ce traitement, en rythme sinusal, et dont la fraction d'éjection est ≤ 35 % et la fréquence cardiaque ≥ 70 batt/min, l'ivabradine est indiquée avec une recommandation de classe IIa et de niveau B.

Chez les patients les plus sévères, en insuffisance cardiaque avancée, l'assistance circulatoire doit être envisagée, soit en pont à la transplantation avec une recommandation de classe I et de niveau B, soit en destination thérapie avec une recommandation de classe IIa et de niveau B.

Le diagnostic de l'insuffisance cardiaque basé sur la clinique peut maintenant faire appel à deux stratégies différentes, l'une basée sur l'échocardiographie et l'autre sur les peptides natriurétiques. Ainsi, si l'échocardiographie, qui demeure l'examen clé, n'est pas disponible, une approche alternative basée sur les peptides natriurétiques peut être mise en œuvre, en utilisant des seuils différents pour les situations chroniques et aiguës. Le diagnostic d'insuffisance cardiaque est éliminé par des valeurs de BNP ou de NT-proBNP respectivement inférieures à 35 et 125 pg/mL chez un patient ambulatoire présentant des symptômes progressifs et inférieur à 100 et 300 pg/mL chez un sujet présentant une dyspnée aiguë, avec une excellente valeur prédictive négative. Chez les patients dont les valeurs sont supérieures, une échocardiographie est recommandée (***fig. 1***).

Le diagnostic de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ou insuffisance cardiaque diastolique, qui reste difficile, a été précisé, imposant l'existence, en dehors des symptômes et de signes d'insuffisance cardiaque, d'une fraction d'éjection ≥ 50 %, sans dilatation ventriculaire gauche ; d'anomalies structurales cardiaques (hypertrophie ventriculaire gauche ou dilatation de l'oreillette gauche [> 34 mL/m²]) ; et/ou de signes échocardiographiques de dysfonction diastolique (onde e' < 9 cm/s et/ou rapport E/e' > 15).

Le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée ou insuffisance cardiaque systolique repose dorénavant pour les patients en stade II à IV sur un triptyque associant IEC (ou ARA2 en cas d'intolérance), bêtabloquants et ARM, scellant la fin de l'association IEC-ARA2 qui, du fait du faible niveau tensionnel de ces patients, ne s'était pas développée. En effet, la trithérapie bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone, IEC, ARA2 et ARM, reste contre-indiquée du fait du risque d'hyperkaliémie.

Ainsi, chez les patients restant symptomatiques en stade II à IV sous l'association IEC-bêtabloquants, alors que jusqu'à présent nous avions le choix entre associer un ARA2 ou un ARM, c'est maintenant ces derniers qu'il faut utiliser, leur niveau de preuve étant plus élevé, notamment sur la réduction de la mortalité.

Les ARM sont ainsi indiqués avec une recommandation de classe I et de niveau A chez tous les patients en stade II à IV restant symptomatiques sous l'association IEC-bêtabloquants et dont la fraction d'éjection est ≤ 35 %. Cette recommandation est même étendue à l'ensemble des patients présentant une insuffisance cardiaque systolique, à condition que leur débit de filtration glomérulaire soit ≥ 30 mL/mn et la kaliémie ≤ 5 mmol/L.

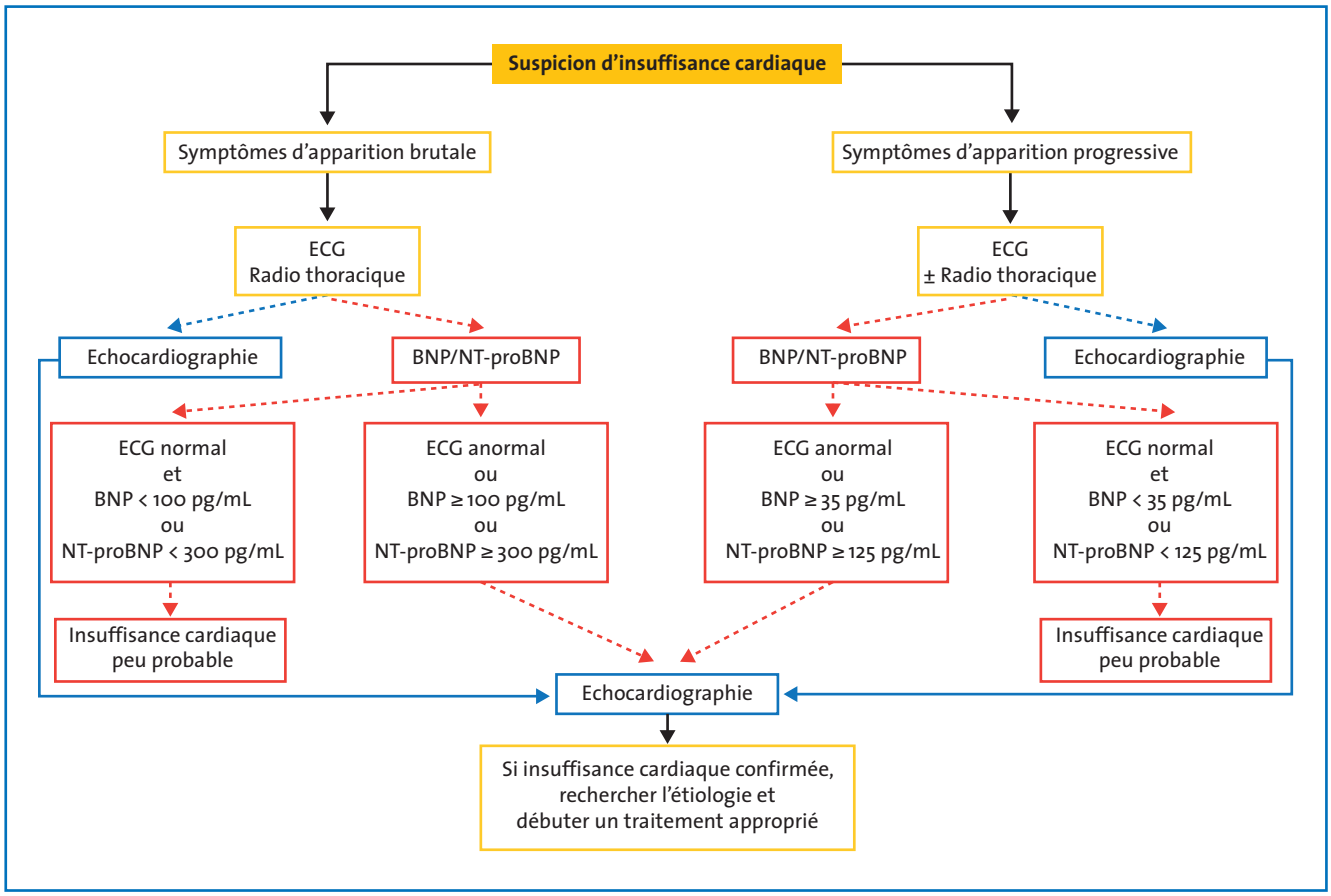


FIG. 1: Stratégies diagnostiques de l'insuffisance cardiaque.

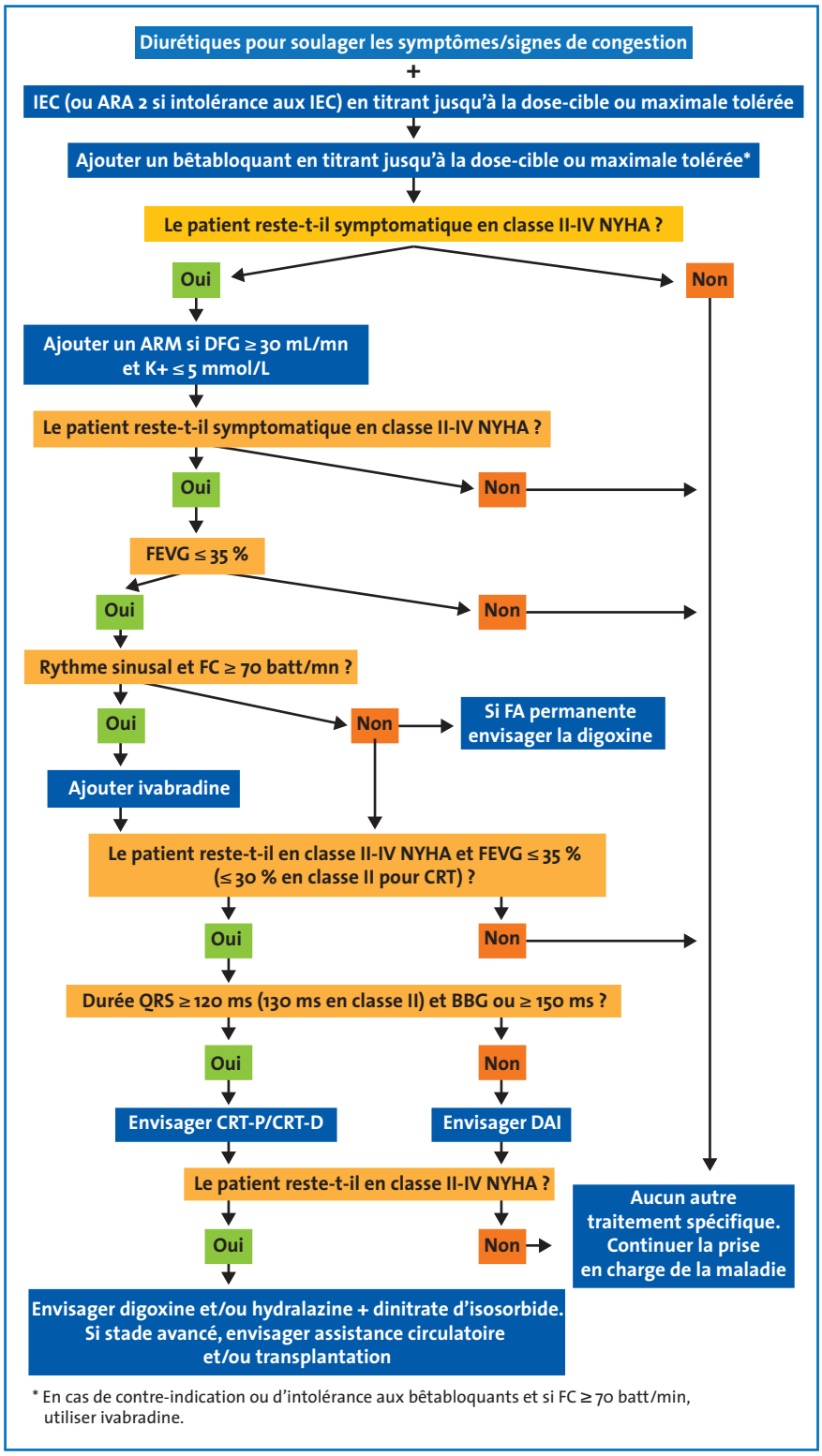
La place des ARA2 se limite donc aux patients développant une toux sous IEC et ils doivent alors être prescrits à la dose maximale tolérée, les fortes doses s'étant révélées, comme pour les IEC, supérieures aux faibles posologies, en atteignant si possible la dose cible.

Chez les patients restant symptomatiques sous la trithérapie anti-neurohormonale, en rythme sinusal, dont la fraction d'éjection est ≤ 35 % et la fréquence cardiaque ≥ 70 batt/mn malgré une dose maximale tolérée de bêtabloquants, l'ivabradine doit être prescrite pour diminuer la fréquence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque avec une recommandation de classe IIa et de niveau B. L'ivabradine peut également être utilisée chez les patients en rythme sinusal ne pouvant être traités par bêtabloquants, comme les asthmatiques, ou chez les patients ayant une intolérance à ces derniers, si la fraction d'éjection est ≤ 35 % et la fréquence cardiaque ≥ 70 bpm, avec une recommandation de classe IIb et de niveau C (***fig. 2***).

L'AMM européenne de l'ivabradine dans l'insuffisance cardiaque précise qu'elle ne peut être prescrite que chez les patients dont la fréquence cardiaque est ≥ 75 batt/mn car elle diminue alors la mortalité totale et cardiovasculaire. Il existe donc une différence de 5 batt/mn entre AMM et recommandations dont les cliniciens devront tenir compte, en connaissant la variabilité de ce paramètre.

Quoiqu'il en soit, cette place prépondérante de l'ivabradine chez les patients demeurant tachycardes, en rythme sinusal, sonne le glas de la digoxine dans cette indication, puisqu'à la différence de l'ivabradine, elle ne diminue pas la mortalité et peut présenter des effets arythmogènes ventriculaires. De plus, chez les patients en fibrillation atriale permanente, la digoxine a également perdu du terrain puisque, selon les dernières recommandations, elle ne doit être prescrite qu'en deuxième intention, après les bêtabloquants qui sont plus efficaces pour contrôler le rythme à l'effort, pour ramener la fréquence ventriculaire au-dessous de 80 batt/mn au repos et de 110 batt/mn à l'effort sous-maximal (test de marche de 6 minutes).

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE



* En cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants et si FC ≥ 70 batt/min, utiliser ivabradine.

FIG. 2 : Traitement de l'insuffisance cardiaque systolique.

Les indications de la stimulation multisite ont été étendues aux patients en stade II de la NYHA, présentant une fraction d'éjection ≤ 30 % et soit une durée de QRS ≥ 130 ms en présence d'un bloc de branche gauche, soit une durée de QRS ≥ 150 ms en l'absence d'un bloc de branche gauche.

Pour les patients les plus sévères, l'accent est mis sur l'apport de l'assistance circulatoire qui a maintenant, en plus de son indication classique en attente d'une transplantation cardiaque de classe I et de niveau B, quatre autres indications :
– en destination thérapie pour les patients non éligibles à une transplantation cardiaque, recommandation de classe IIa et de niveau B ;
– en pont à la décision chez les patients dont le pronostic vital immédiat est en jeu pour les maintenir en vie jusqu'à ce qu'une évaluation complète permette de proposer une décision thérapeutique ;
– en pont à la candidature à une transplantation pour rendre éligible un patient temporairement contre-indiqué à cette dernière en améliorant ses fonctions vitales ;
– en attente d'une récupération myocardique, comme dans les myocardites aiguës.

Les candidats à l'assistance circulatoire sont ainsi les patients en insuffisance cardiaque avancée depuis plus de 2 mois malgré un traitement médical et électrique optimal et présentant plus d'un des critères suivants :
– fraction d'éjection < 25 % et pic VO_2 < 12 mL/kg/min ;
– avoir été hospitalisé au moins trois fois pour décompensation cardiaque dans les 12 derniers mois sans facteur précipitant évident ;
– être dépendant des inotropes intraveineux ;
– présenter une dysfonction rénale et/ou hépatique due à un bas débit circulatoire et non à des pressions de remplissage inadéquates ;
– altérer la fonction ventriculaire droite.

Patients	Tous patients				Rythme sinusal	Fibrillation atriale	
Classes thérapeutiques	IEC (ARA2 en cas d'intolérance)	Bêtabloquants	Antagonistes des récepteurs minéralo-corticoïdes*	Diurétiques	Ivabradine**	Digoxine***	AVK/AntiXa /AntiIIa
NYHA I	+	+ Si post-IDM	+ Si post-IDM	-	-	+	+
NYHA II	+	+	+	+ Si rétention hydrosodée	+	+	+
NYHA III	+	+	+	+	+	+	+
NYHA IV	+	+	+	+	+	+	+

* Si DFG ≥ 30 mL/kg/mn et K+ ≤ 5 mmol/L.
** Si FC ≥ 70 batt/mn sous bêtabloquants ou bêtabloquants contre-indiqués.
*** Si FC ≥ 80 batt/mn au repos ou ≥ 110 batt/mn pour un effort sous-maximal sous bêtabloquants.

TABLEAU I : Traitement pharmacologique de l'insuffisance cardiaque systolique.

Le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ou insuffisance cardiaque diastolique continue en revanche à marquer le pas, puisque les recommandations reconnaissent qu'aucun traitement n'a à ce jour démontré de bénéfice dans cette indication.

Le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë n'a de même connu aucun progrès significatif ces dernières années. Les recommandations soulignent cependant, qu'en cas d'altération de la fonction systolique, la trithérapie anti-neuro-hormonale par IEC, bêtabloquants et ARM doit être débutée, puis augmentée dès que possible avant la sortie. Celle-ci doit être associée à un plan d'optimisation des posologies pour compléter la titration en ambulatoire. De plus, en cas de décompensation, en l'absence de choc cardiogénique, les bêtabloquants peuvent être poursuivis.

Concernant **les mesures hygiéno-diététiques,** si le régime sans sel reste impératif dans l'insuffisance cardiaque aiguë, il est maintenant discuté au cours de l'insuffisance cardiaque chronique, les nouvelles recommandations n'abordant pas de manière concrète ce problème pourtant crucial. Elles confirment en revanche l'intérêt d'un exercice physique d'endurance régulier pour améliorer les symptômes et les capacités fonctionnelles, recommandations de classe I et de niveau A, ainsi que d'une approche multidisciplinaire de la maladie.

Quant aux **adaptations du traitement** grâce à une surveillance des peptides natriurétiques ou à la télésurveillance, elles doivent encore faire leurs preuves au vu des résultats divergents des essais disponibles.

Ainsi, plus que jamais, l'insuffisance cardiaque est un syndrome en progrès constant, du moins pour sa forme systolique, obéissant à des recommandations complexes mais précises (***tableau I***).

Bibliographie

Authors/Task Force Members, MCMURRAY JJV, ADAMOPOULOS S, ANKER SD *et al.* Guidelines: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 : The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J,* ehs104 May 19, 2012 doi : 10.1093/eurheartj/ehs104.

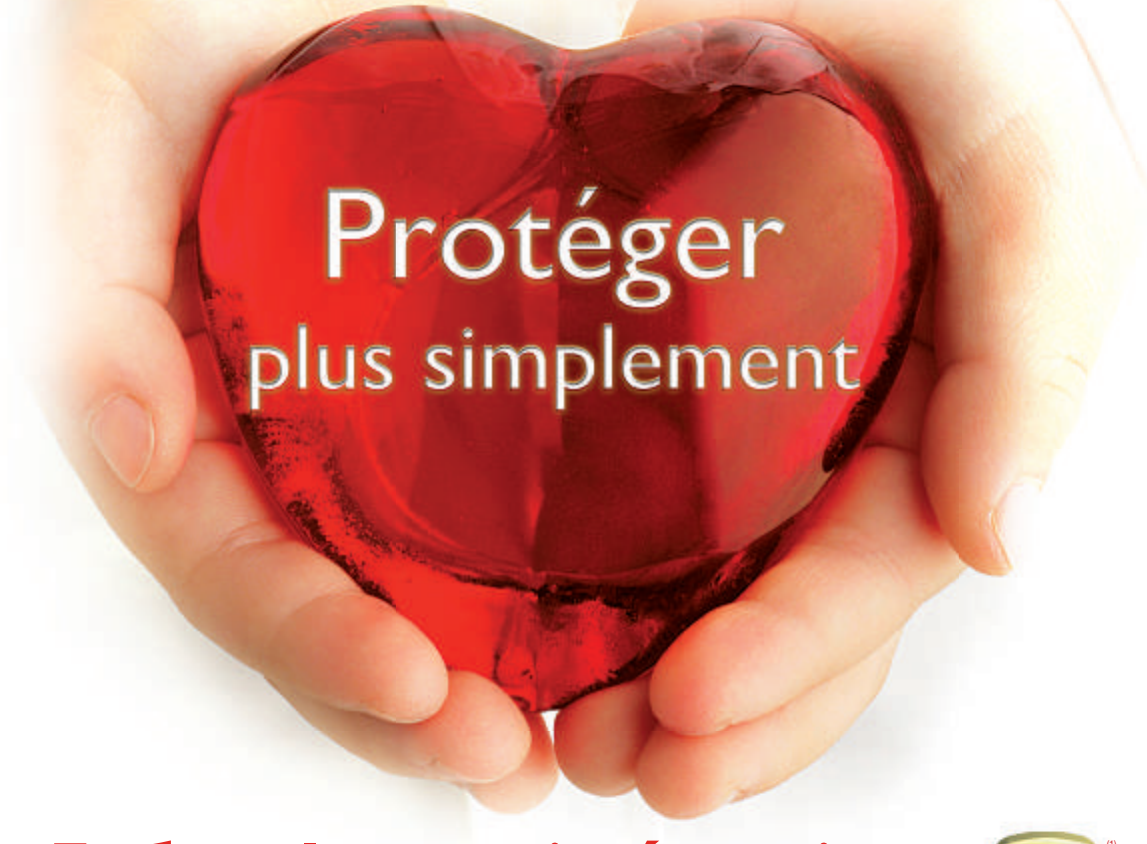
Conflits d'intérêts : intervenant pour des réunions ou des conférences, et investigateur dans le cadre d'études pour les laboratoires Servier, Pfizer, Roche Diagnostic.

DuoPlavin®

Clopidogrel hydrogène sulfate 75 mg / Aspirine 75 mg

L'association fixe

de clopidogrel hydrogène sulfate 75 mg et d'aspirine 75 mg



En 1 seul comprimé par jour

(1)

(1) Taille réelle

DÉNOMINATION et composition (*) : DuoPlavin 75 mg/75 mg, comprimés pelliculés, dosés à 75 mg de clopidogrel (sous forme d'hydrogène sulfate) et à 75 mg d'acide acétylsalicylique (AAS). Excipients à effet notoire : lactose (7 mg), huile de ricin hydrogénée (3,3 mg). **INDICATIONS :** DuoPlavin est indiqué en prévention des événements liés à l'athérothrombose chez l'adulte déjà traité par le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique (AAS). DuoPlavin est une association fixe pour la poursuite du traitement d'un : • syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q), y compris chez les patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire avec pose de stent. • infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique. **POSOLOGIE (*) :** adulte et sujet âgé : DuoPlavin doit être administré en une prise quotidienne d'un comprimé à 75 mg/75 mg. CTJ : 1,03 euro. DuoPlavin est utilisé après un traitement initial par clopidogrel et AAS administrés séparément. • *Chez les patients présentant un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST* (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q) : la durée optimale du traitement n'a pas été formellement établie. Les données de l'essai clinique supportent son utilisation jusqu'à 12 mois et le bénéfice maximum a été constaté à 3 mois. En cas d'interruption de DuoPlavin, les patients peuvent bénéficier de la poursuite d'un anti-agrégant plaquettaire. • *Chez les patients présentant un infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST :* le traitement doit être initié le plus tôt possible après le début des symptômes et poursuivi pendant au moins 4 semaines. Le bénéfice de l'association clopidogrel et AAS au-delà de 4 semaines n'a pas été étudié dans ce contexte. En cas d'interruption de DuoPlavin, les patients peuvent bénéficier de la poursuite d'un antiagrégant plaquettaire. • Population pédiatrique : DuoPlavin n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans. • Chez l'insuffisant rénal : DuoPlavin doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. • Chez l'insuffisant hépatique : DuoPlavin doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée susceptible d'entraîner une diathèse hémorragique. **MODE D'ADMINISTRATION :** Voie orale. Ce médicament peut être administré au cours ou en dehors des repas. **CONTRE-INDICATIONS :** • Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. • Insuffisance hépatique sévère. • Lésion hémorragique évolutive telle qu'un ulcère gastroduodénal ou une hémorragie intracrânienne. • Hypersensibilité aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et syndrome associant asthme, rhinite et polypes nasaux. • Insuffisance rénale sévère. • Troisième trimestre de la grossesse. **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI (*). INTERACTIONS (*). GROSSESSE ET ALLAITEMENT (*). CONDUITE DES VÉHICULES ET UTILISATION DES MACHINES (*). EFFETS INDÉSIRABLES (*). SURDOSAGE (*). PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES (*) :** Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire à l'exclusion de l'héparine, code ATC : B01AC30. **Liste I. AMM ET PRIX :** 34009 382 063 7 1 (EU/1/10/619/015) : 30 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées : 31,04 euros – Remb. Séc. Soc. à 65 %. 34009 359 022 6 9 (EU/1/10/619/003) : 30x1 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées en aluminium pour délivrance à l'unité – Collect. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC. 174 avenue de France 75013 Paris. **EXPLOITANT :** sanofi-aventis France. 1-13 bd Romain Rolland 75014 Paris. Tél. : 01 57 63 23 23. Information médicale et Pharmacovigilance sanofi-aventis France : Tél. : 0 800 394 000. Fax : 01 57 62 06 62. Information médicale et Pharmacovigilance Bristol-Myers Squibb : Tél. : (numéro Azur) : 0 810 410 500. Fax : 01 58 83 66 98. **DATE D'APPROBATION :** Décembre 2010/V2.

(*) Pour une information complémentaire, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur le site de l'Agence européenne du médicament (EMA) ou auprès du laboratoire le cas échéant.

SANOFI

Bristol-Myers Squibb

Un accord entre Sanofi et Bristol-Myers Squibb pour le développement et la commercialisation de clopidogrel, molécule issue de la recherche de sanofi

SAATCHI & SAATCHI HEALTH - 0000213-224011205 - 01/12