



LE DOSSIER : **Coronaropathie du diabétique**

Le billet du mois de François Diévert

Échographie de l'auricule gauche dans la fibrillation auriculaire

Nutrition cardio-protectrice : des hypothèses aux preuves cliniques

Taille et fonction de l'oreillette gauche dans les cardiomyopathies



NOUVEAU

Entresto™

sacubitril/valsartan

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

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

Entresto™ est non remboursable et non agréé aux collectivités à la date de janvier 2016 (demande d'admission à l'étude). Prise en charge selon les conditions définies à l'article L.162-16-5-2 du Code de la Sécurité Sociale suite à l'ATU de cohorte accordée du 21/04/2015 au 03/01/2016.

Les mentions légales sont disponibles sur le site internet de l'EMA : <http://www.ema.europa.eu>

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

* Résumé des Caractéristiques du Produit Entresto™

 **NOVARTIS**
PHARMACEUTICALS

ESC 2016 : quand négatif ne veut pas dire négatif...

*Moi, depuis tout petit, j'aime les questions
et les chemins qui mènent à leurs réponses.
Parfois d'ailleurs, je finis par ne connaître que le chemin.
Mais, ce n'est pas si grave :
j'ai déjà avancé...*
~ Philippe Claudel, *Le Rapport de Brodeck*.



→ F. DIÉVERT
Clinique Vilette, DUNKERQUE.

Lors des sessions scientifiques de 2016 de la Société européenne de cardiologie (ESC 2016), les résultats de plusieurs essais thérapeutiques ont été présentés et la plupart ont été dits “négatifs”, certains diront neutres. De fait, il est plus adapté de dire qu'ils n'ont pas confirmé l'hypothèse qu'ils évaluaient. Face à un tel résultat, neutre sur le critère principal, faut-il considérer d'emblée que le traitement évalué n'a pas de bénéfice ?

C'est une des questions qui a été débattue lors de l'ESC 2016 dans une session spécifique et qui est abordée dans deux articles du *New England Journal of Medicine*, l'un paru le 1^{er} septembre, l'autre le 7, l'un se demandant que faire lorsque l'étude est “négative” et lorsque l'étude est “positive”. Pour les auteurs de ces articles, Stuart J. Pocock et Gregg W. Stone, l'évaluation d'un traitement ne peut se résumer au résultat enregistré sur l'unique critère principal évalué dans un essai thérapeutique et l'ensemble des données disponibles doit être pris en compte. Un résultat positif peut ne pas valider l'hypothèse que l'étude évaluait pour diverses raisons, un résultat négatif peut être compatible avec l'utilité d'un traitement, car c'est une résultante de données qu'il faut prendre en compte.

C'est avec cette grille d'analyse qu'il est apparu pertinent d'analyser quelques implications pratiques de quatre essais thérapeutiques contrôlés ayant eu des résultats “négatifs” lors de l'ESC 2016 : les études DANISH, NorStent, SAVE et AMERICA.

Faut-il implanter un défibrillateur automatique dans l'insuffisance cardiaque non ischémique ?

Le vrai est trop simple, il faut toujours y arriver par le compliqué.
~ George Sand

1. Le paradoxe

Les recommandations des sociétés savantes proposent d'implanter un défibrillateur automatique implantable (DAI) chez les patients ayant une insuffisance cardiaque avec altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) inférieure à

BILLET DU MOIS

35 % avec, pour les cardiopathies non ischémiques, une classe 1 et un niveau de preuve A en Amérique du Nord en 2013, et une classe 1 et un niveau de preuve B en Europe en 2016. Or, l'étude DANISH rapportée à l'ESC 2016 montre que ce traitement n'apporte pas de bénéfice chez les patients ayant une cardiopathie non ischémique.

2. Pourquoi avoir fait l'étude DANISH ?

Ses auteurs s'en sont expliqués dans plusieurs publications. Malgré le niveau des recommandations, de fait, il n'était pas démontré formellement au terme d'études de sous-groupes de grands essais thérapeutiques et d'essais spécifiques – comme l'étude DEFINITE – que l'implantation d'un DAI dans les cardiopathies non ischémiques prolongeait la survie, ce qui, au Danemark, pose des problèmes de prise en charge par les autorités de santé. Les auteurs ont donc voulu évaluer si le DAI améliorait le pronostic des cardiopathies non ischémiques afin de résoudre ce problème.

3. L'étude DANISH

L'étude DANISH a été un essai thérapeutique contrôlé et randomisé conduit en ouvert selon le modèle PROBE. Il a inclus 1 116 patients ayant une insuffisance cardiaque non ischémique. La moitié a eu un DAI, l'autre non. Au terme d'un suivi moyen de 68 mois, il n'y a pas eu de différence significative concernant l'incidence de la mortalité totale (critère primaire) entre les groupes (120 décès – soit 21,6 % – dans le groupe avec DAI et 131 décès – soit 23,4 % – dans le groupe contrôle; HR: 0,87; IC 95 % : 0,68-1,12; p = 0,28).

L'étude est donc "négative": elle ne démontre pas l'hypothèse qu'elle évaluait, à savoir que le DAI pourrait réduire la mortalité totale chez les patients ayant une insuffisance cardiaque de cause non ischémique avec une FEVG altérée. Des commentateurs ont avancé que la cause

de cet échec serait un manque de puissance de l'étude puisque le résultat "va dans la bonne direction" avec une réduction relative du risque de 13 %.

4. Cette étude a-t-elle une puissance inférieure à ce qu'elle avait prévu ?

Non. L'hypothèse évaluée était plausible conformément aux données préalables disponibles. Une méta-analyse des essais thérapeutiques contrôlés, publiée en 2011 dans l'*European Heart Journal*, montrait que le DAI réduisait la mortalité totale de 26 % (RR: 0,74; IC 95 % : 0,59-0,93) chez les patients ayant une cardiopathie non ischémique et que cet effet était homogène, que la cardiopathie fût ischémique ou non. Cette méta-analyse a colligé les données de 1 457 patients, issues de sous-groupes d'essais thérapeutiques contrôlés ou d'essais spécifiquement conduits chez des patients ayant une cardiopathie non ischémique, et le total des décès était de 259. Dans aucun de ces sous-groupes et/ou essais, il n'avait été enregistré de diminution significative de la mortalité totale, ce qui a fait dire à certains observateurs que le bénéfice du DAI n'était pas considéré comme affirmé. Dans la méta-analyse, la réduction de mortalité totale était essentiellement due à une réduction de la mort subite de 50 à 60 % en valeur relative. Les auteurs de l'étude DANISH envisageaient donc qu'il serait possible de démontrer une réduction relative du risque de décès de 25 % avec une puissance de 80 % et, pour cela, il fallait donc obtenir 246 décès dans l'étude. Il y en a eu 251. L'hypothèse, telle qu'elle a été posée par les auteurs de l'étude DANISH, n'est donc pas validée.

5. Comment expliquer un résultat non conforme aux attentes ?

>>> Un premier mode de réflexion (entendu chez des commentateurs présents à l'ESC) consiste à envisager que le substrat anatomique à l'origine de la mort subite – événement prévenu par le DAI – n'est pas le même dans les cardiopathies

ischémiques et non ischémiques, et donc que le DAI préviendrait la mort subite dans la cardiopathie ischémique mais pas dans la cardiopathie non ischémique. Ce mode de réflexion ne paraît pas approprié aux données disponibles: les patients du groupe contrôle de l'étude DANISH ont bien eu des morts subites (46 événements, soit 8,2 % en 5,6 ans) et cet événement a été réduit significativement dans le groupe ayant eu un DAI (24 événements, soit 4,3 %; HR: 0,50; IC 95 % : 0,31-0,82; p = 0,005 [la valeur de p est compatible avec un effet significatif en utilisant la correction de Bonferroni pour les critères secondaires évalués]). Ce résultat permet par ailleurs de constater que, si le DAI réduit de moitié l'incidence de la mort subite, il ne la réduit cependant pas à zéro.

>>> Le second mode de réflexion consiste à analyser les conditions pouvant permettre de réduire la mortalité totale en réduisant la mort subite. En d'autres termes: est-ce que l'incidence de la mort subite est suffisamment élevée, comme modalité de décès chez ce type de patient, pour que sa réduction de moitié influence significativement la mortalité totale ?

Dans le groupe contrôle, il y a eu 131 décès, autrement dit 23,4 % des patients sont décédés au fil du suivi, dont 46 (8,2 %) de mort subite: en d'autres termes, les morts subites ont été la cause de 35,11 % des décès. Pour démontrer que le DAI permet de réduire de 25 % l'incidence des décès, sachant qu'il réduit la mort subite de 50 %, il aurait fallu soit que la part des morts subites dans les causes de décès soit plus importante que celle constatée dans DANISH, soit conduire une étude totalisant de 50 % à 3 fois plus de décès (selon les causes de mort subite) que l'étude DANISH n'en a totalisé, et cela en augmentant la taille de la population étudiée ou en prolongeant le suivi.

L'étude DANISH, tout en étant négative, n'exclue donc pas la possibilité d'un

bénéfice du DAI dans l'insuffisance cardiaque non ischémique : elle n'a sans doute pas la possibilité de valider l'hypothèse car les données épidémiologiques de l'insuffisance cardiaque ont probablement évolué depuis les premières études ayant évalué le DAI. Si l'on retient cette analyse comme valide, cela conduit à plusieurs réflexions :

>>> La première est qu'il reste utile d'effectuer une nouvelle étude prenant en compte ces nouvelles données pour valider ou non l'hypothèse d'un bénéfice du DAI à réduire la mortalité totale chez ce type de patient.

>>> La deuxième concerne le nombre de patients qu'il faudrait traiter pour éviter un décès : si l'incidence de la mort subite est faible (en l'occurrence de 1,44 % par an), qu'elle est réduite de 50 % par le DAI et que cette diminution peut entraîner une réduction de 25 % de la mortalité totale (elle-même étant de 4,12 % par an dans le groupe contrôle), il faudra traiter près de 100 patients par an pour éviter un décès et 138 patients par an pour éviter une mort subite. Le prix moyen d'un DAI étant de l'ordre de 15 000 €, le coût d'un décès évité par an sera donc de 1 500 000 € et celui d'une mort subite évitée par an de 2 070 000 €.

>>> La troisième est qu'il est possible que l'amélioration du traitement de l'insuffisance cardiaque, en termes de recours à des traitements pharmacologiques efficaces et à la resynchronisation, permette maintenant d'obtenir une telle diminution de la mortalité totale et subite qu'il devient difficile d'effectuer une étude suffisamment puissante pour évaluer le bénéfice du DAI. Ce qui pose deux questions :

- les études ayant validé le DAI il y a plus de 10 ans auraient-elles des résultats reproductibles aujourd'hui ?
- si l'incidence de la mort subite est très faible, le DAI doit-il être implanté systématiquement (et ce, notamment, vu le coût engagé pour éviter un décès) ?

En fait, une incidence de mort subite de 1,4 % par an indique que, dans plus de 98 % des cas, l'implantation d'un DAI ne sera pas utile. Dès lors, à partir des données complémentaires de l'essai et/ou à partir de registres de patients insuffisants cardiaques, doit-on déterminer quels sont les patients les plus à risque de mort subite et n'implanter que ceux-là ? Ou faut-il juger qu'à partir du moment où il est possible de réduire le risque de mort subite, le DAI est éthiquement nécessaire, même s'il est économiquement peu raisonnable ?

6. Conclusion

Dans l'insuffisance cardiaque non ischémique, sous traitement optimal, l'incidence de la mort subite est devenue très faible. Bien qu'elle soit significativement réduite par le DAI, cela a deux conséquences :

- une difficulté plus importante qu'envisagée à démontrer que le DAI peut réduire la mortalité totale ;
- un coût devenu très important pour éviter un décès.

Ces éléments amènent à la conclusion que l'indication du DAI dans cette maladie devra probablement être guidée par des marqueurs de mort subite.

Les stents coronaïres non actifs sont-ils aussi efficaces que les stents coronaïres actifs ?

L'ennui avec la vérité, c'est qu'il y en a toujours plusieurs en même temps et qu'elles ne sont jamais pareilles. C'est pourquoi les humains se disputent. S'il y en avait une seule, on serait plus tranquille.

~ Franz-Olivier Giesbert

1. Le paradoxe

Les stents coronaïres actifs sont utilisés chez 74 % des patients ayant une

angioplastie coronaïre en France (données de la HAS en juin 2016 relatives à l'année 2014) alors que l'étude NorStent rapportée à l'ESC 2016 montre qu'ils n'apportent pas de bénéfice clinique supérieur à l'utilisation d'un stent nu.

2. Pourquoi avoir fait l'étude NorStent ?

Alors que les stents actifs commençaient à être largement utilisés en première partie des années 2000, en 2006, plusieurs données ont indiqué que le risque de thrombose de ces stents était supérieur à celui des stents nus et que ces thromboses étaient létales dans un nombre élevé de cas. L'étude NorStent a donc été conduite pour évaluer si l'utilisation d'un stent actif par rapport à celle d'un stent nu modifiait le pronostic coronaïre de patients ayant une maladie coronaïre.

3. L'étude NorStent

L'étude NorStent a été un essai thérapeutique contrôlé, randomisé, conduit en simple aveugle (selon le modèle PROBE) chez des patients devant avoir une angioplastie coronaïre des artères natives ou des pontages coronaïres pour une maladie coronaïre (stable ou non). Les 9 013 patients inclus ont été randomisés pour que l'angioplastie soit effectuée soit avec un stent actif de deuxième génération (groupe évalué), soit avec un stent nu (groupe contrôle). Au terme du suivi de 6 ans, 643 patients (16,6 %) ont eu un événement du critère primaire (décès ou IDM non fatal) dans le groupe avec stent actif et 656 (17,1 %) dans le groupe avec stent nu, sans différence significative entre les groupes (HR : 0,98 ; IC 95 % : 0,88-1,09 ; p = 0,66).

4. L'étude NorStent avait-elle la puissance suffisante ?

L'étude NorStent avait comme hypothèse de démontrer que le stent actif

BILLET DU MOIS

permettrait de réduire de 3 % en valeur absolue (avec une puissance de 93 %) ou de 2 % (avec une puissance de 65 %) l'incidence des événements du critère primaire, en postulant que l'incidence de ces événements serait de 17 % dans le groupe avec stent nu à 5 ans. La survenue d'un taux moindre d'événements a conduit à augmenter le nombre de patients et à prolonger le suivi. L'incidence des événements a donc atteint celle souhaitée et l'hypothèse évaluée n'est donc pas validée.

5. Le débat est-il clos ? Le stent actif ne fait-il donc pas mieux que le stent nu ?

En d'autres termes, quelle est l'utilité des stents actifs par rapport aux stents nus, sachant que les premiers coûtent 860 € par unité et les seconds 500 € par unité (les stents actifs étant donc 72 % plus chers que les stents nus).

En fait, le débat n'est pas clos. Toutes les études disponibles comparant stents nus et actifs (avec des effectifs et des suivis moins importants) ont conclu que les stents actifs ne réduisent ni la mortalité totale ni les IDM (infarctus du myocarde) par rapport aux stents nus. Dans quelques cas, une réduction des IDM a pu toutefois être mise en évidence, mais elle n'est pas concordante dans les essais. Cette étude ne fait que confirmer une donnée acquise. Alors, qu'est-ce qui fait la différence entre ces deux types de stents ?

Jusqu'à présent il était acquis que le taux de resténose était moindre avec les stents actifs alors que le risque de thrombose de stent était supérieur avec ces mêmes stents par rapport aux stents nus. Que nous apprend l'étude NorStent sur ces deux points ? Elle nous indique que, dans le groupe avec stent actif (par rapport au groupe avec stent nu), il y a eu significativement moins de nécessité de nouvelles revascularisations coronaires

(16,5 % vs 19,8 % ; HR : 0,76 ; IC 95 % : 0,69-0,85 ; $p < 0,001$) et, surprise, moins de thromboses de stent (0,8 % vs 1,2 % ; $p = 0,0498$).

L'étude confirme donc que l'incidence des nouvelles revascularisations est plus faible avec un stent actif qu'avec un stent nu (et la valeur de p en utilisant la correction de Bonferroni est compatible avec un effet significatif). La différence absolue de risque est de 3,3 % : il faut donc traiter 30 patients avec un stent actif pour éviter une nouvelle revascularisation en 5 ans. En termes économiques, le prix à payer en France (prenant en compte la différence moyenne de prix entre stent actif et stent nu) pour éviter une nouvelle revascularisation en 6 ans lorsqu'on utilise un stent actif plutôt qu'un stent nu est donc de 10800 €. Ce surcoût et cette diminution du risque de nouvelle revascularisation n'influencent toutefois pas le pronostic coronaire global des patients.

Cette étude contient aussi deux résultats peu attendus :

>>> Le premier est que l'incidence des thromboses de stent est inférieure sous stent actif (par rapport au stent nu) et que la valeur de p telle qu'elle est indiquée peut sembler en faveur d'une différence significative. Mais, de fait, le résultat concernant ce critère doit être considéré comme indicatif (la valeur de p n'est pas compatible avec un effet significatif et l'incidence des événements a été faible, à savoir 50 dans un groupe et 32 dans l'autre). L'élément intéressant est que l'incidence des thromboses de stent est faible (moins de 0,2 % par an) et qu'elle n'apparaît pas augmentée par rapport à celle observée avec les stents nus lorsqu'un stent actif de deuxième génération est utilisé.

>>> Le second est la faible différence absolue entre les groupes concernant l'incidence des nouvelles revasculari-

sations : 3,3 %. Pour mémoire, lorsque les premiers stents actifs ont été disponibles, une des principales méta-analyses publiées (*Lancet*, 2011) les comparant aux stents nus indiquait un taux de nouvelles revascularisations de 19 % sous stents nus et de 6,8 à 8,9 % sous stents actifs, soit une différence absolue de risque de plus de 10 %. La différence absolue étant nettement moindre dans l'étude NorStent, il est donc logique de conclure que l'incidence de la resténose sous stents nus s'est rapprochée de celle obtenue sous stents actifs.

6. Conclusion

Par conséquent, l'étude NorStent indique que, hors cas particuliers de haut risque de resténose, le stent nu est une option très compétitive, notamment en termes économiques, par rapport aux stents actifs.

La ventilation en pression positive continue est-elle utile chez les patients ayant un SAOS ?

*Il y a une chaîne météo maintenant.
C'est une chaîne qui donne le temps
vingt-quatre heures sur vingt-quatre.
Quand j'étais gamin, il existait déjà un
truc de ce genre-là.
Ça s'appelait la fenêtre.
~ Dan Spencer*

1. Le paradoxe

Les patients ayant un syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) ont un risque cardiovasculaire (CV) élevé et ce risque est d'autant plus élevé que l'index apnées/hypopnées (IAH) est élevé. L'étude SAVE montre cependant que l'appareillage de patients ayant un SAOS avec une ventilation à pression positive continue (CPAP) ne réduit pas le risque d'événements CV majeurs.

2. Pourquoi avoir effectué l'étude SAVE ?

En 2014, la HAS indiquait dans un rapport spécifique: “*la ventilation avec CPAP est recommandée en première intention lorsque l'IAH est supérieur à 30, et lorsque l'IAH est compris entre 15 et 30, en présence d'un sommeil de mauvaise qualité (au moins 10 micro-éveils par heure de sommeil) ou d'une maladie cardiovasculaire grave associée (hypertension artérielle résistante, fibrillation auriculaire récidivante, insuffisance ventriculaire gauche sévère ou maladie coronaire mal contrôlée, antécédent d'accident vasculaire cérébral)*”. Cet avis français est concordant avec une pratique commune dans de nombreux pays: si la CPAP doit être proposée en cas de retentissement du SAOS en termes de fatigue et d'endormissement, elle peut aussi l'être chez des patients peu – voire pas – symptomatiques dès lors qu'ils ont une maladie CV. Cette stratégie thérapeutique est-elle réellement bénéfique? En d'autres termes, diminue-t-elle le risque d'événements CV?

3. L'étude SAVE

L'étude SAVE a été un essai thérapeutique randomisé et contrôlé conduit en ouvert chez 2717 patients âgés de 45 à 75 ans, ayant un SAOS modéré à sévère défini par un IAH supérieur à 30 par heure et ayant une maladie CV, coronaire ou cérébrovasculaire. Les patients ont été randomisés pour avoir une ventilation par CPAP pendant leur sommeil ou avoir des soins usuels. Au terme d'un suivi moyen de 3,7 ans, un événement du critère primaire (décès CV, IDM ou AVC) est survenu chez 229 patients (17,0 %) du groupe sous CPAP et chez 207 patients (15,4 %) du groupe contrôle, sans différence significative entre les groupes (HR: 1,10; IC 95 % : 0,91-1,32; p = 0,34). Aucun des événements évalués dans le critère primaire, pris isolément, de même que

la survenue d'une insuffisance cardiaque ou d'une fibrillation atriale n'ont été différents entre les groupes. La pression artérielle systolique à la fin de l'étude n'a pas été différente non plus entre les groupes comparés.

4. Cette étude a-t-elle eu une puissance suffisante ?

L'étude avait un protocole de supériorité espérant démontrer une réduction relative du risque de 20 % (avec une puissance de 80 % et un risque alpha bilatéral à 0,05). Le calcul de puissance a été fait sur une base de survenue de 533 événements et il en est survenu 436. Cette perte de puissance autorise toutefois à conclure qu'il est peu probable que la CPAP puisse diminuer le risque d'événements CV majeurs chez des patients en prévention CV secondaire ayant un SAOS.

5. Faut-il dès lors ne plus proposer la CPAP aux patients ayant un SAOS ?

Il est raisonnable de conclure que la réponse est non, mais uniquement si le patient est symptomatique, c'est-à-dire si son SAOS retentit sur sa qualité de vie, avec une fatigue et des endormissements. En effet, tant les études antérieures que l'étude SAVE démontrent que la CPAP diminue ces symptômes et réduit le risque de dépression. L'apport de l'étude SAVE consiste à démontrer que la CPAP ne réduit pas les événements CV ni la pression artérielle (bien que celle-ci soit dans les valeurs normales à l'inclusion).

6. Conclusion

Chez les patients n'ayant pas de symptômes pouvant être attribués à un SAOS, le dépistage d'un SAOS dans l'objectif d'améliorer le pronostic cardiovasculaire – voire de diminuer la pression artérielle – n'est pas indiqué. Contrairement à un message devenant progressivement une antienne, le SAOS ne doit pas être

considéré comme un facteur de risque cardiovasculaire, mais comme un marqueur de risque cardiovasculaire.

Faut-il dépister les autres atteintes athéromateuses périphériques chez les coronariens ?

Bien poser les questions, c'est tout un art. Où tout dépend, bien sûr, de la réponse que l'on veut obtenir.
~ André Frossard, *Les Pensées*.

1. Le paradoxe

L'existence d'une atteinte athéromateuse périphérique (carotide, aorte abdominale ou artères des membres inférieurs) est associée à un risque CV augmenté par rapport à son absence chez les patients ayant une maladie coronaire. L'étude AMERICA montre cependant que le dépistage de ces atteintes en vue d'une prise en charge spécifique ne modifie pas le pronostic de patients ayant une maladie coronaire.

2. Pourquoi cette étude ?

Les recommandations pour la prise en charge de la maladie coronaire de l'ESC en 2013 proposaient qu'un écho-Doppler des artères carotides soit effectué chez les patients ayant une maladie coronaire (classe 2a, niveau de preuve C) et celles sur l'artérite de 2011 proposaient aussi qu'une artérite soit recherchée chez les patients ayant une maladie coronaire (classe 2a, niveau de preuve C). Ces recommandations emportent donc la décision des experts (classe 2a) bien que leur niveau de preuve soit faible (C). Il pouvait donc paraître utile de juger de la pertinence de telles recommandations en faisant une étude susceptible d'en augmenter le niveau de preuve.

3. L'étude AMERICA

L'étude AMERICA a été un essai contrôlé, randomisé et prospectif conduit afin de

BILLET DU MOIS

démontrer qu'une stratégie proactive reposant sur un dépistage et une prise en charge d'atteintes athéromateuses périphériques (AAP) chez des coronariens est supérieure à une stratégie conventionnelle, c'est-à-dire reposant sur un dépistage des AAP guidé par les symptômes.

Les 521 patients coronariens inclus, âgés en moyenne de 77 ans, ont donc été randomisés pour avoir soit une stratégie de dépistage conventionnelle, soit un dépistage systématique des AAP. En cas d'AAP, le traitement devait alors être dit "optimal": double antiagrégation plaquettaire durant 24 mois, LDL < 0,70 g/L, IEC systématiques, bêtabloquants systématiques avec comme objectif une fréquence cardiaque inférieure à 60/min, HbA1c < 7 %, PAS inférieure à 140/90 mmHg chez les non-diabétiques et inférieure à 130/80 mmHg chez les diabétiques ou en cas d'insuffisance rénale, arrêt du tabac, promotion d'une activité physique et de la vaccination antigrippale.

Au terme du suivi moyen de 24 mois, il n'y a pas eu de différence significative concernant l'incidence des décès, des événements ischémiques conduisant à une réhospitalisation ou de toute preuve d'insuffisance d'un organe (critère primaire) entre les groupes, avec une incidence de 46,9 % chez les patients du groupe contrôle et de 47,4 % chez ceux du groupe stratégie proactive (HR: 1,03; IC 95 % : 0,80-1,34). Il n'y a pas eu de différence significative non plus entre les groupes concernant l'incidence des décès, IDM, AVC et toutes revascularisations (principal critère secondaire) avec une incidence de 13,9 % dans le groupe avec stratégie proactive et de 15,0 % dans le groupe avec stratégie conventionnelle (HR: 0,94; IC 95 % : 0,58-1,50).

À noter que Jean-Philippe Collet, auteur principal de l'étude, a indiqué que le nombre d'événements observés était supérieur à celui projeté permettant d'évaluer avec la puissance pré-spécifiée la validité de l'hypothèse.

4. Cette étude condamne-t-elle le dépistage des AAP chez les coronariens ?

La réponse semble devoir être non pour plusieurs raisons complémentaires.

>>> La première est celle de la stratégie thérapeutique utilisée, car il n'est pas prouvé qu'elle améliore le pronostic de la maladie artérielle périphérique. Ainsi en est-il des IEC, des bêtabloquants, de la prolongation d'une double antiagrégation plaquettaire par exemple. Dès lors, le dépistage n'aurait d'utilité que s'il conduisait à adopter une stratégie thérapeutique au bénéfice réellement validé.

>>> La deuxième est que, dès lors qu'un patient a une maladie coronaire, il doit recevoir des traitements pharmacologiques optimaux de prévention secondaire. De ce fait, la découverte d'une atteinte vasculaire périphérique ne devrait pas modifier le traitement pharmacologique du patient puisque le traitement pharmacologique d'une AAP est le même que celui d'une atteinte coronaire.

>>> La troisième est une réflexion sur ce que doit être le traitement spécifique supplémentaire permettant d'apporter un bénéfice clinique en cas de découverte d'une AAP. Il semble que les lésions périphériques asymptomatiques justifiant d'une prise en charge spécifique – c'est-à-dire allant au-delà du traitement pharmacologique et pouvant améliorer le pronostic – sont les lésions carotides sévères et les anévrismes de l'aorte abdominale (AAA) significatifs. Pour démontrer un bénéfice d'une prise en charge proactive, il aurait donc probablement fallu inclure un nombre de patients extrêmement important, permettant de mettre en évidence des taux importants de telles lésions conduisant à des prises en charge spécifiques. Or, dans le groupe avec stratégie proactive, un AAA de diamètre au moins égal à 50 mm n'a été découvert que chez un seul patient (0,5 %) et un athérome caro-

tide chez 9 patients (4,5 %) sans que le degré de la sténose ne soit précisé. En d'autres termes, les questions soulevées par cette étude sont les suivantes: faut-il faire un écho-Doppler des carotides systématique et/ou une échographie de l'aorte abdominale systématique aux coronariens en sachant que, dans l'immense majorité des cas, la pratique de ces examens n'aura pas d'incidence sur la conduite à tenir? ou faut-il identifier des critères augmentant la probabilité de découvrir des lésions devant conduire à une prise en charge spécifique?

Ainsi, avec quelques divergences selon les recommandations, le dépistage de l'AAA reste le plus souvent proposé chez l'homme de plus de 65 ans, fumeur ou ancien fumeur, ayant des antécédents familiaux d'AAA, ce qui ne concerne pas tous les coronariens. Il semble que le dépistage des lésions carotides asymptomatiques reste encore affaire de conviction, faute de données fiables précisant chez quel patient il est coût-bénéfique.

5. Conclusion

Une étude comme AMERICA augmente notre niveau de connaissance sur l'utilité d'une stratégie de dépistage systématique. Mais il est probable qu'une telle étude aurait pu être faite sans randomisation, et donc sous forme de registre à plus large échelle afin de préciser, d'une part, l'incidence des atteintes carotides sévères et des AAA chez les patients ayant une maladie coronaire, et d'évaluer, d'autre part, les critères permettant de prédire l'existence de ces atteintes dans le but de proposer un dépistage chez les patients les plus à risque.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants: honoraires pour conférence ou conseils pour les laboratoires Alliance BMS-Pfizer, AstraZeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Menarini, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.

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

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J. Amar, Pr P. 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 H. Douard, Pr J.L. Dubois-Randé, Pr H. Eltchaninoff, Pr J.L. Elghozi, Pr J. Ferrières, Pr M. Galinier, Pr J. Garot, Pr P. Gibelin, Pr T. Gillebert, Pr X. Girerd, Pr P. Guéret, Pr P.J. Guillausseau, Pr A. Hagège, Pr T. Hannedouche, Pr O. Hanon, Pr L. Hittinger, Pr B. Jung, Pr Y. Juillière, Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche, Pr A. Leenhardt, Pr J.Y. Le Heuzey, Pr D. Loisanche, Pr J. Machecourt, Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer, Dr J.P. Monassier, Pr J.J. Mourad, Pr G. Montalescot, Pr A. Pavie, Pr R. Roudaut, Pr D. Sidi, Pr M. Slama, Pr G. Slama, Pr J.L. Schlienger, Pr G. Steg, Pr D. Thomas, Pr C. Tribouilloy, Pr P. Valensi, Pr E. Van Belle

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr B. Brembilla-Perrot, Dr J. Chapman, Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dacher, Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Dr F. Diévert, Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana, Dr L. Fermont, Dr J.M. Fould, Dr D. Himbert, Pr Ph. Hoang The Dan, Pr P. Jourdain, Dr J.M. Juliard, Dr D. Karila-Cohen, Pr J.P. Laissy, Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart, Dr D. Marcadet, Dr P.L. Massoure, Pr J.L. Monin, Dr M.C. Morice, Pr A. Pathak, Dr J.F. Paul, Dr D. Payen, Dr O. Paziaud, Dr F. Philippe, Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant, Dr Ph. Ritter, Pr J. Roncalli, Dr C. Scheubl, Dr L. Tafanelli, Dr B. Vaisse, Pr B. Verges

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Genest

CONSEILLER SCIENTIFIQUE

DIRECTEUR DES OPÉRATIONS SPÉCIALES

Dr F. Diévert

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

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

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, A. Le Fur

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

J. Delorme

IMPRIMERIE

Impression : bialec
23, allée des Grands Pâquis
54180 Heillecourt
Commission Paritaire : 0117 T 81117
ISSN : 1145-1955
Dépôt légal : 3^e trimestre 2016



Septembre 2016 #320
Cahier 1

↳ BILLET DU MOIS

- 3** ESC 2016 : quand négatif ne veut pas dire négatif...
F. Diévert

↳ LE DOSSIER

Coronaropathie du diabétique

- 11** Éditorial
La coronaropathie du diabétique.
Une médecine individualisée
P. Valensi
- 13** Quels objectifs glycémiques chez les diabétiques coronariens ?
P. Darmon
- 19** Faut-il encore dépister la maladie coronaire chez les diabétiques asymptomatiques et comment ?
P. Valensi
- 24** Revascularisation coronaire chez le diabétique
Ph. Degrell, J. Adjedj, O. Varenne
- 29** En pratique, on retiendra

↳ REVUES GÉNÉRALES

- 30** Échographie de l'auricule gauche dans la fibrillation auriculaire
E. Brochet, J.-M. Juliard, P. Aubry, A. Vahanian
- 38** La nutrition cardio-protectrice : des hypothèses aux preuves cliniques
J.-M. Lecercf
- 43** Taille et fonction de l'oreille gauche dans les cardiomyopathies
D. Mohty
- 49** Les nouvelles recommandations de la Société Française de Cardiologie sur les tests d'effort (1^{re} partie)
D.-M. Marcadet

Un cahier 2 "European Society of Hypertension" est routé avec ce numéro.

Un bulletin d'abonnement est en page 18.

Photo de couverture :
Syda Productions@Shutterstock.



ASPIRINE[®] PROTECT 100 mg

Acide acétylsalicylique

1^{ère} Aspirine à 100 mg en comprimé gastro-résistant*

- Prévention des complications secondaires cardiovasculaires et cérébrovasculaires chez les patients présentant une maladie athéromateuse ischémique (par ex. infarctus du myocarde, angor stable et instable, accident vasculaire cérébral, constitué ou transitoire, d'origine ischémique).
- Prévention des événements thrombo-emboliques après chirurgie ou intervention vasculaire telle que angioplastie coronaire transluminale, pontage aorto-coronarien, endartériectomie carotidienne, shunt artério-veineux.
- Réduction de l'occlusion des greffons après pontage aorto-coronaire.

Ce médicament n'est pas recommandé dans les situations d'urgence. Il est réservé au traitement d'entretien après la prise en charge des situations d'urgence. Réservé à l'adulte.

Pour plus d'informations, reportez-vous aux Recommandations de bonne pratique de l'ANSM et de la HAS de juin 2012 sur le bon usage des agents antiplaquetaires (disponibles sur www.has-sante.fr).



* Commercialisée en France à partir du 19 juin 2014.

Mentions légales disponibles sur la base de données publique des médicaments (www.bayer.fr) et sur le site Bayer HealthCare (www.bayer.fr)

Éditorial

La coronaropathie du diabétique. Une médecine individualisée



→ P. VALENSI

Service d'Endocrinologie-
Diabétologie-Nutrition,
Hôpital Jean Verdier, AP-HP,
CRNH-IdF, CINFO,
Université Paris Nord,
BONDY.

Le diabète progresse dans le monde entier et la France n'échappe pas à ce phénomène. Parmi les coronariens, un bon tiers a un diabète connu et, parmi ceux n'ayant pas d'anomalie glycémique connue, 20 % environ ont une glycémie à jeun trop élevée et 50 % ont une anomalie glycémique (diabète ou prédiabète) si on la recherche par le test de charge orale en glucose.

Un travail réalisé en Finlande et publié en 1998 (avec S. Haffner comme premier auteur) avait marqué les esprits en suggérant qu'en termes pronostiques le diabète constituait un équivalent de maladie coronaire. Des données contradictoires avaient ensuite été publiées. Aujourd'hui, il faut considérer que le pronostic des patients diabétiques en prévention primaire est très nettement amélioré, en tout cas meilleur que celui des coronariens non diabétiques, même s'il demeure moins bon que dans la population non diabétique sans maladie coronaire.

Comme cela est clairement exprimé dans ce dossier de *Réalités Cardiolgiques*, le contrôle glycémique a une efficacité largement démontrée dans la prévention des complications microangiopathiques et de leur aggravation. Il permet aussi, sur le long terme, de réduire l'incidence des complications cardiovasculaires. L'objectif glycémique doit toutefois être individualisé en tenant compte de critères cliniques, des conditions de vie et des traitements en cours. Concernant les diabétiques coronariens, l'objectif glycémique peut être moins strict si la maladie coronaire est évoluée, en évitant absolument toute hypoglycémie sévère.

C'est surtout une prise en charge plus précoce, plus intensive et multiple des facteurs de risque, visant un contrôle glycémique, lipidique et tensionnel, qu'il faut assurer. L'étude STENO-2 a montré que cette approche était capable de réduire de moitié l'incidence des événements cardiovasculaires chez les diabétiques de type 2 microalbuminuriques. Cet excellent résultat laisse toutefois persister un risque résiduel excessif. Des stratégies complémentaires sont nécessaires pour le réduire en s'appuyant, là encore, sur une démarche individualisée.

Chez les diabétiques asymptomatiques sans antécédent cardiovasculaire, le pronostic est, en effet, hétérogène et devrait être évalué par des moyens simples,

LE DOSSIER

Coronaropathie du diabétique

en considérant notamment la valeur aggravante de l'ancienneté du diabète, de la microalbuminurie et, surtout, d'une macroprotéinurie ou d'une insuffisance rénale qui portent alors le risque cardiovasculaire (RCV) à un niveau très élevé. L'évaluation du RCV peut aussi s'appuyer sur l'atteinte des organes cibles, véritables intégrateurs de risque. Dans ce cadre, la détermination du score de calcifications coronaires rencontre un intérêt grandissant en raison de sa valeur pronostique et d'orientation vers l'existence plus probable d'une maladie coronaire silencieuse.

La question pratique se pose du bilan complémentaire à réaliser : jusqu'où pousser les explorations et pour quel bénéfice ? Certes, un infarctus du myocarde silencieux peut encore être retrouvé sur l'ECG de repos et des séquelles de nécrose peuvent même être découvertes plus fréquemment à l'échographie standard, à la scintigraphie myocardique ou à l'IRM. Mais un nombre excessif d'exams est réalisé à la recherche d'une ischémie myocardique silencieuse (IMS), et ce avec une faible rentabilité. Nous verrons que, compte tenu notamment du meilleur contrôle des facteurs de risque, la prévalence de l'IMS a nettement diminué et que le dépistage doit désormais être davantage ciblé vers des patients à très haut risque. Un RCV très élevé devrait conduire, d'une part, à définir des objectifs thérapeutiques plus exigeants et, d'autre part, au dépistage de l'IMS.

Dans ce dossier, vous trouverez également une excellente synthèse sur le choix difficile de la modalité optimale de revascularisation myocardique dans la population diabétique – qui a fait l'objet de recommandations récentes – et sur les réponses attendues des essais en cours, en particulier avec les stents actifs de dernière génération et avec la revascularisation chirurgicale par deux greffons mammaires internes dans cette population.

Plus que jamais, l'heure est à une médecine individualisée résultant désormais de preuves issues de grandes études et impliquant des objectifs thérapeutiques cibles définis de façon consensuelle par la collaboration étroite entre cardiologues et diabétologues, et expliqués au patient (qui doit comprendre la justification des traitements multiples recommandés).

Bonne lecture ! Et n'oublions pas que le diabète est une maladie, pas seulement un facteur de risque, et qu'il nécessite un accompagnement au long cours du patient.

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

LE DOSSIER

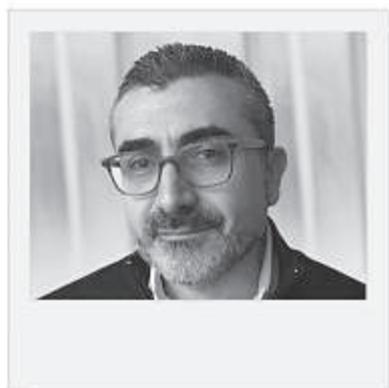
Coronaropathie du diabétique

Quels objectifs glycémiques chez les diabétiques coronariens ?

RÉSUMÉ : À l'heure de l'individualisation de la prise en charge des patients diabétiques, l'existence d'une coronaropathie impose d'adapter la valeur cible d'HbA1c. En l'absence d'étude spécifique, le seuil traditionnel de 7 % est le plus souvent recommandé en cas d'atteinte coronarienne non évoluée, alors que ce seuil est relevé à 8 % en cas d'atteinte coronarienne évoluée.

Dans tous les cas, il faudra veiller à minimiser le risque d'hypoglycémie sévère chez ces patients.

Enfin, on n'oubliera pas qu'en matière de prévention cardiovasculaire chez les diabétiques à haut risque, il est essentiel de prendre en charge de façon optimale l'ensemble des facteurs de risque, au-delà du seul équilibre glycémique.



→ **P. DARMON**

Pôle Endocrinologie, Nutrition, Diabète et Obésité, Hôpital de la Conception, MARSEILLE.
INRA, UMR 1260; Inserm, UMR 1062; Nutrition, Obésité et Risque Thrombotique; Aix-Marseille Université, Faculté de Médecine, MARSEILLE.

La prise en charge du diabète répond aujourd'hui à l'exigence d'une approche individualisée permettant de définir, pour chaque patient, des objectifs glycémiques personnalisés ainsi que les moyens thérapeutiques les plus adaptés pour parvenir à ces objectifs, dans le cadre d'une décision partagée intégrant différents paramètres (cliniques, biologiques, socioculturels et environnementaux).

Dans le cadre de cette approche individualisée, se pose la question de la prise en charge des diabétiques à très haut risque que sont les patients coronariens. L'objet de cette revue est de s'interroger sur les **objectifs glycémiques** pouvant être envisagés au regard des connaissances actuelles (sans entrer, compte tenu de l'espace imparti, dans le débat de la sécurité cardiovasculaire des différents antidiabétiques et de leur éventuel impact spécifique sur le pronostic) chez ces patients.

Contrôle glycémique et risque cardiovasculaire

Le diabète est associé de façon indélépendante à un risque de complications

cardiovasculaires au moins multiplié par deux [1]. Les dernières études épidémiologiques confirment le dogme déjà ancien selon lequel le diabète possède une valeur pronostique similaire à celle d'un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral chez un sujet non diabétique. Elles démontrent que le risque de mortalité chez un patient diabétique coronarien est quasiment multiplié par quatre comparé à celui d'un sujet indemne de ces deux conditions [2].

Il existe aujourd'hui de nombreuses preuves du lien direct entre équilibre glycémique (évalué par l'HbA1c) et risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques [1, 3, 4]. Pour autant, sur la base des grands essais d'intervention menés ces dernières années, le bénéfice d'un contrôle intensif de la glycémie sur la réduction des événements cardiovasculaires reste controversé. En effet, aucune des ces études n'a pu faire la preuve de la supériorité d'un contrôle optimal de la glycémie sur le pronostic cardiovasculaire des diabétiques, qu'il s'agisse de patients présentant un diabète de type 1 (DCCT), un diabète de type 2

LE DOSSIER

Coronaropathie du diabétique

de découverte récente (UKPDS) ou un diabète de type 2 plus ancien avec de multiples facteurs de risque et/ou des antécédents cardiovasculaires (ACCORD, ADVANCE, VADT). Seule une méta-analyse incluant les quatre grands essais d'intervention menés dans le diabète de type 2 a permis de montrer qu'une stratégie de contrôle intensif de la glycémie s'accompagnait d'une réduction significative de l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs, et surtout des infarctus du myocarde, mais n'avait pas d'effet sur la mortalité [5].

Mettant en parallèle ces résultats décevants avec l'excès de mortalité totale et cardiovasculaire retrouvé dans le groupe "contrôle glycémique intensif" de l'étude ACCORD – en particulier parmi les sujets dont l'HbA1c était restée élevée malgré l'empilement des traitements antidiabétiques [6] – certains en sont venus à discuter de l'intérêt d'une intensification du contrôle glycémique chez les patients diabétiques, oubliant au passage, avec plus ou moins de mauvaise foi, l'accumulation de preuves concernant le bénéfice d'un contrôle glycémique optimal sur le risque de complications microvasculaires.

Fort heureusement, et en dépit des résultats discordants de l'étude ADVANCE-ON [7], le suivi observationnel à long terme des cohortes de patients inclus dans ces essais d'observation a permis de démontrer, dans le diabète de type 1 (DCCT/EDIC) [8] comme dans le diabète de type 2 (suivi post-UKPDS [9], suivi post-VADT [10]), qu'il existe bien un bénéfice de l'amélioration du contrôle glycémique sur l'incidence des complications cardiovasculaires – voire de la mortalité dans certaines études [9, 11] – mais que ce bénéfice n'apparaît qu'après un temps de suivi suffisamment long, à la différence de ce que l'on peut observer pour les complications microvasculaires.

Individualisation des objectifs glycémiques : quelle cible d'HbA1c chez les coronariens ?

La surmortalité cardiovasculaire observée dans le groupe "contrôle glycémique intensif" de l'étude ACCORD – dont les causes restent à ce jour inexplicables, mais dont on sait désormais qu'elle n'est en rien liée à l'incidence accrue des hypoglycémies sévères [12] – dans une population de patients âgés de plus de 60 ans, présentant un diabète ancien et un risque cardiovasculaire très élevé (en prévention secondaire pour un tiers d'entre eux), a conduit les cliniciens à revoir le dogme de *lower is better* pour tous les patients en matière d'HbA1c. Elle a par ailleurs ouvert la voie au concept de prise en charge personnalisée sur lequel s'appuient toutes les recommandations internationales aujourd'hui [13, 14].

La diabétologie est désormais entrée dans l'ère de l'individualisation de la prise en charge, en termes de valeur cible d'HbA1c mais aussi de moyens thérapeutiques pour y parvenir, en se gardant d'une intensification médicamenteuse à marche forcée et en tenant compte notamment du risque d'hypoglycémie sévère, dont on connaît les conséquences cliniques avérées (neurologiques, accidentologiques) ou supposées (cardiovasculaires), ainsi que l'impact délétère sur la qualité de vie et l'observance des patients.

De très nombreux paramètres doivent par conséquent être pris en considération lors de la définition des objectifs glycémiques à atteindre pour un individu donné : âge, espérance de vie, ancienneté du diabète, complications et comorbidités (surtout cardiovasculaires et rénales), poids, risque d'hypoglycémie et d'autres effets indésirables médicamenteux, observance, motivation... Le patient diabétique doit être considéré dans sa globalité, et dans son environnement familial et social. La valeur cible d'HbA1c varie

donc en fonction du profil des patients et peut évoluer au cours du temps.

En dépit de divergences sur la stratégie médicamenteuse à adopter, les sociétés savantes s'accordent généralement pour recommander une cible d'HbA1c $\leq 7\%$ pour la plupart des diabétiques de type 2, la cible pouvant être abaissée à 6,5 % (sans hypoglycémie) pour les patients ayant une longue espérance de vie et dont le diabète vient d'être diagnostiqué. Viser un seuil de 7 % d'HbA1c correspond à obtenir des glycémies capillaires préprandiales situées entre 80 et 130 mg/dL et des glycémies postprandiales < 180 mg/dL [15]. *A contrario*, des objectifs d'HbA1c moins stricts ($< 8\%$) peuvent être appropriés pour les sujets âgés et/ou fragiles, ceux présentant une espérance de vie limitée, un diabète ancien, des antécédents d'hypoglycémie sévère, des complications micro- ou macrovasculaires avancées ou des comorbidités majeures, ou pour ceux chez qui une valeur cible à 7 % s'avère difficile à atteindre malgré une prise en charge adaptée [13, 14].

1. En cas d'insuffisance coronarienne stable

Il n'existe pas, à ce jour, d'études d'intervention menées spécifiquement dans la population des diabétiques insuffisants coronariens stables permettant de définir avec précision l'objectif glycémique à atteindre chez ces patients. On ne peut donc qu'extrapoler à partir des données des grands essais évoqués plus haut.

Une analyse secondaire de la méta-analyse de Turnbull – incluant les études UKPDS, ACCORD, ADVANCE et VADT – suggère en outre que seul le sous-groupe de patients indemnes d'antécédents cardiovasculaires avant la randomisation bénéficie de façon significative d'une stratégie thérapeutique glycémique intensive en termes de réduction du risque d'événements cardiovasculaires majeurs [5].

Bipreterax 10/2,5

PÉRINDOPRIL Arginine 10 mg + INDAPAMIDE 2,5 mg

HTA essentielle, en substitution, chez les patients déjà contrôlés par périndopril et indapamide pris simultanément à la même posologie
Avant de débiter un traitement antihypertenseur, la mise en place de mesures hygiéno-diététiques est recommandée

Perfusion

Pour gagner dans
L'HYPERTENSION

Pression artérielle



Pour une information complète sur Bipreterax 10/2,5 mg consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur :

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>



LE DOSSIER

Coronaropathie du diabétique

Les recommandations internationales préconisent ainsi d'adapter la valeur cible d'HbA1c chez les sujets en prévention secondaire [14, 15, 16]. Les experts de l'*American Diabetes Association* recommandent de fixer ce seuil à 8 % chez les patients porteurs de complications macrovasculaires avancées [16]. En France, les recommandations de la Haute Autorité de Santé vont plus loin dans le détail, en proposant de distinguer les patients ayant un antécédent de complication macrovasculaire considérée comme évoluée, pour lesquels un objectif d'HbA1c $\leq 8\%$ est recommandé, et ceux ayant un antécédent de complication macrovasculaire considérée comme non évoluée, pour lesquels un objectif d'HbA1c $\leq 7\%$ est recommandé (sur la base d'un avis d'experts) [13].

Les antécédents de complication macrovasculaire pouvant être considérée comme évoluée sont :

- infarctus du myocarde avec insuffisance cardiaque connue ;
- atteinte coronaire sévère connue (tronc commun ou atteinte tritrunculaire, ou atteinte de l'interventriculaire antérieure [IVA] proximale) ;
- atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques) ;
- artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique ;
- accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois) [13] (*tableau I*).

2. En cas de syndrome coronarien aigu

La prise en charge du patient hyperglycémique/diabétique au cours et au décours immédiat d'un syndrome coronarien aigu a fait l'objet, en 2012, d'un consensus de la Société Francophone du Diabète et de la Société Française de Cardiologie [17].

En **unité de soins intensifs de cardiologie**, une insulinothérapie continue par voie intraveineuse sera instaurée chez tous les patients présentant une

Profil du patient		HbA1c cible
Patients avec antécédents cardiovasculaires	Patients avec antécédents de complication macrovasculaire considérée comme non évoluée	$\leq 7\%$
	Patients avec antécédents de complication macrovasculaire considérée comme évoluée : <ul style="list-style-type: none"> ● Infarctus du myocarde avec insuffisance cardiaque ● Atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritrunculaire ou atteinte de l'IVA proximale) ● Atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques) ● Artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique ● Accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois) 	$\leq 8\%$

TABLEAU I : Objectifs glycémiques selon le profil du patient (recommandations HAS 2013 [13]).

glycémie à l'admission ≥ 180 mg/dL et chez les patients diabétiques connus présentant une glycémie préprandiale ≥ 140 mg/dL, avec surveillance des glycémies capillaires toutes les 2 heures. Chez un diabétique connu, traité antérieurement par insuline, présentant une glycémie à l'admission < 180 mg/dL et/ou une glycémie préprandiale < 140 mg/dL, il sera possible de poursuivre le protocole d'insulinothérapie habituel du patient durant le séjour en unité de soins intensifs, avec surveillance des glycémies capillaires avant chaque repas, 2 heures après chaque repas et le soir au coucher. Un objectif glycémique compris entre 140 et 180 mg/dL est recommandé pour la majorité des patients plutôt qu'un objectif plus strict entre 110 et 140 mg/dL.

En **hospitalisation cardiologique après les soins intensifs**, il n'est pas obligatoire de maintenir l'insulinothérapie chez tous les patients et les autres traitements antidiabétiques peuvent être utilisés en respectant les contre-indications. La metformine n'est pas contre-indiquée après un syndrome coronarien aigu en l'absence d'insuffisance rénale sévère (à

demi-dose en cas d'insuffisance rénale modérée). Les sulfamides hypoglycémisants peuvent être prescrits, mais il est préférable d'éviter ceux de première génération ainsi que le glibenclamide. Les glinides, l'acarbose, les agonistes du récepteur du GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) et les inhibiteurs de la DPP-4 ne sont pas contre-indiqués.

Prévenir les hypoglycémies sévères : un principe de précaution chez les coronariens

Toutes les recommandations s'accordent pour mettre en garde contre la dangerosité potentielle des hypoglycémies chez les diabétiques coronariens. Le risque hypoglycémique existe chez les patients traités par sulfamides, glinides ou insuline. Les hypoglycémies sévères pourraient précipiter la survenue d'un infarctus du myocarde ou d'un accident vasculaire cérébral, bien que le niveau de preuve soutenant cette assertion soit limité. L'hypothèse d'un lien causal entre hypoglycémie et événement cardiovasculaire est étayée par

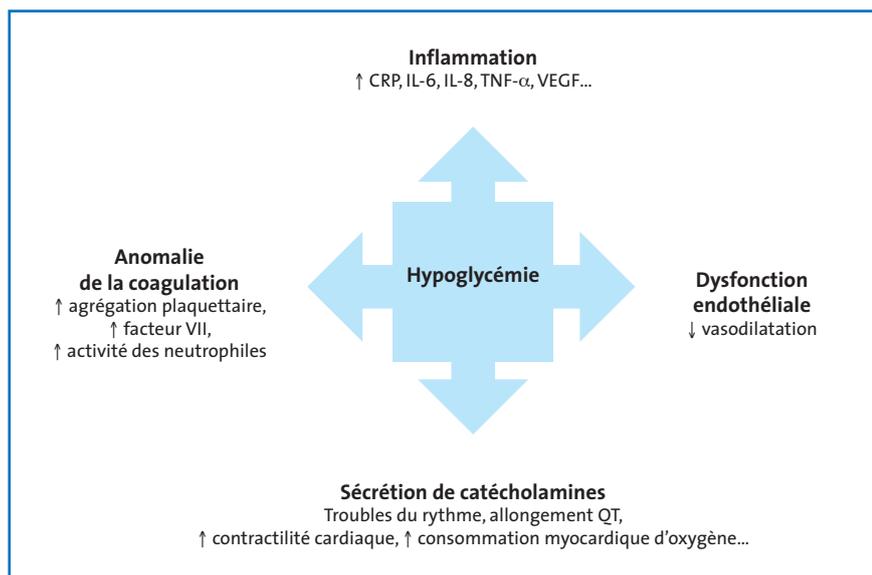


Fig. 1 : Hypoglycémie et risque cardiovasculaire : mécanismes potentiels (d'après [18]). CRP : protéine C réactive ; IL-6 : interleukine-6 ; IL-8 : interleukine-8 ; TNF- α : Tumor necrosis factor- α ; VEGF : Vascular endothelial growth factor.

des données expérimentales révélant qu'au-delà de ses effets arythmogènes avérés (allongement du QT, bradycardie sinusale, tachycardie ventriculaire, tachycardie supraventriculaire), l'hypoglycémie induirait différentes modifications physiologiques (élévation de la pression artérielle, stress oxydatif, dysfonction endothéliale, augmentation de facteurs pro-inflammatoires et prothrombotiques, activation plaquettaire) susceptibles de contribuer à l'aggravation de l'athérosclérose [18] (**fig. 1**).

La grande majorité des études d'observation et d'intervention retrouvent une association significative entre hypoglycémies sévères et mortalité totale ou cardiovasculaire. Pour autant, il n'existe pas actuellement de preuve formelle de la causalité de ce lien statistique. Cette association pourrait être simplement le marqueur d'une plus grande "vulnérabilité" liée à la présence de pathologies sous-jacentes (insuffisance rénale chronique, insuffisance hépatique, dénutrition...). À ce jour, le débat n'est pas encore totalement tranché [19].

Conclusion

À l'heure de l'individualisation des objectifs glycémiques chez les patients diabétiques, l'existence d'une coronaropathie doit amener à adapter la valeur cible d'HbA1c : en l'absence d'étude menée spécifiquement dans cette population, l'objectif traditionnel de 7 % peut sans doute être recommandé en cas d'atteinte coronarienne non évoluée, alors que celui-ci pourra être relevé à 8 % en cas d'atteinte évoluée. Dans tous les cas, et même si la preuve d'un lien causal entre hypoglycémies et événements cardiovasculaires n'est pas formellement établie, il faudra veiller à minimiser le risque d'hypoglycémie – notamment d'hypoglycémie sévère – chez les patients diabétiques coronariens.

Enfin, on n'oubliera pas qu'en matière de prévention cardiovasculaire, au-delà de l'équilibre glycémique, il est essentiel de prendre en charge de façon optimale l'ensemble des facteurs de risque, comme l'a démontré l'étude STENO-2 dans une population de diabétiques de type 2 à haut risque [20].

Bibliographie

1. SARWAR N, GAO P, SESHASAI SR *et al.* Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*, 2010;375:2215-2222.
2. DI ANGELANTONIO E, KAPTOGE S, WORMSER D *et al.* Emerging Risk Factors Collaboration. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *JAMA*, 2015;314:52-60.
3. ELLEY CR, KENEALY T, ROBINSON E *et al.* Glycated haemoglobin and cardiovascular outcomes in people with type 2 diabetes: a large prospective cohort study. *Diabet Med*, 2008;25:1295-1301.
4. EEC-OLOFSSON K, CEDERHOLM J, NILSSON PM *et al.* New aspects of HbA1c as a risk factor for cardiovascular diseases in type 2 diabetes: an observational study from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *J Intern Med*, 2010;268:471-482.
5. TURNBULL FM, ABRAIRA C, ANDERSON RJ *et al.* Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2009;52:2288-2298.
6. GERSTEIN HC, MILLER ME, BYINGTON RP *et al.* Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008;358:2545-2559.
7. NATHAN DM, BAYLESS M, CLEARY P *et al.* Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 years: advances and contributions. *Diabetes*, 2013;62:3976-3986.
8. HOLMAN RR, PAUL SK, BETHEL MA *et al.* 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008;359:1577-1589.
9. HAYWARD RA, REAVEN PD, WITTALA WL *et al.* Follow-up of glycaemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2015;372:2197-2206.
10. ZOUNGAS S, CHALMERS J, NEAL B *et al.* Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2014;371:1392-1406.
11. Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group, ORCHARD TJ, NATHAN DM, ZINMAN B *et al.* Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA*, 2015;313:45-53.
12. BONDS DE, MILLER ME, BERGENSTAL RM *et al.* The association between symptomatic severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ*, 2010;340:b4909.
13. Haute Autorité de Santé. Recommandation de bonne pratique. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète

LE DOSSIER

Coronaropathie du diabétique

de type 2. Janvier 2013. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1022476/fr/strategie-medicamenteuse-du-controle-glycemique-du-diabete-de-type-2

14. INZUCCHI SE, BERGENSTAL RM, BUSE JB *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 2015;38:140-149.

15. American Diabetes Association. Glycemic Targets. Sec. 6. In Standards of Medical Care in Diabetes - 2015. *Diabetes Care*, 2015;38(Suppl. 1):S33-S40.

16. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed

in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*, 2013;34:3035-3087.

17. VERGÈS B, AVIGNON A, BONNET F *et al.* Diabetes and Cardiovascular Disease study group of the Société francophone du diabète (SFD) in collaboration with the Société française de cardiologie (SFC). Consensus statement on the care of the hyperglycaemic/diabetic patient during and in the immediate follow-up of acute coronary syndrome. *Diabetes Metab*, 2012;38:113-127.

18. DESOUZA CV, BOLLI GB, FONSECA V. Hypoglycemia, diabetes and cardiovascular events. *Diabetes Care*, 2010;33:1389-1394.

19. FRIER BM, SCHERNTHANER G, HELLER SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care*, 2011;34 Suppl 2:S132-S137.

20. GAEDA P, LUND-ANDERSEN H, PARVING HH *et al.* Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008;358:580-591.

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

réalités

CARDIOLOGIQUES

Bulletin d'abonnement

oui, je m'abonne à *Réalités Cardiologiques*

Médecin: 1 an: 60 € 2 ans: 95 €

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

Étranger: 1 an: 80 € 2 ans: 120 €
(DOM-TOM compris)

Bulletin à retourner à: Performances Médicales
91, avenue de la République - 75011 Paris
Déductible des frais professionnels

■ Règlement

Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

Par carte bancaire n°
(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration: Cryptogramme:

Signature:

LE DOSSIER

Coronaropathie du diabétique

Faut-il encore dépister la maladie coronaire chez les diabétiques asymptomatiques et comment ?

RÉSUMÉ : Malgré la nette amélioration du pronostic cardiovasculaire des diabétiques liée au contrôle plus strict des facteurs de risque, l'ischémie myocardique silencieuse (IMS) demeure associée à une plus forte incidence d'événements cardiovasculaires. La prévalence de l'IMS a toutefois fortement diminué.

Le dépistage de cette complication du diabète ne doit pas être systématique mais réservé aux patients à très haut risque. La détermination du score de calcifications coronaires (CAC) par tomодensitométrie contribue à l'évaluation du risque et ainsi à mieux définir les patients devant bénéficier du dépistage de l'IMS.

La mise en évidence d'une IMS impose au minimum un contrôle plus intensif des facteurs de risque. Elle devrait être suivie de la réalisation d'une coronarographie et éventuellement d'un geste de revascularisation.



→ P. VALENSI

Service d'Endocrinologie-
Diabétologie-Nutrition,
Hôpital Jean Verdier, AP-HP,
CRNH-IdF, CINFO,
Université Paris Nord,
BONDY.

La prévalence et l'incidence de l'infarctus du myocarde silencieux découvert sur l'ECG de repos sont plus élevées chez les diabétiques qu'en population générale, et encore plus élevées si on considère les données échocardiographiques ou d'IRM [1]. La réalisation d'un ECG de repos (par le médecin généraliste ou un cardiologue) est recommandée annuellement. Chez un grand nombre de diabétiques asymptomatiques ayant un ECG standard normal, des explorations complémentaires sont pratiquées à la recherche d'une maladie coronaire silencieuse. La détection de la maladie coronaire semble logique pour prévenir les événements cardiaques, mais la preuve de l'efficacité de cette démarche reste ténue.

Une recommandation française (conjointe SFC/ALFEDIAM) datant de 2004 avait délimité les indications de ce dépistage – qui devait être réservé aux diabétiques à haut risque cardiovasculaire – ainsi que ses modalités [2]. Sa

validité a été confirmée, mais elle doit évoluer à la lumière des études récentes et des prises en charge préventives plus efficaces des diabétiques. La rentabilité et l'efficacité du dépistage doivent être améliorées pour atteindre un moindre nombre d'exams réalisés et dans des indications mieux ciblées, dans le but de parvenir, au sein de cette population plus restreinte de patients explorés, à un pourcentage notablement plus élevé de patients réellement porteurs de sténoses coronaires justifiant une revascularisation.

Prévalence et valeur pronostique de l'IMS

Parmi les diabétiques de type 2 asymptomatiques, sans antécédent cardiovasculaire mais ayant d'autres facteurs de risque (FDR), l'IMS – recherchée essentiellement par la scintigraphie myocardique couplée à l'effort et/ou à un agent pharmacologique – est rencontrée dans 30 à 50 % des cas [3]. Lorsqu'une corona-

LE DOSSIER

Coronaropathie du diabétique

rographie est pratiquée chez les patients avec IMS, elle met en évidence des sténoses coronaires significatives dans 30 à 60 % des cas. Chez les patients sans sténose à la coronarographie, l'IMS est sans doute liée à une dysfonction endothéliale et à des altérations microcirculatoires (réduction de la réserve coronaire) [4].

Des séries plus récentes suggèrent que la prévalence de l'IMS serait moindre chez les patients mieux contrôlés pour leurs FDR, comme l'a rapporté l'étude DIAD en montrant notamment qu'une forte proportion de patients ayant une première scintigraphie anormale ne présentait plus de défauts lors d'une seconde scintigraphie pratiquée 3 ans plus tard [5]. Dans le même sens, nous avons constaté que le pourcentage de scintigraphies anormales est d'autant plus faible que le nombre de FDR (pression artérielle, HbA1c, LDL-cholestérol et triglycérides entre autres) à l'objectif thérapeutique est élevé (**fig. 1**).

Aussi, dans notre dernière série établie de 2009 à 2014, avons-nous examiné 235 patients diabétiques de type 2 à plus

haut risque cardiovasculaire que dans nos études précédentes, en particulier atteints d'une néphropathie ou ayant une atteinte macroangiopathique périphérique ou ≥ 3 FDR associés. La prévalence de l'IMS était nettement plus faible, voisine de 10 % seulement, et des sténoses significatives étaient présentes chez 8 des 18 patients ayant eu une coronarographie, soit dans environ 3 % de la série totale, et ce très probablement en relation avec un meilleur contrôle des FDR.

En termes de pronostic, nous avons montré que la présence d'une IMS, et surtout de sténoses coronaires silencieuses, était prédictive d'un plus mauvais pronostic cardiovasculaire [6], comme cela a été confirmé dans l'étude DIAD [7].

Les germes de la controverse sur le dépistage

Certains arguments sont avancés à l'encontre du dépistage :

– l'incidence des complications cardiovasculaires a nettement baissé chez les diabétiques [8], et ce grâce au meilleur

contrôle des FDR, visant en particulier les cibles glycémique, lipidique et tensionnelle;

– la prévalence des sténoses coronaires significatives est faible parmi les diabétiques bénéficiant du dépistage ;
– la démonstration de l'efficacité du dépistage de l'IMS et de la revascularisation coronaire n'a pas été solidement établie chez les diabétiques asymptomatiques.

Plusieurs arguments peuvent être opposés :
– le risque cardiovasculaire des diabétiques demeure nettement supérieur à celui des non-diabétiques [8] ;

– le contrôle multifactoriel du risque réduit l'incidence des événements cardiovasculaires de 50 %, mais le risque résiduel pourrait être lié, au moins partiellement, à la maladie coronaire silencieuse ;

– le dépistage de l'IMS améliore l'évaluation du risque comparativement à différentes estimations du risque s'appuyant notamment sur l'équation de l'UKPDS ou le SCORE européen (qui n'est pas adapté à la population diabétique) [9]. En effet, la présence d'une IMS ou de sténoses coronaires apporte une valeur prédictive additionnelle à celle du risque *a priori* estimé sur les FDR classiques et sur la présence d'une néphropathie ou d'une artériopathie périphérique [10]. De même, les sténoses conservent leur valeur pronostique péjorative malgré le contrôle plus intensif appliqué en particulier depuis 2000 (**fig. 2**) ;

– dans des études randomisées testant le dépistage de l'IMS *versus* l'absence de dépistage, comme les études DIAD [7], DYNAMIT [11] et Factor-64 [12], il n'a pas été mis en évidence de supériorité du dépistage, mais la proportion des patients avec IMS et sténoses coronaires ayant été revascularisés était faible. Dans une étude portant sur 400 diabétiques de type 2 asymptomatiques à haut risque, les patients avec IMS ont été traités après randomisation seulement par traitement médical (aspirine, statine, IEC et bêta-bloquant) ou par des mesures intensives combinant traitement médical et revascularisation lorsque celle-ci était

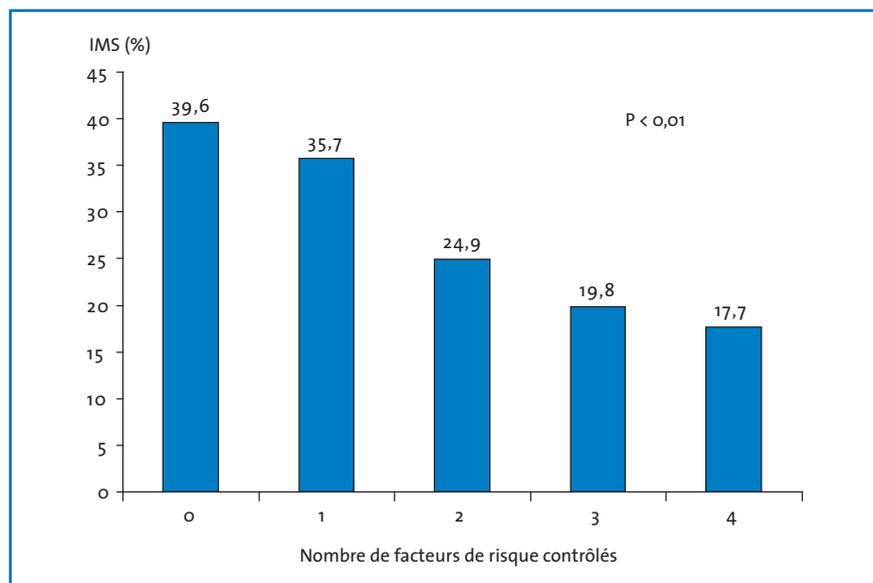


FIG. 1 : La prévalence de l'IMS est plus faible lorsque le nombre de facteurs de risque cardiovasculaire contrôlés est plus élevé. Critères de contrôle : pression artérielle $\leq 140/90$ mmHg, HbA1c $\leq 7,5$ %, LDL-cholestérol $\leq 2,6$ mmol/L, triglycérides $\leq 2,3$ mmol/L (données personnelles présentées au congrès de l'ADA 2015).

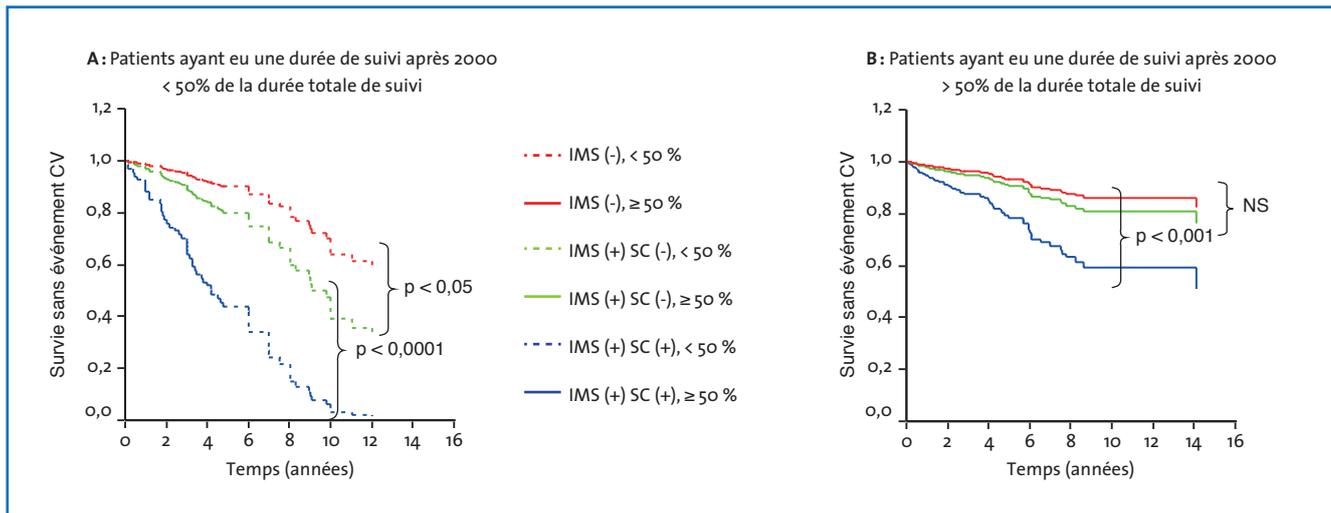


Fig. 2 : Amélioration globale du pronostic cardiovasculaire chez les diabétiques. Les patients avec sténoses coronaires silencieuses conservent un plus mauvais pronostic (d'après [10]). Données de suivi à long terme de notre cohorte de 688 patients ayant bénéficié d'un dépistage de l'IMS. La cohorte a été séparée en deux parties, A et B, selon la durée de suivi depuis 2000. IMS : ischémie myocardique silencieuse ; SC : sténoses coronaires significatives ; NS : non significatif.

indiquée et possible; la progression de l'ischémie à la scintigraphie myocardique et la progression de la maladie coronaire étaient significativement moindres sous traitement intensif [13].

Dans l'étude DADDY, 520 diabétiques de type 2 ont été randomisés dans un groupe avec dépistage et un groupe sans dépistage; le critère principal (décès cardiaques et infarctus non fatals) ne différait pas significativement mais, dans le groupe non dépisté, le nombre de coronarographies et de revascularisations coronaires était plus élevé au cours du suivi et, parmi les patients de plus de 60 ans, la mortalité cardiaque était plus faible dans le groupe ayant eu un dépistage de l'IMS [14]. Il faut donc reconnaître que, pour l'heure, les preuves formelles du bénéfice du dépistage sont ténues.

Comment améliorer l'efficacité du dépistage ?

Le dépistage de la maladie coronaire silencieuse devrait concerner un nombre de diabétiques notablement inférieur au nombre actuellement screené. Les indications devraient être mieux ciblées de

façon à réaliser les examens surtout chez les patients susceptibles de bénéficier d'un geste de revascularisation coronaire.

1. Stratifier d'abord le risque

Le rendement du dépistage devrait être amélioré en le pratiquant chez les patients à plus haut risque cardiovasculaire *a priori*. Les critères français (ALFEDIAM-SFC) [2] ont été élaborés dans ce sens, mais ces critères, quoique validés [15], ne sont pas suffisamment discriminants. Ils doivent être actualisés en réservant le dépistage aux seuls patients à très haut risque. La détermination du score calcique coronaire (CAC) par tomodynamométrie est une méthode non invasive qui permet de quantifier l'importance de la charge calcique des artères coronaires. Le score CAC contribue à affiner l'estimation du risque et la prédiction de l'existence d'une maladie coronaire silencieuse.

2. Place du score de calcifications coronaires

Avec les scanners de dernière génération, la réalisation de l'examen induit une faible irradiation. Le score CAC

doit être interprété selon le sexe, l'âge et l'origine ethnique. Il dépiste surtout les sténoses coronaires. Il faut cependant noter que toutes les sténoses chroniques ne sont pas calcifiées et que les plaques instables ne sont pas ou peu calcifiées, et qu'elles ne sont donc pas dépistées par un scanner sans injection.

Plusieurs études ont rapporté une relation forte entre le CAC et le risque d'accidents cardiovasculaires. La valeur pronostique du CAC a été retrouvée chez les diabétiques de type 2 [16]:

- si le CAC est nul, le risque est très faible dans les 2 à 5 années suivantes;
- un CAC entre 100 et 300 ou 400 unités Agatston (UA) s'associe à un risque intermédiaire;
- si le CAC est > 300 ou 400 UA, le risque d'accidents cardiovasculaires est élevé ou très élevé.

Selon une étude rassemblant les données de cinq séries publiées, il existe une bonne relation entre un score CAC plus élevé et une plus forte prévalence d'IMS détectée à la scintigraphie de stress [17]. L'IMS est ainsi détectée en moyenne chez 1,3 %, 11,3 % et 35,2 % des patients ayant respectivement un

LE DOSSIER

Coronaropathie du diabétique

score < 100, compris entre 101 et 400 et > 400 UA. Dans notre série prospective récente mentionnée plus haut, à très haut risque cardiovasculaire [18], le score était > 100 UA dans 35 % des cas (et même > 400 UA dans 18 % des cas). Il était > 100 UA chez un tiers des patients sans IMS, chez 40 % des patients avec IMS mais sans sténose à la coronarographie et chez 75 % des patients avec IMS et sténoses à la coronarographie.

L'IMS était dépistée chez 14,6 % des patients ayant un CAC > 100 UA et 7,8 % de ceux ayant un CAC < 100. La valeur prédictive négative de 92 % d'un score < 100 UA vis-à-vis de l'IMS mérite d'être soulignée. La valeur prédictive du score pour les sténoses significatives à la coronarographie doit être affinée. À ce jour, mentionnons que, dans une population de diabétiques de type 2 asymptomatiques, une association a été récemment rapportée entre le score et la présence de sténoses au coroscaner : la prévalence des sténoses était de 5 % pour un score nul et > 80 % pour un score > 400 UA [19].

Modalités et circonstances du dépistage de l'IMS

Le dépistage s'appuie sur la réalisation de tests de provocation (épreuve d'effort, scintigraphie myocardique couplée à l'effort et/ou à l'administration de dipyridamole, échocardiographie de stress ou IRM de stress). La sensibilité de la scintigraphie de stress et de l'échocardiographie de stress est supérieure à celle de l'épreuve d'effort. Le couplage à l'effort plutôt qu'à un stress pharmacologique a pour intérêt supplémentaire d'apprécier la réserve chronotrope et la récupération. Puis, la coronarographie est pratiquée en cas de positivité franche du test d'ischémie [2]. Le scanner coronaire avec injection d'un produit de contraste (coroscan) ne nous paraît pas relevant pour le dépistage de la maladie coronaire silencieuse car, seul, il ne permet pas d'affirmer l'ischémie myocardique

et, s'il révèle des lésions, il devra être suivi d'une coronarographie.

Dans la mesure où les patients explorés sont à très haut risque, nous suggérons que le test d'ischémie soit entrepris après contrôle des FDR, selon des objectifs personnalisés et sous traitement optimisé comportant une statine, un bloqueur du système rénine-angiotensine et éventuellement un antiagrégant plaquettaire. En effet, d'une part, ces traitements sont justifiés et susceptibles de négativer une IMS, en particulier chez les patients sans sténose coronaire significative, et, d'autre part, la recherche de l'IMS, même si elle est indiquée, ne doit pas nécessairement être entreprise d'emblée.

Les recommandations actuelles

Selon l'*American Diabetes Association*, le dépistage de la maladie coronaire silencieuse n'est plus justifié, et cela suite aux résultats de l'étude DIAD. Selon l'*American Heart Association*, le dépistage est recommandé chez les diabétiques de type 2 qui souhaitent entreprendre un programme d'exercice physique vigoureux [20]. Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), il faut éviter de dépister systématiquement l'IMS [21].

Les recommandations européennes (ESC, en collaboration avec l'EASD) parues en 2013 confortent l'intérêt du dépistage chez les diabétiques à très haut risque cardiovasculaire [9]. Aucune équation de risque n'est réellement valide ni utile

chez les diabétiques. Les patients ayant un diabète connu depuis plus de 20 ans – surtout ceux avec macroprotéinurie ou insuffisance rénale, ou ayant des atteintes artérielles périphériques ou carotidiennes même infracliniques – répondent en particulier au critère du très haut risque. La démarche complémentaire que nous avons définie dans le cadre de cette position européenne a consisté à compléter l'évaluation du risque en considérant d'autres atteintes d'organes cibles (**tableau 1**). Une hypokinésie ou une akinésie segmentaire à l'échocardiographie, ou un score CAC élevé, témoignent d'une telle atteinte. L'échographie est très largement pratiquée.

La détermination du score CAC permettrait d'affiner l'estimation du risque, en particulier chez les patients à risque *a priori* élevé : patients âgés de plus de 60 ans, ayant un diabète connu depuis plus de 10 ans, des atteintes microangiopathiques (notamment microalbuminurie ou rétinopathie) ou une neuropathie autonome cardiaque. Un score CAC élevé (> 100 et surtout > 400 UA) amènerait alors à considérer le patient comme étant à très haut risque et à réaliser le dépistage de la maladie coronaire silencieuse [9]. D'après nos données, dépister l'IMS seulement chez les patients ayant un score CAC > 100 UA permettrait de réduire de 2/3 la proportion de patients justifiant ce dépistage. Ainsi, la nouvelle stratégie proposée débiterait par la détermination du score CAC. Ce score mérite aussi d'être considéré lorsque le test fonctionnel est en faveur d'une ischémie myocardique modérée, un

- Diabète connu depuis plus de 20 ans.
- Présence d'une macroprotéinurie ou d'une insuffisance rénale.
- Présence d'atteintes artérielles périphériques ou carotidiennes même infracliniques.
- Atteintes d'organes cibles :
 - hypokinésie ou akinésie à l'échocardiographie standard ;
 - CAC élevé, > 100 ou surtout > 400 UA.

TABEAU 1 : Quels sont les critères de très haut risque cardiovasculaire chez les diabétiques sans histoire ni symptôme de maladie coronaire ?

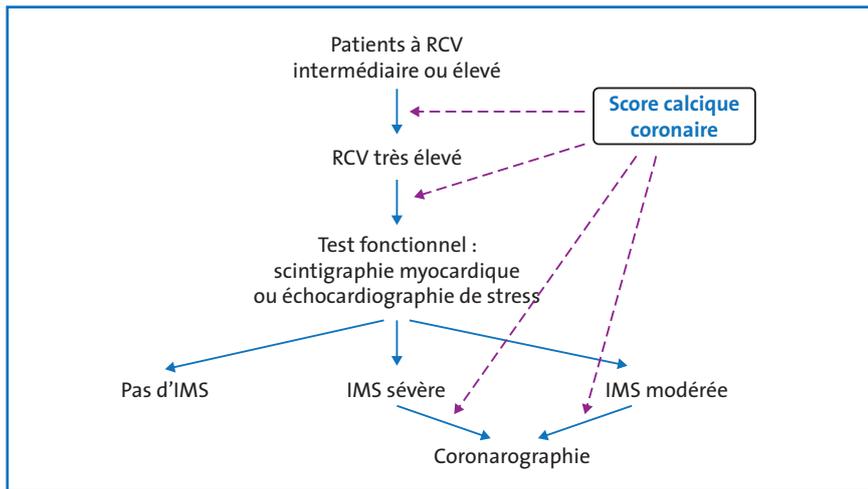


Fig. 3 : Algorithme de dépistage de la maladie coronaire silencieuse chez les diabétiques. RCV : risque cardiovasculaire.

score très élevé confortant alors l'indication d'une coronarographie (fig. 3).

Conclusion

Estimer de façon adéquate le risque cardiovasculaire des diabétiques est pertinent à la fois pour personnaliser les objectifs thérapeutiques et les moyens pharmacologiques pour y parvenir et pour poser une indication mieux ciblée – et sans doute plus efficiente – du dépistage de l'IMS.

Bibliographie

1. VALENSI P, LORGIS L, COTTIN Y. Prevalence, incidence, predictive factors and prognosis of silent myocardial infarction: a review of the literature. *Arch Cardiovasc Dis*, 2011;104:178-188.
2. PUEL J, VALENSI P, VANZETTO G *et al*. ALFEDIAM; SFC. Identification of myocardial ischemia in the diabetic patient. Joint ALFEDIAM and SFC recommendations. *Diabetes Metab*, 2004;30(3 Pt 3):S3-S18.
3. VALENSI P, COSSON E. It is not yet the time to stop screening diabetic patients for silent myocardial ischaemia. *Diabetes Metab*, 2010;36:91-96.
4. NITENBERG A, VALENSI P, SACHS R *et al*. Impairment of coronary vascular reserve and ACh-induced coronary vasodilation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function. *Diabetes*, 1993;42:1017-1025.
5. WACKERS FJ, CHYUN DA, YOUNG LH *et al*. Resolution of asymptomatic myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes in the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) study. *Diabetes Care*, 2007;30:2892-2898.
6. VALENSI P, PARIES J, BRULPORT-CERISIER V *et al*. Predictive value of silent myocardial ischemia for cardiac events in diabetic patients: influence of age in a French multicenter study. *Diabetes Care*, 2005;28:2722-2727.
7. YOUNG LH, WACKERS FJ, CHYUN DA *et al*. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2009;301:1547-1555.
8. GREGG EW, LI Y, WANG J *et al*. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med*, 2014;370:1514-1523.
9. RYDEN L, GRANT PJ, ANKER SD *et al*. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*, 2013;34:3035-3087.
10. COSSON E, NGUYEN MT, CHANU B *et al*. Cardiovascular risk prediction is improved by adding asymptomatic coronary status to routine risk assessment in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2011;34:2101-2107.
11. LIÈVRE MM, MOULIN P, THIVOLET C *et al*. DYNAMIT investigators. Detection of

silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with diabetes: results of a randomized trial and meta-analysis assessing the effectiveness of systematic screening. *Trials*, 2011;12:23.

12. MUHLESTEIN JB, LAPPE DL, LIMA JA *et al*. Effect of screening for coronary artery disease using CT angiography on mortality and cardiac events in high-risk patients with diabetes: The FACTOR-64 randomized clinical trial. *JAMA*, 2014;312:2234-2243.
13. ZELLWEGER MJ, MARAUN M, OSTERHUES HH *et al*. Progression to overt or silent CAD in asymptomatic patients with diabetes mellitus at high coronary risk: main findings of the prospective multicenter BARDOT trial with a pilot randomized treatment substudy. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2014;7:1001-1010.
14. TURRINI F, SCARLINI S, MANNUCCI C *et al*. Does coronary Atherosclerosis Deserve to be Diagnosed early in Diabetic patients? The DADDY-D trial. Screening diabetic patients for unknown coronary disease. *Eur J Intern Med*, 2015;26:407-413.
15. COSSON E, NGUYEN MT, CHANU B *et al*. The report of male gender and retinopathy status improves the current consensus guidelines for the screening of myocardial ischemia in asymptomatic type 2 diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2013;23:557-565.
16. AGARWAL S, COX AJ, HERRINGTON DM *et al*. Coronary calcium score predicts cardiovascular mortality in diabetes: diabetes heart study. *Diabetes Care*, 2013;36:972-977.
17. HACKER M, BECKER C. The incremental value of coronary artery calcium scores to myocardial single photon emission computer tomography in risk assessment. *J Nucl Cardiol*, 2011;18:700-711.
18. DOCAN M, COSSON E, EDER V *et al*. Score calcique coronaire élevé: un outil décisionnel pour le dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse du diabétique? *Diabetes Metab*, 2016; supplément (abstract).
19. PARK GM, LEE SW, CHO YR *et al*. Coronary computed tomographic angiographic findings in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 2014;113:765-771.
20. MARWICK TH, HORDERN MD, MILLER T *et al*. Exercise training for type 2 diabetes mellitus: impact on cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2009;119:3244-3262.
21. Haute autorité de Santé (HAS). Guide parcours de soins maladie coronarienne. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/guide_mcs_web_2014-09-09_21-25-19_719.pdf.

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

LE DOSSIER

Coronaropathie du diabétique

Revascularisation coronaire chez le diabétique

RÉSUMÉ : Les patients diabétiques représentent une population à haut risque cardiovasculaire et constituent à peu près un quart des patients ayant une indication de revascularisation myocardique.

Chez le patient présentant une atteinte coronaire multitronculaire, la revascularisation chirurgicale est supérieure à la revascularisation par angioplastie coronaire, essentiellement du fait d'un excès de revascularisations au cours du suivi après une intervention percutanée. Il existe cependant une tendance à un excès d'AVC (accident vasculaire cérébral) après une chirurgie de pontage coronaire.

Les études randomisées en cours permettront d'apporter des réponses concernant les avancées techniques les plus récentes, à savoir les stents actifs de dernière génération et la revascularisation chirurgicale "tout artériel".



→ Ph. DEGRELL, J. ADJEDJ,
O. VARENNE.
Service de Cardiologie,
Hôpital Cochin, PARIS.

Les patients diabétiques représentent à peu près un quart des patients ayant une indication de revascularisation myocardique. Ils constituent une population à haut risque cardiovasculaire, avec une progression particulièrement rapide et diffuse de la maladie athéroscléreuse. C'est une des raisons pour lesquelles les échecs de revascularisation myocardique – notamment les occlusions de pontages aorto-coronaires par greffons veineux et les resténoses intrastent coronaires – sont plus fréquents dans cette population. Le choix de la modalité de revascularisation myocardique optimale chez les patients diabétiques est donc particulièrement difficile. Il a fait l'objet de recommandations récentes que nous détaillerons plus loin [1, 2].

Cardiopathie ischémique stable et instable

La seule étude de grande taille à avoir comparé le traitement médical optimal de la cardiopathie ischémique – seul ou combiné avec la revascularisation

myocardique – dans une population de patients diabétiques de type 2 est l'étude BARI-2D publiée en 2009 [3]. Cette étude multicentrique randomisée a inclus 2 386 patients, stratifiés selon la méthode de revascularisation optimale choisie par le médecin référent (angioplastie coronaire ou pontage aorto-coronaire). Le critère de jugement principal était le décès toutes causes à 5 ans avec, en plus, un critère de jugement secondaire composite (décès, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral). À 5 ans, il n'y avait pas de différence significative entre le groupe revascularisation myocardique et le groupe traitement médical seul, à la fois pour le critère de jugement principal (11,7 % vs 12,2 % ; $p = 0,97$) (fig. 1) et pour le critère composite (22,8 % vs 24,1 % ; $p = 0,70$).

Dans la strate des patients revascularisés chirurgicalement, il y avait moins d'événements du critère composite comparé au traitement médical seul (22,4 % vs 30,5 % ; $p = 0,01$), ce qui s'explique essentiellement par une moindre survenue d'infarctus du myocarde, sans différence de mortalité. Il n'y avait aucune

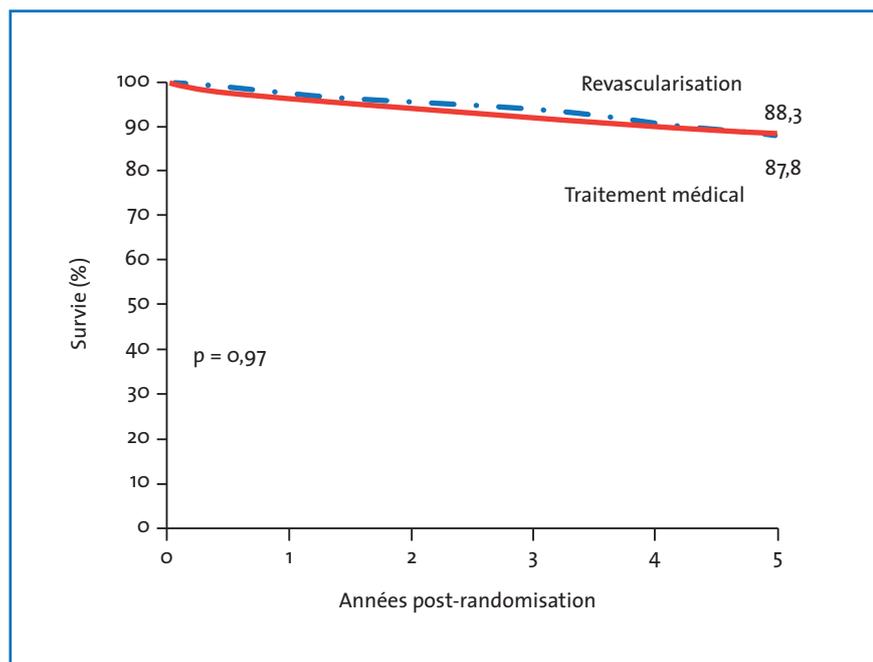


Fig. 1 : Courbe de Kaplan-Meier comparant le traitement médical à la revascularisation myocardique dans l'étude BARI-2D [3].

différence dans la strate des patients revascularisés par voie percutanée, ni sur le critère primaire, ni sur le critère composite. Cela peut s'expliquer par une atteinte coronaire plus sévère (atteintes coronaires tritronculaires et occlusions coronaires chroniques) dans le groupe traité chirurgicalement. À noter que le protocole initial prévoyait d'inclure 2 800 patients, objectif non atteint en raison d'un faible taux d'inclusion.

Par ailleurs, les critères d'exclusion comprenaient les patients présentant une atteinte du tronc commun, ceux nécessitant une revascularisation urgente, ceux ayant une créatininémie supérieure à 177 $\mu\text{mol/L}$ ou une hémoglobine glyquée au-delà de 13 %, ceux atteints d'une insuffisance cardiaque de classe III ou IV, avec une dysfonction hépatique ou ayant été revascularisés dans les 12 mois précédents. Dans le groupe de patients traités médicalement, un peu moins de la moitié (42,1 %) a nécessité une revascularisation au cours du suivi. Concernant les techniques de revascularisation, 94,2 %

des patients du groupe chirurgical ont été traités par un pontage artériel mammaire interne alors que, dans le groupe interventionnel, seulement 34,7 % ont été traités par un stent actif de première génération et 9,3 % ont été dilatés par une angioplastie au ballon seul.

Dans le contexte de la cardiopathie ischémique instable, le bénéfice d'une revascularisation urgente comparée à un traitement conservateur a largement été démontré avec même, pour certains auteurs, un bénéfice plus important dans le sous-groupe des patients diabétiques. Ces derniers présentent une mortalité précoce accrue, comparativement aux patients non diabétiques, lors d'un syndrome coronaire aigu. Ainsi, concernant le syndrome coronaire aigu sans élévation du segment ST, l'étude TACTICS-TIMI 18 – qui comparait une stratégie invasive précoce à une stratégie conservatrice sous anti-Gp-IIb/IIIa – a montré que la sous-population de patients diabétiques était celle qui bénéficiait le plus d'une stratégie invasive précoce [4].

Parallèlement, on retrouve, chez les patients diabétiques souffrant d'un syndrome coronaire aigu avec élévation du segment ST, une mortalité à 30 jours divisée par deux en faveur de l'angioplastie primaire comparée à la fibrinolyse intraveineuse (OR = 0,49 ; IC 95 % : 0,31-0,79 ; $p = 0,004$) dans une large méta-analyse regroupant 19 études randomisées [5]. À noter que, malgré des délais de revascularisation plus longs, les patients diabétiques tirent un bénéfice encore plus important de l'angioplastie primaire, comparés aux patients non diabétiques, avec 17 vs 48 patients à traiter pour sauver une vie.

Revascularisation percutanée vs chirurgicale

La seule étude randomisée de grande ampleur, spécifique, comparant l'angioplastie coronaire au pontage aorto-coronaire chez des patients diabétiques présentant une atteinte coronaire multitrunculaire sans atteinte du tronc commun gauche est l'étude FREEDOM, publiée en 2012 [6]. 1 900 sujets ayant un score SYNTAX moyen à 26 ont été randomisés pour être revascularisés soit par des stents actifs de première génération, soit par des pontages, de préférence artériels. Cependant, ils ne représentent que 6 % des patients screenés et constituent donc une population très sélectionnée, dont les résultats sont difficiles à extrapoler à l'ensemble de la population diabétique. À 5 ans, la survenue du critère composite (décès toutes causes, infarctus du myocarde [IDM] non fatal, AVC non fatal) était plus fréquente dans le groupe traité par angioplastie coronaire (26,6 % vs 18,7 % ; $p = 0,005$) (fig. 2) essentiellement du fait d'un excès d'infarctus du myocarde au cours du suivi (13,9 % vs 6,0 % ; $p < 0,001$) en cas d'angioplastie. Il faut également noter que la mortalité était moins élevée en cas de revascularisation chirurgicale. En revanche, les patients du groupe traité chirurgicale-

LE DOSSIER

Coronaropathie du diabétique

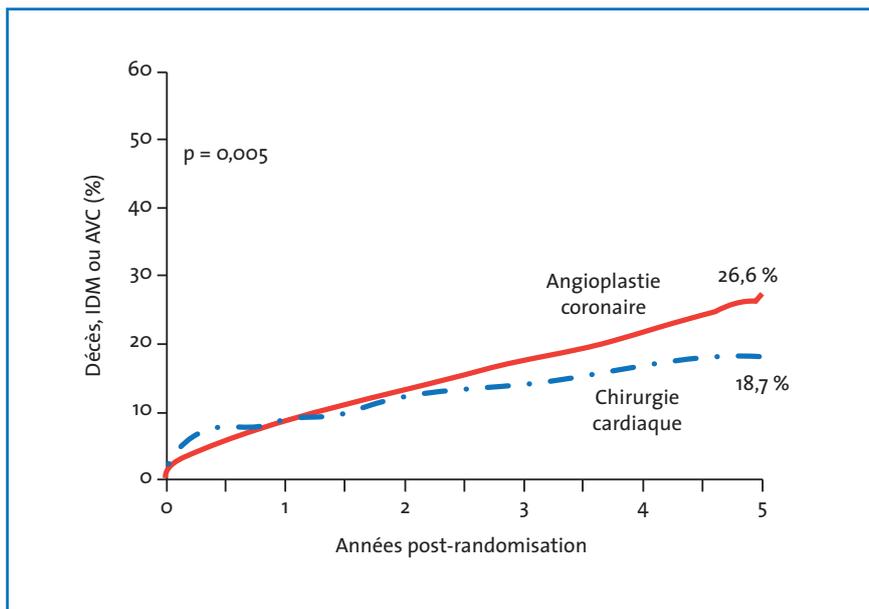


Fig. 2 : Incidence du critère composite (décès, IDM, AVC) entre l'angioplastie coronaire et la chirurgie cardiaque dans l'étude FREEDOM [6].

ment ont présenté significativement plus d'AVC (5,2 % vs 2,4 % ; p = 0,03).

Le sous-groupe de patients diabétiques dans l'étude SYNTAX – comparant la chirurgie à l'angioplastie coronaire avec des stents actifs de première génération (TAXUS, paclitaxel) chez des patients ayant une atteinte coronaire multitrunculaire ou du tronc commun gauche – comprenait 452 sujets. À 5 ans, il n'y avait pas de différence significative concernant le critère composite (décès, IDM ou AVC) entre le groupe angioplastie et le groupe chirurgie (23,9 % vs 19,1 % ; p = 0,26), mais on notait plus de revascularisations au cours du suivi dans le groupe traité par angioplastie coronaire (35,3 % vs 14,6 % ; p < 0,001). En prenant en compte le score SYNTAX, seuls les patients ayant un score SYNTAX > 32 présentaient moins d'événements du critère composite s'ils étaient revascularisés par voie chirurgicale (16,0 % vs 31,0 % ; p = 0,034). Les patients ayant un score SYNTAX compris entre 23 et 32 (21,5 % vs 22,2 % ; p = 0,89) et ceux ayant un score < 23 (20,1 % vs 19,4 % ; p = 0,79) avaient

un nombre comparable d'événements à 5 ans dans les deux groupes (**fig. 3**) [7].

L'étude CARDia était le premier essai randomisé comparant la chirurgie à l'angioplastie coronaire avec des stents

nus ou actifs de première génération chez des patients diabétiques porteurs d'une atteinte coronaire multitrunculaire symptomatique. Cet essai de non-infériorité, comprenant 510 patients, n'a pas pu montrer que l'angioplastie coronaire était non inférieure à la chirurgie de pontage concernant le critère principal composite (décès, IDM ou AVC) à 1 an de suivi (13,0 % vs 10,5 % ; p = 0,39 non-infériorité) [8].

Enfin, une méta-analyse – comprenant les essais randomisés précités et totalisant 3 052 patients – comparait la revascularisation chirurgicale par pontages artériels à l'angioplastie coronaire par stents actifs, essentiellement de première génération. À 4 ans, le critère de jugement principal composite (décès, IDM ou AVC) était en faveur de la chirurgie (16,8 % vs 22,5 % ; RR = 1,34 ; IC 95 % : 1,16-1,54 ; p < 0,0001), avec moins de décès (9,7 % vs 14 % ; RR = 1,51 ; IC 95 % : 1,09-2,10 ; p = 0,01) mais plus d'AVC (2,3 % vs 3,8 % ; RR = 0,59 ; IC 95 % : 0,39-0,90 ; p = 0,01) dans le groupe traité chirurgicalement. À l'inverse, on notait plus de revascularisations au cours du suivi dans le groupe traité par angioplas-

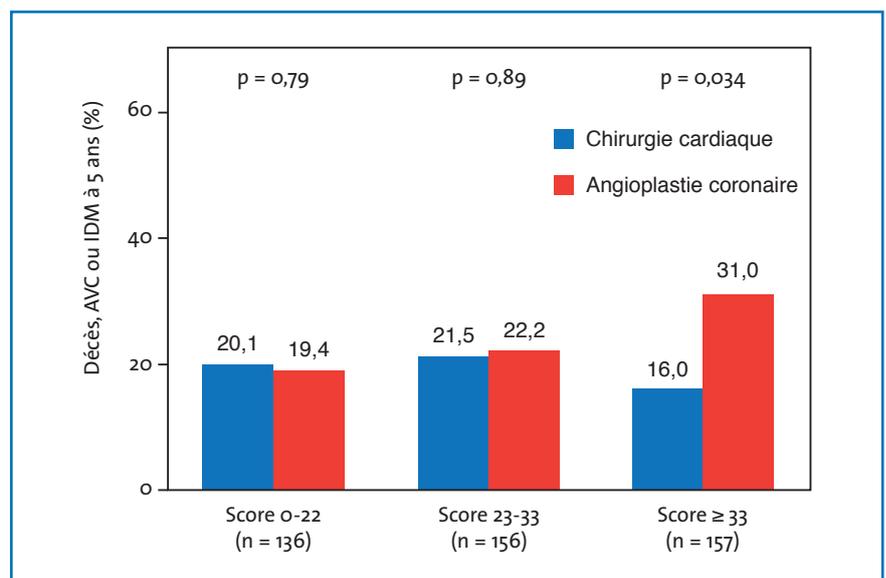


Fig. 3 : Incidents du critère composite (décès, IDM, AVC) entre l'angioplastie coronaire et la chirurgie cardiaque dans l'étude SYNTAX [7].

tie coronaire (17,4 % vs 8,0 % ; RR = 1,85 ; IC 95 % : 1,0-3,40 ; p = 0,05). Ces résultats étaient plus prononcés chez les patients ayant un score SYNTAX élevé > 32. À noter que les patients inclus dans les différents essais étaient tous à bas risque chirurgical, avec un euroSCORE moyen < 5 dans tous les essais [9].

Modalités techniques de la revascularisation

Plusieurs études randomisées ont montré une supériorité des stents actifs comparés aux stents nus chez les patients diabétiques concernant les revascularisations ultérieures sur la lésion cible. Ainsi, une méta-analyse comparant les stents actifs de première génération aux stents nus a montré une nette réduction des revascularisations au cours du suivi :
– stents au sirolimus : HR = 0,29 ; IC 95 % : 0,19-0,45 ;
– stents au paclitaxel : HR = 0,38 ; IC 95 % : 0,26-0,56 [10].

Une autre méta-analyse de 22 844 patients-années a montré une réduction de 37-69 % des revascularisations sur le vaisseau cible, selon le type de stent actif, avec une tendance en faveur des stents à everolimus (stents actifs de deuxième génération) [11].

Très récemment, une étude randomisée de non-infériorité a comparé les stents actifs de première génération au paclitaxel aux stents actifs de deuxième génération à l'everolimus chez 1 830 diabétiques. À 1 an, les stents au paclitaxel étaient inférieurs aux stents à l'everolimus et étaient significativement associés à plus d'événements sur le vaisseau cible (RR = 1,89 ; IC 95 % : 1,20-2,99 ; p = 0,38 non-infériorité) [12]. Aucune étude randomisée de grande ampleur n'a comparé pour l'instant les stents actifs de deuxième génération à la chirurgie chez les patients diabétiques.

L'utilisation d'un seul *versus* deux greffons artériels mammaires internes chez

les patients diabétiques n'a pas été évaluée de façon randomisée. Actuellement, la majoration du risque d'infection sternale chez les patients diabétiques en cas d'utilisation des deux artères mammaires internes est controversée. Des études observationnelles suggèrent un bénéfice sur la mortalité à long terme en cas de pontage "tout artériel" par deux greffons mammaires internes, aussi bien chez les patients diabétiques que chez les patients non diabétiques [13]. Ces résultats nécessitent confirmation par un essai randomisé en cours comparant la survie à long terme entre l'utilisation d'un seul ou de deux greffons mammaires internes [14].

Dans le contexte du syndrome coronaire aigu, l'utilisation des nouveaux antiagrégants plaquettaires ciblant le récepteur P2Y12 est recommandée de préférence en l'absence de contre-indication. Ainsi, le ticagrelor a montré son efficacité aussi bien chez les patients diabétiques que non diabétiques [15]. Le prasugrel a même montré un bénéfice plus important chez les patients diabétiques *versus* non diabétiques lorsqu'il est comparé au clopidogrel, sans augmentation significative des saignements majeurs [16].

Conclusion

Les patients diabétiques paient un lourd tribut à la maladie coronaire en termes de mortalité et de récurrences d'événements ischémiques. Chez les patients qui présentent une atteinte coronaire multitrunculaire, la revascularisation myocardique par voie chirurgicale est supérieure à l'angioplastie coronaire. On note surtout un excès de revascularisations au cours du suivi chez les patients traités par des stents coronaires, essentiellement nus et actifs de première génération, dans les études randomisées.

Les stents actifs de deuxième génération, plus récents, sont supérieurs aux stents plus anciens, également dans la

population diabétique, mais ils n'ont pas été évalués de façon randomisée contre le traitement chirurgical. Par ailleurs, il ne faut pas oublier que le traitement médical optimal donne souvent des résultats comparables à la revascularisation myocardique à long terme. Il reste donc beaucoup d'incertitudes concernant le traitement optimal de la cardiopathie ischémique chez les diabétiques et les études en cours devront permettre de répondre à certaines questions dans le futur.

Bibliographie

1. WINDECKER S, KOLH P, ALFONSO F *et al.* 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*, 2014;35:2541-2619.
2. RYDEN L, GRANT PJ, ANKER SD *et al.* ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*, 2013;34:3035-3087.
3. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P *et al.* A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2009;360:2503-2515.
4. CANNON CP, WEINTRAUB WS, DEMOPOULOS LA *et al.* Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med*, 2001;344:1879-1887.
5. TIMMER JR, OTTENVANGER JP, DE BOER MJ *et al.* Primary percutaneous coronary intervention compared with fibrinolysis for myocardial infarction in diabetes mellitus: results from the Primary Coronary Angioplasty vs Thrombolysis-2 trial. *Arch Intern Med*, 2007;167:1353-1359.
6. FARKOUH ME, DOMANSKI M, SLEEPER LA *et al.* Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*, 2012;367:2375-2384.

LE DOSSIER

Coronaropathie du diabétique

7. KAPPETEIN AP, HEAD SJ, MORICE MC *et al.* Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013;43:1006-1013.
8. KAPUR A, HALL RJ, MALIK IS *et al.* Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2010;55:432-440.
9. HAKEEM A, GARG N, BHATTI S *et al.* Effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents compared with bypass surgery in diabetics with multivessel coronary disease: comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized clinical data. *J Am Heart Assoc*, 2013;2:e000354.
10. STETTLER C, ALLEMANN S, WANDEL S *et al.* Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ*, 2008;337:a1331.
11. BANGALORE S, KUMAR S, FUSARO M *et al.* Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22,844 patient years of follow-up from randomised trials. *BMJ*, 2012;345:e5170.
12. KAUL U *et al.* Paclitaxel-Eluting versus Everolimus-Eluting Coronary Stents in Diabetes. *N Engl J Med*, 2015;373:1709-1719.
13. PUSKAS JD, SADIQ A, VASSILIADES TA *et al.* Bilateral internal thoracic artery grafting is associated with significantly improved long-term survival, even among diabetic patients. *Ann Thorac Surg*, 2012;94:710-715;discussion 715-716.
14. TAGGART DP, ALTMAN DG, GRAY AM *et al.* Randomized trial to compare bilateral vs. single internal mammary coronary artery bypass grafting: 1-year results of the Arterial Revascularisation Trial (ART). *Eur Heart J*, 2010;31:2470-2481.
15. JAMES S, ANGIOLILLO DJ, CORNEL JH *et al.* Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*, 2010;31:3006-3016.
16. WIVIOTT SD, BRAUNWALD E, ANGIOLILLO DJ *et al.* Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation*, 2008;118:1626-1636.

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

LE DOSSIER

Coronaropathie du diabétique

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Quels objectifs glycémiques chez les diabétiques coronariens ?

- ⇒ Il existe aujourd'hui des arguments forts pour affirmer qu'un contrôle optimal de la glycémie permet de réduire l'incidence de complications cardiovasculaires chez les patients diabétiques, ce bénéfice n'apparaissant toutefois qu'après un temps de suivi bien plus long que pour les complications microvasculaires.
- ⇒ Pour autant, la valeur cible d'HbA_{1c} à atteindre n'est pas uniforme et varie pour chaque patient en fonction de paramètres cliniques, biologiques, socio-culturels et environnementaux.
- ⇒ Chez les patients diabétiques coronariens, la Haute Autorité de Santé recommande un objectif d'HbA_{1c} à 7 % en cas d'atteinte coronarienne stable, peu évoluée, chez un patient en bon état général et un objectif d'HbA_{1c} à 8 % en cas d'atteinte coronarienne évoluée (et/ou en cas de comorbidités importantes associées).
- ⇒ Dans tous les cas, il faudra veiller à éviter chez ces patients les hypoglycémies, notamment les hypoglycémies sévères, dont le caractère délétère sur le plan cardiovasculaire est suspecté à défaut d'être totalement démontré.

Faut-il encore dépister la maladie coronaire chez les diabétiques asymptomatiques et comment ?

- ⇒ La prévalence de l'IMS chez les diabétiques diminue à la faveur d'une meilleure prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire.
- ⇒ L'IMS demeure associée à un plus mauvais pronostic.
- ⇒ Le CAC offre une bonne valeur prédictive de la présence d'une IMS. Un score élevé devrait conduire au dépistage de l'IMS chez les diabétiques.
- ⇒ Le dépistage de l'IMS dans une population bien ciblée, à très haut risque, devrait alors s'appuyer sur la scintigraphie myocardique ou l'échocardiographie de stress, dont les performances sont supérieures à celles de l'épreuve d'effort simple.

Revascularisation coronaire chez le diabétique

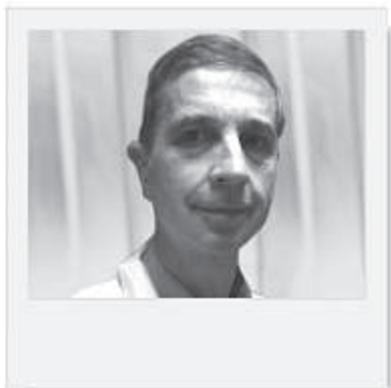
- ⇒ La population des patients diabétiques constitue près d'un quart des patients à revasculariser sur le plan myocardique, avec une progression particulièrement rapide et diffuse de l'athérosclérose.
- ⇒ Chez les patients présentant une atteinte coronaire multitrunculaire, la revascularisation myocardique par pontages coronaires est supérieure à l'angioplastie coronaire en termes d'événements ischémiques ultérieurs.
- ⇒ La revascularisation par angioplastie coronaire se solde essentiellement par un excès de revascularisations au cours du suivi et la revascularisation chirurgicale par un excès d'AVC.
- ⇒ Plusieurs essais randomisés en cours évaluent les stents actifs de dernière génération et la revascularisation chirurgicale par deux greffons mammaires internes dans la population diabétique.

Échographie de l'auricule gauche dans la fibrillation auriculaire

RÉSUMÉ : L'analyse échographique de l'auricule gauche (AG) est particulièrement importante dans la fibrillation auriculaire (FA) en raison du risque thromboembolique associé à la présence d'un thrombus auriculaire gauche.

L'analyse repose principalement sur l'échographie transœsophagienne (ETO), et doit être systématique et minutieuse. Chez les patients en FA, son indication principale est la recherche de thrombus intra-auriculaire gauche avant cardioversion, traitement électrique des arythmies auriculaires, ou en cas de complication thromboembolique. L'ETO est également systématique pour éliminer un thrombus de l'AG, avant les procédures interventionnelles mitrales ou l'occlusion percutanée de l'AG.

L'analyse ETO 2D, et plus récemment 3D, doit comporter une analyse complète de la morphologie de l'auricule dans les différents plans, la recherche de contraste spontané ou de thrombus ainsi qu'une étude de la fonction de l'AG en Doppler pulsé et couleur. Les ETO 2D et 3D jouent également un rôle essentiel pour le guidage du traitement percutané de l'occlusion de l'AG.



→ **E. BROCHET, J.-M. JULIARD, P. AUBRY, A. VAHANIAN**
Service de Cardiologie,
Hôpital Bichat, PARIS.

La fibrillation auriculaire (FA) est le trouble du rythme le plus fréquent dans les pays industrialisés et sa prévalence est en constante augmentation avec le vieillissement de la population (2 % dans la population générale, 9 % actuellement au-delà de 80 ans). Elle est considérée comme responsable d'un quart des AVC ischémiques en France, principalement liés à la constitution de thrombus au sein de l'auricule gauche (AG). L'AG est, en effet, la localisation la plus fréquente de thrombus en présence de FA non valvulaire (jusqu'à 90 % des cas) [1].

L'analyse échographique de l'AG est donc particulièrement importante dans la FA et repose principalement sur l'échographie transœsophagienne (ETO). Chez les patients en FA, son indication principale est la recherche de thrombus intra-auriculaire gauche en cas de complication thromboembolique, ou avant cardioversion ou trai-

tement électrique. L'ETO apporte par ailleurs des éléments prédictifs pour le maintien du rythme sinusal et l'évaluation du risque cardioembolique. De plus, les nouvelles possibilités de traitement percutané d'occlusion de l'AG renforcent encore l'intérêt de l'analyse échographique de l'AG.

**L'auricule gauche :
une anatomie très variable
et complexe**

L'AG est une poche appendue à l'oreillette gauche, s'abouchant en regard de la veine pulmonaire supérieure gauche dont elle est séparée par un éperon (éperon de Wolff). La structure interne de l'auricule est caractérisée par une paroi très fine et une structure trabéculée, avec présence de muscles pectinés (**fig. 1**). L'AG est le plus souvent polylobé, avec au moins deux lobes dans 80 % des cas [2]. Il comporte un orifice d'entrée ou



Une Confiance Fondée sur les Preuves Cliniques¹ et l'Expérience en Vraie Vie

 **Xarelto**[®]
rivaroxaban

Prévention des Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de Fibrillation Atriale (FA) non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge \geq 75 ans, diabète, antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire.

20 mg en une seule prise /j.*[▲]

Compte tenu de l'absence d'antidote et en l'absence de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante, la prescription de Xarelto[®], dans cette indication est préconisée en 2^{ème} intention, à savoir dans les cas suivants :

- chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ;
- chez les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR. (Avis Commission Transparence - Décembre 2014)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté

Mentions légales disponibles sur la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) et sur le site Bayer (<http://www.bayer.fr>)



* En cas d'insuffisance rénale modérée (Clairance de la Créatinine selon la formule de Cockcroft-Gault de 30 à 49 ml/min) : 15 mg 1x/j. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (CICr de 15 à 29 ml/min), Xarelto[®] doit être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est $<$ 15 ml/min.

[▲] RCP : Résumé des caractéristiques du produit

¹ ROCKET-AF : Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in non-valvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(10):883-91-Etude retenue lors de l'évaluation du dossier d'AMM et du dossier de transparence

REVUES GÉNÉRALES

Échographie

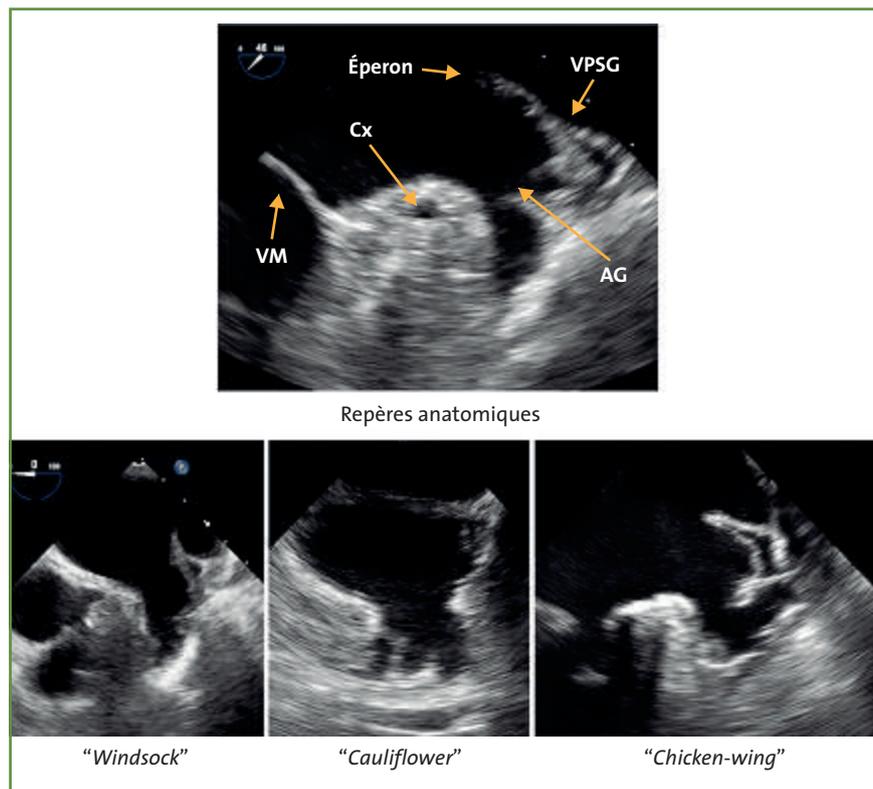


FIG. 1 : En haut : anatomie échographique de l'auricule gauche en ETO. AG : auricule gauche. VPSG : veine pulmonaire supérieure gauche. Cx : artère circonflexe. VM : valve mitrale. En bas : différentes morphologies de l'auricule gauche en ETO.

ostium, le plus souvent elliptique, suivi d'un collet ouvrant sur le corps de l'auricule proprement dit comportant un ou plusieurs lobes.

Dans une étude récente utilisant l'imagerie de coupe (scanner) chez des patients en FA, la morphologie de l'AG a été classée en 4 catégories :

- morphologie type *chicken-wing*, ou aile de poulet, forme la plus fréquente (48 %) avec un lobe principal faisant une angulation marquée avec le corps de l'auricule ;
- morphologie type cactus comportant plusieurs lobes issus d'un corps bien individualisé (30 %) ;
- morphologie type *windsock*, ou manche à air, avec un lobe dominant (19 %) ;
- morphologie type *cauliflower*, ou chou-fleur (3 %), auricule de faible profondeur

avec une structure interne complexe, plusieurs lobes sans lobe dominant et un orifice très irrégulier (**fig. 1**).

Dans cette étude, le risque d'AVC était différent selon la morphologie de l'AG, indépendamment des autres facteurs de risque. Le taux d'AIT/AVC était le plus faible dans la forme *chicken-wing*, alors qu'il était 4,5 fois plus fréquent dans les formes *windsock* et 8 fois plus fréquent dans les formes *cauliflower* [3].

Analyse échographique de l'auricule gauche : l'ETO est la technique de référence

Bien que l'AG puisse être visualisé en échographie transthoracique, cette analyse reste souvent incomplète et ne permet en aucun cas d'exclure la

présence d'un thrombus intra-auriculaire gauche.

L'ETO reste actuellement la technique de référence pour l'étude de l'AG [4, 5]. Cette analyse doit être systématique et méticuleuse chez les patients en FA.

1. Analyse morphologique

La variabilité anatomique de l'AG rend nécessaire l'utilisation de multiples incidences. Le recueil de 4 incidences à 0°, 45° (petit axe), 90° et 135° (grand axe) permet une bonne analyse de la morphologie de l'AG. Le caractère multilobé et les muscles pectinés sont mieux analysés dans les incidences grand axe (135°) (**fig. 2A**).

L'ETO 3D, d'introduction récente, permet une évaluation échographique plus complète de l'AG. Le mode 3D zoom permet d'avoir une vue "en face" de l'orifice de l'AG, permettant d'apprécier sa morphologie et sa contraction. Le mode de reconstruction multicoupe permet d'étudier de manière détaillée la morphologie de l'AG et ses dimensions (**fig. 2B**).

Le mode Xplan ou multiplan, disponible sur les sondes d'ETO 3D, permet d'obtenir une coupe 2D simultanée dans 2 ou 3 incidences. Ce mode est très utile pour bien différencier les muscles pectinés d'un éventuel thrombus.

Compte tenu de la morphologie très variable de l'auricule, l'analyse des dimensions de l'auricule est difficile et non réalisée en routine. Elle est surtout utile lors des procédures interventionnelles et doit alors être effectuée dans les différents plans (**fig. 2**). Les mesures principales sont le diamètre au niveau de l'ostium (mesuré entre l'artère circonflexe et l'éperon de la veine pulmonaire), au niveau du collet, ainsi que sa profondeur. La mesure de la surface de l'AG en incidence petit axe n'est actuellement plus recommandée, imparfaitement

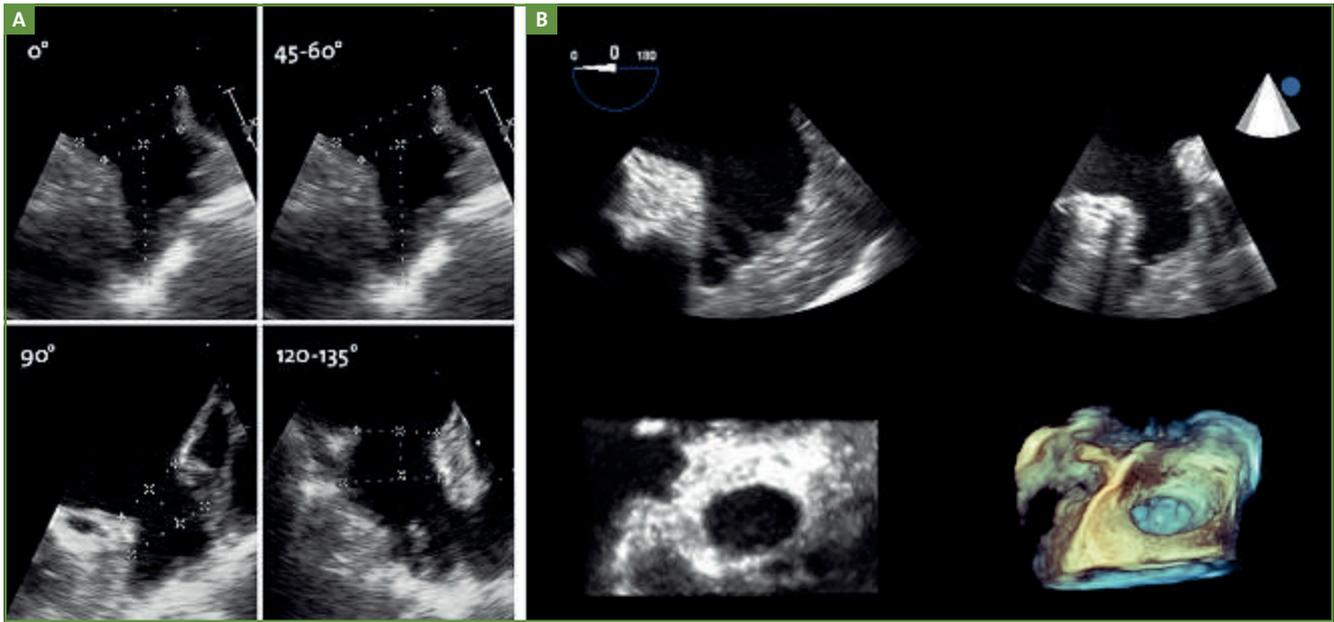


FIG. 2 : Exploration de l'auricule en ETO. **A** : multiples incidences en ETO 2D. **B** : reconstruction multicoupe en ETO 3D.

corrélée aux réelles dimensions de l'AG. Les mesures effectuées en ETO 2D sont sous-estimées par rapport aux mesures effectuées en ETO 3D ou au scanner [6].

2. Analyse fonctionnelle de l'AG

En rythme sinusal, l'AG est une structure contractile qui se contracte et s'oblitère en systole. L'ETO permet la visualisation de cette contraction, confirmée par l'analyse des flux de

contraction et de vidange en Doppler pulsé et Doppler couleur. En rythme sinusal, il existe un flux de vidange biphasique, avec une phase protodiastolique passive et une seconde phase active lors de la contraction de l'auricule. Le flux de remplissage est généralement monophasique (fig. 3A). La fraction de raccourcissement de surface de l'AG, mesurée en incidence petit axe, a également été proposée comme index de fonction contractile de l'AG.

Auricule gauche dans la FA

La FA s'accompagne d'une dilatation progressive de l'AG et d'une altération progressive de sa fonction contractile. En FA, le flux Doppler normal de l'AG est remplacé par un flux chaotique et une altération variable de l'amplitude des vitesses (fig. 3B) qui peuvent rester normales, augmentées (avec un flux en dents de scie), ou encore réduites de façon plus ou moins importante. Dans

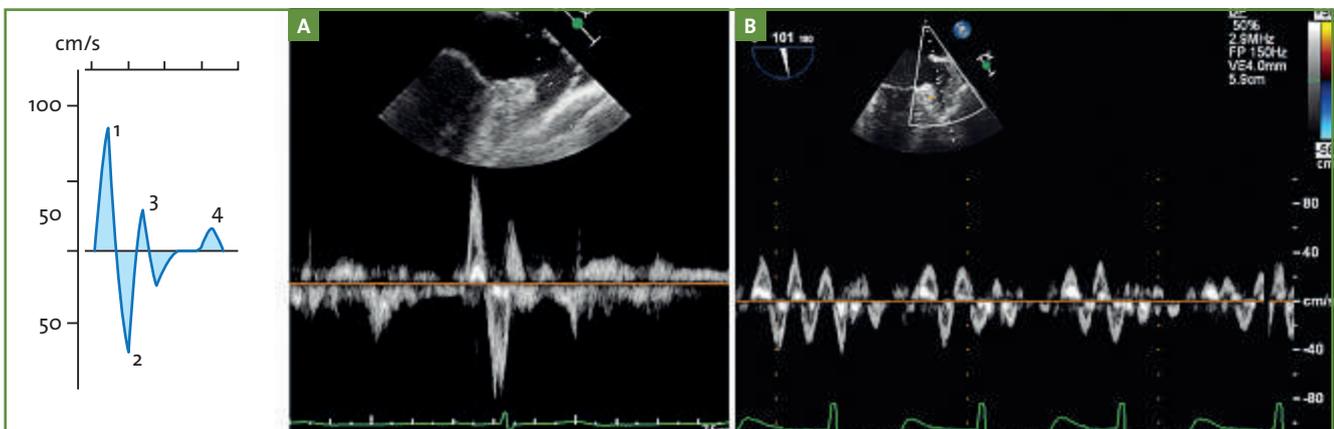


FIG. 3 : Flux Doppler de l'auricule gauche. **A** : flux Doppler en rythme sinusal. **B** : FA : flux désorganisé avec réduction des vitesses.

REVUES GÉNÉRALES

Échographie

les grandes dilatations auriculaires gauches, le flux Doppler est quasiment aboli, avec des vitesses nulles.

La mesure précise des vitesses du flux Doppler en FA est difficile en cas de rythme très irrégulier, et il est recommandé de moyenniser les mesures sur 5 à 10 cycles.

Des vitesses inférieures à 40 cm/s sont associées à un risque plus élevé d'AVC et de présence de contraste spontané. Des vitesses inférieures à 20 cm/s sont associées à une plus grande fréquence de formation de thrombus et d'accidents thromboemboliques [7]. En conséquence, la présence de vitesses diminuées dans l'auricule (< 40 cm/s) doit faire rechercher de manière encore plus soignée la présence d'un thrombus.

Contraste spontané

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

Il doit être recherché à la fois dans l'oreillette gauche (OG) et au sein de l'AG. Le réglage des gains est important pour ne pas le minimiser ou le confondre avec du bruit de fond (**fig. 4**). Il peut être classé en 4 grades (0 : absent à 4 : sévère) avec, dans les formes extrêmes, une stase importante d'aspect gélatineux (*sludge*) dans les auricules très dilatées et non contractiles.

Détection de thrombus

L'AG est le site le plus fréquent de localisation des thrombi formés au cours de

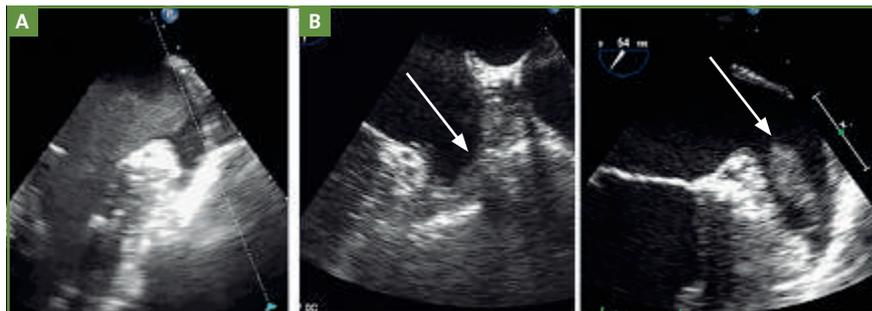


FIG. 4 : A : contraste spontané. **B :** thrombus de l'auricule gauche.

la FA, valvulaire ou non valvulaire. Dans plus de 90 % des cas, la thrombose se situe dans l'AG et non dans l'OG [1].

Chez les patients avec FA documentée ayant présenté un événement embolique récent, un thrombus de l'AG est retrouvé chez 14 % des patients en cas de FA de durée brève (< 3 jours) et chez 27 % des patients en cas de FA plus prolongée [8].

L'identification du thrombus repose sur la mise en évidence d'une masse localisée dans le corps de l'auricule, située le plus souvent à l'apex, distincte du myocarde sous-jacent (et des muscles pectinés) et visible dans au moins deux plans de coupe (**fig. 4**).

La valeur diagnostique de l'ETO pour la détection de thrombus est très élevée, certaines études rapportant des chiffres de sensibilité et spécificité de 100 % et 99 % [8]. En pratique clinique, la précision diagnostique n'est pas aussi bonne : la complexité de la morphologie de l'auricule et les difficultés de son analyse expliquent la possibilité de faux positifs (notamment liés aux artefacts de réverbération de l'éperon de Wolff ou à la présence de muscles pectinés) et de faux négatifs.

Ici encore, il faut insister sur la nécessité d'une exploration minutieuse dans de multiples incidences et également de confronter les images observées aux autres marqueurs du risque embolique, en particulier les vitesses du flux

Doppler de l'auricule [4]. La présence d'une altération de la fonction contractile de l'auricule rend plus suspecte une image de possible thrombus. En revanche, la persistance d'un flux de vidange normal sur un auricule peu dilaté suggère un artefact ou un autre diagnostic que celui de thrombus.

L'absence de remplissage complet de l'AG en Doppler couleur suggère également la présence d'un thrombus, mais peut être rencontrée en cas de baisse importante des vitesses ou de contraste spontané très intense (*sludge*), difficile à différencier d'un thrombus.

La supériorité de l'ETO 3D sur l'ETO 2D pour le diagnostic de thrombus n'est pas démontrée. L'ETO 2D a une meilleure résolution spatiale alors que l'ETO 3D permet une exploration plus complète. Le mode Xplan ETO 2D est particulièrement intéressant pour différencier un thrombus des structures adjacentes.

L'utilisation d'agents de contraste a été proposée pour améliorer la visualisation de l'AG. L'utilisation de contraste permet une opacification complète de l'auricule et de ses lobes, et élimine les artefacts.

Apport pratique de l'ETO dans la FA

Les principales indications de l'ETO dans la FA sont les suivantes :

1. Exclusion de thrombus avant cardioversion

La recherche d'un thrombus intra-auriculaire gauche en ETO n'est pas systématique avant cardioversion si une anticoagulation efficace préalable d'au moins 3 semaines a été effectuée.

Une ETO précoce permet de raccourcir le délai d'anticoagulation avant cardioversion si elle élimine formellement un thrombus [8]. Cette stratégie de cardioversion guidée par l'ETO est surtout intéressante en cas de FA mal tolérée, ou lorsqu'une cardioversion rapide ou urgente est nécessaire. Une anticoagulation prolongée reste néanmoins nécessaire après cardioversion, en raison du risque de sidération transitoire de l'AG après cardioversion (*stunning*) avec formation de thrombus.

Chez les patients anticoagulés depuis au moins 3 semaines, l'ETO est recommandée s'il existe un doute sur la qualité de l'anticoagulation, ou en cas de risque élevé de thrombose (antécédent cardioembolique, thrombose OG, rétrécissement mitral ou prothèse mitrale...). La présence d'un thrombus nécessite la poursuite du traitement anticoagulant pendant au moins 3 semaines, avec une nouvelle évaluation ETO avant cardioversion.

2. Prédiction du succès de la cardioversion

L'analyse de la fonction auriculaire avant cardioversion est corrélée au retour en rythme sinusal après cardioversion. Des vitesses intra-auriculaires > 20 cm/s sont associées à un taux plus élevé de succès à court terme.

Concernant la prédiction du maintien du rythme sinusal, des vitesses élevées après cardioversion sont associées à un taux plus élevé de maintien du rythme sinusal à 1 an, alors que des vitesses faibles ont une valeur prédictive faible de récurrence de FA [4].

POINTS FORTS

- ➔ L'auricule gauche est la localisation la plus fréquente de thrombus intra-auriculaire gauche en cas de FA non valvulaire (jusqu'à 90 % des cas).
- ➔ L'auricule gauche a une anatomie complexe et est le plus souvent polylobé (au moins deux lobes dans 80 % des cas).
- ➔ L'ETO est la technique de référence d'exploration de l'auricule gauche. L'exploration doit toujours comporter de multiples incidences. L'ETO 3D permet une exploration plus complète et plus précise de l'AG.
- ➔ Le diagnostic de thrombus intra-auriculaire gauche peut être difficile et il doit toujours être confronté aux autres marqueurs du risque embolique, en particulier les vitesses du flux Doppler de l'auricule.
- ➔ L'occlusion de l'auricule gauche constitue une alternative potentielle aux anticoagulants oraux pour prévenir le risque d'AVC chez les patients en FA non valvulaire. Elle est contre-indiquée en cas de thrombus intra-auriculaire gauche.

3. Stratification du risque thromboembolique

L'évaluation du risque embolique de la FA est actuellement basée sur les critères cliniques résumés dans le score CHADS₂-VASC. Les critères échographiques peuvent être utiles en complément, notamment dans les groupes à risque intermédiaire ou dans les cas où le rapport bénéfice/risque est incertain. Parmi ces critères, les plus prédictifs sont, bien sûr, la présence d'un thrombus, des vitesses de vidange < 20 cm/s et des plaques aortiques complexes (étude SPAF III).

4. Exclusion de thrombus avant les procédures interventionnelles

L'ETO doit être systématique pour exclure la présence d'un thrombus avant les procédures interventionnelles, comme les procédures d'ablation électrique des arythmies auriculaires, l'occlusion percutanée de l'auricule gauche, la commissurotomie mitrale percutanée et les nouvelles interventions percutanées de correction de l'insuffisance mitrale.

5. Occlusion percutanée de l'auricule gauche

L'occlusion percutanée de l'auricule gauche par voie endovasculaire constitue une alternative potentielle aux anticoagulants oraux pour prévenir le risque d'AVC chez les patients en FA non valvulaire [9]. Cette technique est actuellement largement réalisée en Europe et de manière plus récente en France. Les résultats sont prometteurs en termes d'efficacité et de sécurité chez les patients à très haut risque hémorragique ou présentant une contre-indication aux anticoagulants oraux [10].

Une évaluation précise de l'anatomie de l'auricule en ETO est indispensable avant la procédure. Celle-ci permet de préciser la morphologie de l'auricule (type morphologique et nombre de lobes) ainsi que ses principales dimensions (ostium, collet et profondeur de l'auricule), éléments utiles pour le choix du type et de la taille de la prothèse. La présence d'un thrombus intra-auriculaire gauche est une contre-indication à la technique [11].

REVUES GÉNÉRALES

Échographie

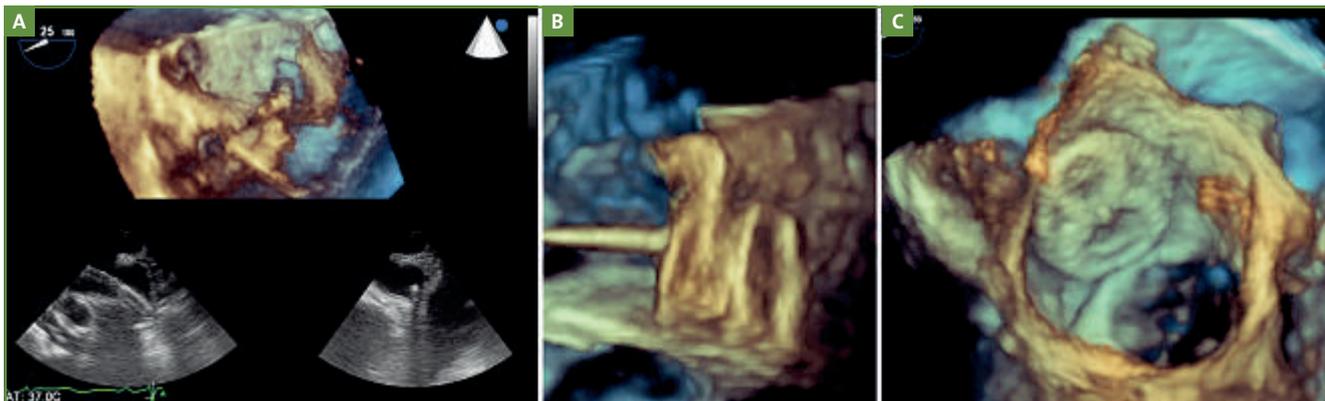


FIG. 5 : Guidage ETO de l'occlusion percutanée de l'auricule gauche (prothèse AGA). **A :** mise en place de la gaine dans l'auricule gauche. **B :** déploiement de la prothèse. **C :** aspect final de la prothèse en ETO 3D.

L'ETO 2D et 3D est également essentielle pour assister la procédure, permettant le guidage du cathétérisme transseptal et du positionnement de la gaine dans l'auricule gauche, le déploiement de la prothèse ainsi que l'évaluation du résultat final [11, 12] (fig. 5).

Bibliographie

1. BLACKSHEAR JL, ODELL JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*, 1996;61:755-759.
2. VEINOT JP, HARRITY PJ, GENTILE F *et al.* Anatomy of the normal left atrial appendage: a quantitative study of age-related changes in 500 autopsy hearts: implications for echocardiographic examination. *Circulation*, 1997;96:3112-3115.
3. Di Biase L, Santangeli P, Anselmino M *et al.* Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*, 2012;60:531-538.
4. BEIGEL R, WUNDERLICH NC, HO SY *et al.* The left atrial appendage: anatomy, function, and noninvasive evaluation. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2014 ;7:1251-1265.
5. AGMON Y, KHANDHERIA BK, GENTILE F *et al.* Echocardiographic assessment of the left atrial appendage. *J Am Coll Cardiol*, 1999;34:1867-1877.
6. NUCIFORA G, FALETRA FF, REGOLI F *et al.* Evaluation of the left atrial appendage with real-time 3-dimensional transesophageal echocardiography : implications for catheter-based left atrial appendage closure. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2011;4:514-523.
7. FATKIN D, KELLY RP, FENELEY MP *et al.* Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo. *J Am Coll Cardiol*, 1994; 23:961-969.
8. MANNING WJ, SILVERMAN DI, GORDON SP *et al.* Cardioversion from atrial fibrillation without prolonged anticoagulation with use of transesophageal echocardiography to exclude the presence of atrial thrombi. *N Engl J Med*, 1993;328:750-755.
9. HOLMES DR, REDDY VY, TURI ZG *et al.* Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 2009;374:534-542.
10. URENA M, RODÉS-CABAU J, FREIXA X *et al.* Percutaneous left atrial appendage closure with the AMPLATZER cardiac plug device in patients with nonvalvular atrial fibrillation and contraindications to anticoagulation therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2013;62:96-102.
11. CHUE CD, DE GIOVANNI J, STEEDS RP. The role of echocardiography in percutaneous left atrial appendage occlusion. *Eur J Echocardiogr*, 2011;12:i3-10.
12. BERTI S, PARADOSSI U, MEUCCI F *et al.* Periprocedural intracardiac echocardiography for left atrial appendage closure: a dual-center experience. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014;7:1036-1044.

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

► Pour un stress pharmacologique sans effort



Agoniste sélectif des récepteurs A_{2A} de l'adénosine

Rapiscan

regadenoson

400 microgrammes, solution injectable

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. Rapiscan est un vasodilatateur coronarien sélectif destiné à être utilisé comme agent de stress pharmacologique lors de la scintigraphie de perfusion myocardique (SPM) chez les patients adultes ne pouvant réaliser une épreuve d'effort adéquate.



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

PHARMACOVIGILANCE : 01 60 54 38 22 ou pvexploitant@eurodep.fr **INFORMATION MEDICALE :** infomed@rcpsante.com. Vous pouvez communiquer tout élément d'information relatif à la visite médicale de RCP Santé à cette même adresse. **EXPLOITANT :** Eurodep Exploitant - 10 rue Antoine de Saint Exupéry - 77290 Mitry Mory. **DISTRIBUTEUR :** RCP Santé, 13 rue Camille Desmoulins 92130 Issy-les-Moulineaux, directiongenerale@rcpsante.com

Les données personnelles collectées et traitées par RCP Santé dans le cadre de ses relations avec les professionnels de santé sont enregistrées et réservées à l'usage du ou des services concernés. Vous pouvez vous adresser au Directeur général de RCP Santé par courriel directiongenerale@rcpsante.com pour obtenir communication et, le cas échéant, rectification ou suppression des informations personnelles vous concernant.

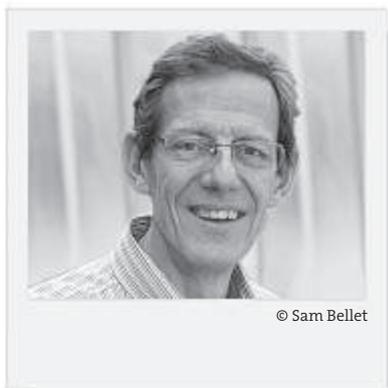


La nutrition cardio-protectrice : des hypothèses aux preuves cliniques

RÉSUMÉ : La nutrition préventive en cardiologie a de beaux jours devant elle, tant les données sont abondantes pour justifier son importance en prévention secondaire. Les praticiens doivent s'approprier ces données simples afin de répondre aux attentes des patients.

Nous passerons ici en revue les effets d'un certain nombre de nutriments, d'aliments puis de modes alimentaires. Le régime méditerranéen est celui qui a accumulé le plus de preuves.

L'enjeu est de faire évoluer les habitudes des patients, mais cela dépend en partie de la conviction et de la motivation des médecins.



© Sam Bellet

→ **J.-M. LECERF**

Service de Nutrition,
Institut Pasteur de LILLE,
Service de Médecine Interne,
CHRU de LILLE.

L'efficacité – voire la toute-puissance – des thérapeutiques médicamenteuses, instrumentales et chirurgicales en cardiologie ont fait passer au second plan l'importance des thérapeutiques non médicamenteuses, nutrition en tête. Et pourtant, les données s'accumulent, les patients sont demandeurs et les médecins sont sollicités : il est nécessaire qu'ils soient convaincus pour être motivés. Mais il faut dire que la vision offerte aux médecins pour la prévention cardiovasculaire est restée trop limitée aux facteurs de risque : par exemple, dans leur décompte pour la prise en charge des dyslipidémies, on énumère le diabète, l'hypertension artérielle, mais jamais les facteurs liés au mode de vie – alimentation et sédentarité – ni même l'obésité, tous considérés au second plan. Il faut donc changer de logiciel et les considérer comme des déterminants primordiaux. Il faut aussi rappeler qu'ils agissent indépendamment de leurs effets sur les facteurs de risque "classiques" : sur la dysfonction endothéliale, le stress oxydatif, l'agrégation plaquettaire, la stabilité de la plaque, l'inflammation de bas grade, l'index oméga-3 érythrocytaire...

Longtemps les conseils prodigués se résumaient à des conseils aujourd'hui obsolètes, tels que la limitation des graisses cuites et des féculents ! Aujourd'hui, les connaissances ont évolué, les recommandations aussi. On passera donc brièvement en revue ce qui est connu, en termes de nutriments puis d'aliments, et enfin de modes alimentaires.

[Des nutriments

1. Les acides gras saturés

La première révolution concerne les acides gras saturés. Diabolisés sur la base de leur effet hypercholestérolémiant comparativement aux acides gras insaturés et sur la base de l'étude des 7 pays d'Ansel Keys, ils sont aujourd'hui en cours de réhabilitation. Leur effet hypercholestérolémiant est réel, mais il porte à la fois sur le cholestérol LDL et le cholestérol HDL. En outre, il ne peut résumer leur intérêt ou, *a contrario*, leur absence d'intérêt. Il est aussi variable selon les acides gras, les plus hypercholestérolémiants (acide myristique) étant les moins abondants... Quant à

l'étude d'AnceL Keys, elle a été largement revisitée en raison de ses insuffisances méthodologiques (introduction des aliments sucrés dans les aliments gras, nombre de sujets restreint, tables de composition ne distinguant pas les acides gras polyinsaturés entre eux...).

En 2010, une méta-analyse des études prospectives remettait brutalement en question ce dogme, en montrant qu'il n'y avait pas de relation entre l'apport en acides gras saturés et les maladies cardiovasculaires et coronariennes [1]. En 2015, une autre méta-analyse confirmait cette donnée [2]. Quant aux études d'intervention avec réduction des apports en acides gras saturés, leur analyse critique ne permet pas de les considérer comme efficaces. Plus encore, leur substitution par des glucides chez des coronariens entraîne une progression de l'athérosclérose.

Tout ne doit cependant pas être remis en cause, car l'excès d'acides gras saturés reste déconseillé, mais il faut essayer de comprendre les raisons de ces nouvelles données. On n'avait sans doute pas assez considéré la source des acides gras. Ainsi, plusieurs études, dont l'étude MESA, ont montré que les acides gras saturés provenant des produits carnés avaient un effet délétère, ce qui n'est pas le cas de ceux issus des produits laitiers qui ont un effet favorable [3]. Cela traduit le fait que ce ne sont probablement pas les acides gras saturés qui sont en cause mais d'autres constituants : par exemple, dans la viande, la carnitine qui conduit, sous l'effet du microbiote intestinal, à la production de TMAO athérogène, alors que des acides gras "mineurs" dans la phase grasse laitière pourraient être bénéfiques. Quant à l'effet paradoxalement défavorable de la baisse des apports en acides gras saturés et de la hausse des apports en glucides sur le risque cardiovasculaire, il s'explique par la lipogénèse *de novo* au niveau hépatique, à partir du glucose, et conduisant à

l'acide palmitique qui s'incorpore dans les triglycérides des VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*) devenant hautement athérogènes en conduisant aux LDL petites et denses [4].

2. Y a-t-il des acides gras protecteurs ?

Si la réduction des acides gras saturés seule n'est pas pertinente, leur remplacement partiel par les acides gras polyinsaturés est bénéfique [5], à condition que le rapport P/S (polyinsaturés/saturés) ne soit pas trop élevé. Mais la controverse sur le niveau souhaitable d'acides gras polyinsaturés oméga-6 est vive et il reste difficile de trancher. Un rapport P/S aux alentours de 0,4 à 0,5 et un rapport oméga-6/oméga-3 de 4/1 semble optimal. Le consensus est beaucoup plus net pour les oméga-3. Les études épidémiologiques, écologiques, cas-témoins, prospectives, basées sur les apports en acides gras polyinsaturés oméga-3 à longue chaîne ou sur leurs teneurs plasmatiques, sont massivement en faveur d'une réduction du risque cardiovasculaire, notamment coronarien, et du risque de mort subite.

Pour les oméga-3 à longue chaîne, les études d'intervention montrent une réduction importante du risque coronarien, tant en termes de morbidité, de mortalité et de mort subite [6], notamment en prévention secondaire (cela ne peut pas être prouvé en prévention primaire compte tenu des effectifs nécessaires pour les études d'intervention dans ce cas). Toutefois, cet effet est très net pour les études publiées avant 2005, ayant donc débuté avant les années 1995, soit avant l'explosion des statines et de la prise en charge plurimédicamenteuse des coronariens [7].

Des études d'intervention ont montré qu'une supplémentation en EPA-DHA à la dose de 1 g/jour exerçait un effet de stabilisation de la plaque en réduisant la composante inflammatoire de la plaque d'athérome et donc le risque de rupture

de plaque [8, 9]. Son effet antiarythmique est très probable, rendant compte d'une réduction du risque de mort subite.

3. Les molécules à effet antioxydant

Elles sont extrêmement nombreuses, allant des vitamines à effet antioxydant (vitamines C, E...), en passant par certains oligoéléments (zinc, sélénium), les caroténoïdes (β -carotène, lycopène, lutéine...) et surtout les polyphénols. Les études épidémiologiques d'observation sont concordantes et montrent une relation inverse entre les apports nutritionnels – ou les marqueurs biologiques de ces nutriments – et le risque cardiovasculaire. Les études d'intervention montrent des effets sur un certain nombre de marqueurs, mais dans la plupart des cas, elles ne permettent pas d'observer une réduction du risque cardiovasculaire. Cela peut signifier que ces nutriments et constituants ne suffisent pas à eux seuls à entraîner un bénéfice en raison de l'importance de l'effet matrice (cet effet intègre l'aliment dans sa globalité), et/ou que ce constituant n'est qu'un marqueur d'un aliment et d'un mode alimentaire.

Il semble que l'apport en polyphénols provenant d'aliments tels que le cacao, les huiles d'olive ou d'argan vierges, le thé, le vin (rouge), les épices, le soja, les fruits et légumes... soit le plus bénéfique, avec des effets marqués sur la dysfonction endothéliale et le stress oxydatif.

4. Fibres et glucides

S'il est globalement établi que les fibres solubles – notamment riches en β -glucane telles que les fibres du son d'avoine et d'orge – diminuent le cholestérol HDL par leur viscosité, en altérant le cycle entéro-hépatique des acides biliaires, cet effet reste modeste et nécessite des apports d'au moins 5 g/jour. Les polysaccharides fermentescibles exercent une action bénéfique sur le microbiote

REVUES GÉNÉRALES

Nutrition

et peuvent réduire l'inflammation de bas grade post-prandiale.

Quant aux glucides, autant chez le sujet mince et sportif ils ne posent aucun problème, autant en cas de surcharge abdominale et de sédentarité, ils doivent être limités afin de ne pas induire de lipogénèse hépatique (cf. ci-dessus).

Le choix d'aliments glucidiques à index glycémique bas (légumes secs, fruits, féculents cuits et refroidis, ajout de vinaigre) est associé à une diminution du risque de diabète et à une diminution du stress oxydatif.

5. Rapport Na⁺/K⁺

Chacun connaît le rôle hypertenseur du chlorure de sodium. Il faut cependant souligner l'intérêt d'abaisser le rapport Na⁺/K⁺ en augmentant l'apport en potassium, dont la source la plus intéressante est représentée par les fruits et légumes. Le régime DASH [10] a fait ses preuves dans l'hypertension artérielle : il comporte plusieurs portions de fruits et légumes et de laitages, et une réduction des apports en sel.

6. Cholestérol et phytostérols

Les études d'observation anciennes avaient montré une faible relation positive entre un apport très élevé en acides gras saturés et en cholestérol et un risque cardiovasculaire : cela passait par un apport carné et calorique très élevé.

Le lien entre apport en cholestérol alimentaire et risque cardiovasculaire n'est pas confirmé dans les études épidémiologiques prospectives, excepté chez les diabétiques, même si le cholestérol alimentaire a un effet modéré et variable sur le cholestérol plasmatique. Les phytostérols abaissent, pour des apports de 2-3 g, le cholestérol LDL de 10 % environ dans les essais cliniques randomisés. Mais, d'une part, il existe de mauvais répondeurs, probablement les hyper-synthétiseurs et,

d'autre part, les études épidémiologiques sont en faveur, pour certaines, d'une association positive entre phytostérols plasmatiques et risque cardiovasculaire, pour d'autres d'une association négative [11]. Enfin, les études d'intervention n'ont pas montré de bénéfice sur les marqueurs intermédiaires tandis qu'il n'existe pas d'étude d'intervention disponible sur le risque cardiovasculaire lui-même.

Des aliments

1. Les produits laitiers

Longtemps, les produits laitiers ont été considérés comme négatifs en raison du pourcentage d'acides gras saturés dans leur phase grasse. Toutefois, la grande majorité des études épidémiologiques montrent une relation inverse entre la consommation de produits laitiers, notamment entiers, ou la teneur en acides gras spécifique de la graisse laitière dans les tissus, et le risque de survenue de diabète de type 2 et de syndrome métabolique [12].

Concernant le risque cardiovasculaire, la plupart des études d'observation et les méta-analyses montrent une relation inverse entre la consommation de produits laitiers et les événements cardiovasculaires, coronariens et vasculaires cérébraux. Les nutriments et les mécanismes impliqués semblent multiples. Les cibles sont la pression artérielle, le syndrome métabolique et le gain de poids.

2. Le poisson

Un très grand nombre d'études épidémiologiques, écologiques, cas-témoins, prospectives ont mis en évidence une diminution du risque cardiovasculaire et de l'incidence des cardiopathies ischémiques associée à l'augmentation de la consommation de poisson. Une étude d'intervention (DART) ancienne [13] a permis de mettre en évidence une réduction de la mortalité cardiovasculaire en

prévention secondaire. Certes, c'est un marqueur d'un mode de vie et d'un style alimentaire, mais c'est aussi une source d'acides gras oméga-3 à longue chaîne, de sélénium et de peptides fonctionnels.

3. Les fruits et légumes

Ils sont sources de nombreux nutriments bénéfiques – fibres, vitamines C, B9 et E, β-carotène et d'autres caroténoïdes, polyphénols – qui en font des aliments particulièrement intéressants. L'étude INTERHEART [14] a mis en évidence une diminution de 22 % du risque cardiovasculaire avec une consommation élevée de fruits et légumes, confortant les études épidémiologiques d'observation sur leur bénéfice.

Il est difficile d'identifier des légumes et des fruits candidats particulièrement intéressants. Peut-être peut-on citer les agrumes, kiwis, fraises et choux pour leur teneur en vitamine C ; les pommes et poires pour leur teneur en polyphénols et en pectine ; les tomates pour leur teneur en lycopène ; la laitue et les épinards pour leur richesse en lutéine ; les asperges, artichauts et topinambours pour leur effet prébiotique ; l'ail et l'oignon pour leurs composés soufrés à effet antiagrégant plaquettaire ; le pourpier, la mâche et les épinards pour leur apport en acide alpha-linolénique.

4. Les légumes secs et le soja

Peu d'études convaincantes permettent d'identifier les légumes secs comme des aliments directement impliqués dans la prévention cardiovasculaire malgré leur richesse élevée en fibres, sans doute responsable d'un effet hypocholestérolémiant à haute dose, et malgré un index glycémique particulièrement bas. Mais ils contribuent fortement à l'équilibre alimentaire. Le soja appartient à la famille des légumineuses. Ses protéines ont un effet hypocholestérolémiant marqué ; sa richesse en isoflavones lui confère un effet bénéfique sur la dys-

POINTS FORTS

- ⇒ Acides gras polyinsaturés, oméga-3 à longue chaîne, molécules à effet antioxydant et fibres alimentaires sont les nutriments les plus importants à valoriser.
- ⇒ Poissons, fruits et légumes, légumes secs, soja, oléagineux, produits laitiers et aliments céréaliers complets ont des effets favorables sur la santé cardiovasculaire.
- ⇒ Le régime méditerranéen a fait ses preuves dans les études épidémiologiques d'observation et les études d'intervention.
- ⇒ Il convient de limiter l'apport glucidique en cas de surcharge pondérale abdominale et de sédentarité et/ou de syndrome métabolique.
- ⇒ La nutrition a des effets positifs puissants au-delà de ses effets sur les facteurs de risque classiques.

fonction endothéliale et le stress oxydatif, comme la plupart des flavonoïdes et autres polyphénols.

5. Les amandes, noix et autres oléagineux

De nombreux travaux sont en faveur d'un effet favorable des amandes et des noix sur la santé cardiovasculaire du fait de leur teneur élevée en fibres, protéines végétales, acides gras polyinsaturés, vitamine E et sélénium, phytostérols, polyphénols... Les noix sont une source élevée d'acide alpha-linolénique. Un certain nombre d'études ont montré une réduction du poids et des facteurs de risque cardiovasculaires associée à leur consommation. Les oléagineux sont une composante des régimes alimentaires végétariens.

6. Les aliments céréaliers complets

Céréales complètes, pain complet, flocons d'avoine et muesli ont une teneur élevée en fibres. Pour autant, cela ne leur confère pas toujours un index glycémique bas. Les fibres d'avoine et d'orge sont riches en β -glucanes aux effets hypocholestérolémiants marqués.

7. Le vin

Sa consommation modérée est associée à une diminution du risque de cardiopathies ischémiques. Cela est confirmé sur le plan épidémiologique. Le bénéfice est classiquement attribué à l'augmentation des HDL par l'alcool. Si cet effet sur les HDL est réel, il n'est pas définitivement établi qu'il soit bénéfique. L'autre mécanisme invoqué est lié à la présence de polyphénols, dont on connaît les effets favorables sur le stress oxydatif et la dysfonction endothéliale. Toutefois, si la consommation de vin peut être maintenue à faible dose en prévention, on ne peut la conseiller à un sujet n'en consommant pas initialement.

Mode alimentaire

Un mode alimentaire correspond à un style alimentaire global et habituellement adopté par un individu ou un groupe social.

1. Le mode alimentaire occidental

Dans sa forme caricaturale, c'est le prototype du régime athérogène : c'est

réellement l'ensemble des aliments qui le constituent qui est péjoratif, compte tenu de leur association, de leur répétition (la monotonie est un aspect majeur) et de leur quantité. Il comprend trop de produits carnés (viande rouge en particulier), d'aliments raffinés, de pain blanc, d'aliments sucrés, salés, appauvris et gras à la fois, de fritures, de friandises, de boissons sucrées, et affiche un déficit marqué en aliments à effet protecteur : poissons gras, fruits et légumes, oléagineux, épices, légumes secs, laitages...

2. Le mode alimentaire méditerranéen

C'est au contraire le prototype du mode alimentaire cardio-protecteur, s'il n'est pas dénaturé. Il est caractérisé par une alimentation relativement frugale, presque rustique mais variée, avec une dominante de produits céréaliers et de légumes secs, de fruits et de légumes. Il comprend beaucoup d'épices, des oléagineux (amandes, olives, noix), de l'huile d'olive, un peu de produits laitiers et d'œufs, selon les régions du poisson et selon les traditions des sucreries. Il y a peu de produits transformés, peu de produits carnés.

Selon les pays, il existe des spécificités telles que l'huile d'argan dans certaines régions du Maroc, ou le pourpier et les escargots riches en acide alpha-linolénique en Crète. Traditionnellement, ce mode alimentaire ne comprenait pas de boissons sucrées ; les pâtisseries et les fritures ne sont pas absentes, mais cela est variable. Dans les cultures méditerranéennes européennes, le vin est présent. L'activité physique est une composante du mode de vie méditerranéen.

Aujourd'hui cependant, les pays du sud de la Méditerranée sont touchés par la transition alimentaire, c'est-à-dire la collusion avec le régime occidental et l'abandon des habitudes traditionnelles. Les données scientifiques sur l'effet cardio-protecteur du régime

REVUES GÉNÉRALES

Nutrition

méditerranéen sont considérables [15]. Des scores d'adhésion au régime méditerranéen ont été établis. De très nombreuses études épidémiologiques ont montré que des scores élevés étaient associés, tant dans des pays occidentaux que dans des pays méditerranéens, à une forte diminution de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaire.

L'étude de Lyon était une étude d'intervention en prévention secondaire avec un régime méditerranéen riche en acide alpha-linolénique [16]. Plus récemment, l'étude PREDIMED, une étude d'intervention importante en prévention primaire menée en Espagne, a permis d'obtenir une réduction significative des événements cardiovasculaires avec un régime méditerranéen comprenant une supplémentation importante en huile d'olive ou en oléagineux [17].

Les mécanismes par lesquels le régime méditerranéen se montre efficace sont multiples : modification du microbiote, amélioration du métabolisme glucidique et des paramètres lipidiques, baisse de la pression artérielle, amélioration de la dysfonction endothéliale, réduction du stress oxydatif et de l'insulinorésistance...

Conclusion

Il existe donc réellement une nutrition cardio-protectrice. Celle-ci nécessite l'adoption d'un mode alimentaire incluant la réhabilitation d'aliments simples, peu ou pas raffinés, sans exclusion ni excès, varié, basé sur une dominante d'aliments végétaux, sans pour autant être végétarien : cette alimentation doit être d'inspiration méditerranéenne, sans négliger l'importance des acides

gras oméga-3 à longue chaîne apportés par le poisson gras. Nos patients peuvent adopter, par étape et selon leurs possibilités, tout ou partie de ces changements.

Bibliographie

1. SIRI-TARINO PW, SUN Q, HU FB *et al.* Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*, 2010;91:535-546.
2. DE SOUZA RJ, MENTE A, MAROLEANU A *et al.* Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*, 2015;351:h3978.
3. DE OLIVEIRA OTTO MC, MOZAFFARIAN D, KROMHOUT D *et al.* Dietary intake of saturated fat by food source and incident cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Clin Nutr*, 2012;96:397-404.
4. SIRI-TARINO PW, CHIU S, BERGERON N *et al.* Saturated Fats Versus Polyunsaturated Fats Versus Carbohydrates for Cardiovascular Disease Prevention and Treatment. *Annu Rev Nutr*, 2015;35:517-543.
5. MOZAFFARIAN D, MICHA R, WALLACE S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med*, 2010;7:e1000252.
6. MARCHIOLI R, BARZI F, BOMBA E *et al.* Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation*, 2002;105:1897-1903.
7. RIZOS EC, NTZANI EE, BIKA E *et al.* Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2012;308:1024-1033.
8. THIES F, GARRY JM, YAQOUB P *et al.* Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2003;361:477-485.
9. CAWOOD AL, DING R, NAPPER FL *et al.* Eicosapentaenoic acid (EPA) from highly concentrated n-3 fatty acid ethyl esters is incorporated into advanced atherosclerotic plaques and higher plaque EPA is associated with decreased plaque inflammation and increased stability. *Atherosclerosis*, 2010;212:252-259.
10. SACKS FM, SVETKEY LP, VOLLMER WM *et al.* Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*, 2001;344:3-10.
11. LECERF JM, BARD JM, GIRARDET JP *et al.* Phytostérols, phytostanol, et risque cardiovasculaire. *Médecine des maladies métaboliques*, 2014;8:483-488.
12. LECERF JM. Acides gras tissulaires d'origine laitière et santé cardio-métabolique. *Cholé-Doc*, 2015;145:1-4.
13. BURR ML, FEHILY AM, GILBERT JF *et al.* Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial infarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet*, 1989;2:757-761.
14. YUSUF S, HAWKEN S, OUNPUU S *et al.* Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 2004;364:937-952.
15. SHEN J, WILMOT KA, GHASEMZADEH N *et al.* Mediterranean Dietary Patterns and Cardiovascular Health. *Annu Rev Nutr*, 2015;35:425-449.
16. DE LORGERIL M, RENAUD S, MAMELLE N *et al.* Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet*, 1994;343:1454-1459.
17. ESTRUCH R, ROS E, SALAS-SALVADÓ J *et al.* Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*, 2013;368:1279-1290.

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

Taille et fonction de l'oreillette gauche dans les cardiomyopathies

RÉSUMÉ: Le rôle de l'oreillette gauche (OG) a longtemps été sous-estimé dans l'histoire naturelle des cardiomyopathies. Depuis quelques années, on reconnaît son rôle central dans l'évaluation de la fonction diastolique et des pressions de remplissage du ventricule gauche (VG) dans toutes les cardiomyopathies. L'évaluation de l'OG ne doit plus être limitée à sa dimension antéropostérieure en TM; la mesure du volume de l'OG en mode biplan est actuellement la méthode de référence, mais l'évaluation de la fonction atriale (réservoir, conduit et contractile) réalisée à l'aide de la méthode des volumes en 2D ou en 3D, ou encore à l'aide du 2D *speckle-tracking imaging*, est de plus en plus proposée.

Le volume de l'OG a un rôle diagnostique dans la cardiopathie amyloïde et permet un diagnostic précoce dans la cardiopathie de Fabry. Son impact pronostique a été reconnu chez les patients atteints de cardiopathie hypertrophique sarcomérique, et dans la cardiopathie dilatée ischémique et non ischémique.

Enfin, l'oreillette gauche peut être analysée lors d'une IRM cardiaque. Celle-ci a non seulement une excellente résolution spatiale, mais elle permet aussi une mise en évidence de la fibrose atriale avec de nouveaux logiciels. Cette fibrose est associée à une dysfonction atriale et à une altération de la déformation de l'OG, notamment chez les patients avant et après une ablation de la FA.



→ D. MOHTY
Service de Cardiologie,
CHU de LIMOGES.

De nombreuses études de populations ont montré le rôle pronostique de la taille de l'oreillette gauche (OG) sur le devenir à long terme des malades. Celle-ci est, en effet, décrite comme le baromètre de la fonction diastolique du ventricule gauche (VG) dans les différentes pathologies, car elle est directement exposée, durant le cycle cardiaque, à la pression diastolique du VG lors de l'ouverture mitrale.

Physiopathologie

On distingue actuellement plusieurs types de cardiomyopathies selon les recommandations européennes sur les cardiomyopathies [1]:

- les cardiomyopathies hypertrophiques, incluant également certaines

cardiomyopathies infiltratives ou de surcharge;

- les cardiomyopathies dilatées, incluant en général les cardiomyopathies d'origine ischémique;

- les cardiomyopathies restrictives, incluant également certaines cardiomyopathies infiltratives;

- les cardiomyopathies non classées et la dysplasie arythmogène du ventricule droit.

N'importe quel type de cardiomyopathie entraîne à plus ou moins long terme – selon son stade d'évolution – et à différents degrés des anomalies de la relaxation et/ou de la compliance du VG, suivies d'une altération de la fonction systolique, avec comme corollaire une augmentation de la pression diastolique du VG. Cette dernière se répercute directement sur la pression

REVUES GÉNÉRALES

Cardiomyopathies

de l'OG, qui augmente de taille à son tour afin de maintenir un remplissage VG adéquat. L'augmentation des pressions de l'OG entraîne un étirement des myocytes auriculaires, pouvant aboutir à une myolyse, puis une fibrose et finalement une apoptose cellulaire. L'OG se dilate alors progressivement et sa fonction s'altère, entraînant la survenue d'une fibrillation atriale et d'autres événements cardiovasculaires (accident vasculaire cérébral ischémique, insuffisance cardiaque, décès).

Évaluation de la taille de l'oreillette gauche

On dispose de plusieurs paramètres pour évaluer la taille de l'oreillette gauche.

1. Diamètre OG en mode TM

Il s'agit du premier paramètre à avoir été utilisé pour mesurer la taille de l'OG. Le diamètre antéropostérieur est mesuré en mode TM, en coupe parasternale grand axe et en télésystole. La valeur normale est $< 23 \text{ mm/m}^2$ [2]. Cette méthode est peu précise, peu reproductible et peut sous-estimer une dilatation de l'OG dans les autres plans de l'espace. Les dernières recommandations des sociétés savantes préconisent de ne plus l'utiliser seule [3]. Malgré les limites du diamètre de l'OG pris en unidimensionnel, il a été démontré qu'il est significativement associé au taux d'événements cardiovasculaires.

En 2011, dans une cohorte monocentrique incluant 52 639 patients ayant eu une première échocardiographie cliniquement indiquée (l'âge moyen était de 62 ans, 53 % étaient des hommes), 12 527 sont décédés après un suivi de 5,5 ans ; le diamètre de l'OG était significativement associé à la mortalité globale et au taux d'AVC ischémique (AVCi). L'analyse multivariée confirme son association, de façon indépendante, au risque de décès global dans les deux

sexes et au risque d'AVCi chez les femmes (tous les $p < 0,001$) [4].

2. Planimétrie de l'OG

C'est une méthode largement utilisée, avec une courbe d'apprentissage généralement courte. Elle est mesurée en coupe apicale 4 cavités. La valeur normale est $< 20 \text{ cm}^2$ [2]. Cependant, la surface de l'OG sous-estime la dilatation de l'OG et il n'y pas ou peu d'études évaluant l'impact de la surface OG sur la morbi-mortalité.

3. Volume de l'OG

C'est la méthode de référence pour calculer le volume de l'OG (*fig. 1*), en utilisant soit le Simpson biplan, soit la formule aire-longueur $0,8 \times A1 \times A2/L$. Les deux méthodes sont utilisées et acceptées par les sociétés savantes d'échocardiographie [3]. La valeur est considérée normale quand elle est $< 34 \text{ mL/m}^2$. On parle de dilatation de l'OG significative au-delà de 40 mL/m^2 .

Le volume de l'OG peut être évalué de façon plus précise à l'échographie tridimensionnelle. La technique 3D, qui est désormais recommandée pour les volumes du VG, présente plusieurs avantages : absence de supposition géométrique de la cavité analysée, plus grande reproductibilité inter et intra-opérateur, meilleure objectivité, moindre dépendance vis-à-vis de l'opérateur que le 2D et excellente

corrélation avec les volumes obtenus par IRM.

Évaluation de la fonction atriale

La fonction atriale est moins souvent étudiée que sa taille en pratique routinière et les sociétés savantes ne recommandent pas de le faire pour le moment. On dispose de plusieurs méthodes pour calculer la fonction de l'OG avec ses trois composantes : réservoir, conduit et contractile. Il est possible de l'évaluer par l'étude des volumes de l'OG en 2D (ou mieux en 3D), par l'analyse du *strain* atrial gauche *via* la technique du *speckle-tracking* (analyse des déformations) en 2D ou 3D, et par les flux Doppler et Doppler tissulaire.

1. Méthode des volumes

Elle permet d'analyser les variations du volume de l'OG à trois instants du cycle cardiaque : le volume maximal est obtenu en télésystole juste avant l'ouverture mitrale, le volume minimal en télé-diastole juste avant la fermeture mitrale et le volume pré-A au début de l'onde P de l'ECG (*fig. 2*) :

– la fonction réservoir est estimée par l'index d'expansion (volume de vidange total = différence entre le volume maximal et le volume minimal rapportée au volume minimal) et par la fraction de vidange totale (volume



FIG. 1: Exemple de mesure du volume de l'oreillette gauche en ETT 2D.

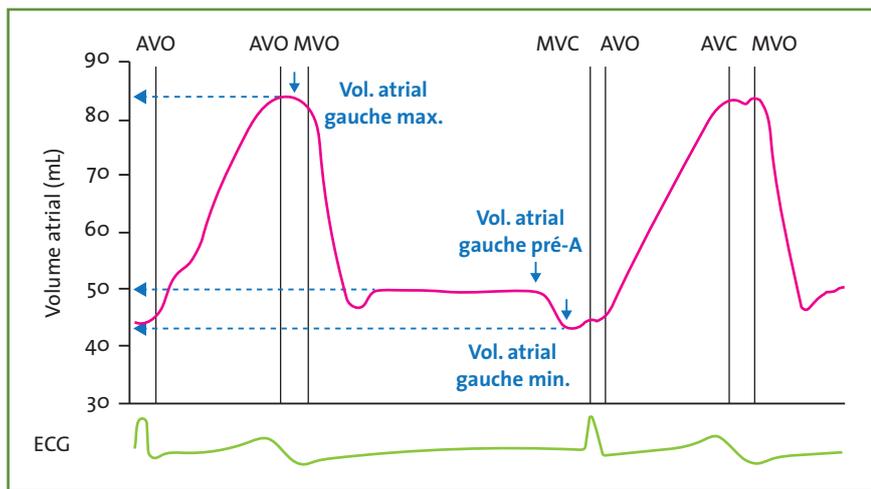


FIG. 2 : Courbe des variations du volume atrial en fonction du temps. AVO: ouverture de la valve aortique. MVO: ouverture de la valve mitrale. MVC: fermeture de la valve mitrale. AVC: fermeture de la valve aortique.

maximal – volume minimal)/volume maximal ;

– la fonction conduit (passive) est évaluée par le volume de vidange passive (différence entre le volume maximal et le volume pré-A de l’OG) et par la fraction d’éjection passive (volume maximal – volume pré-A)/volume maximal OG.

– la fonction contractile active en rythme sinusal est obtenue en mesurant le volume de vidange active (différence entre le volume pré-A et le volume minimal/volume pré-A) et par la fraction d’éjection active (volume pré-A – volume minimal)/ volume pré-A).

En réalité, la méthode des volumes est difficilement applicable en 2D car complexe et chronophage. Mais l’avènement de l’écho 3D – qui génère automatiquement la courbe des volumes en fonction du temps au cours du cycle cardiaque – permet d’obtenir rapidement les trois volumes de l’OG et de calculer les composantes de la fonction atriale (fig. 3).

2. Méthode de strain/déformation

Depuis l’avènement des techniques de strain et du 2D speckle-tracking, l’étude

de la déformation du VG, mais également de l’OG, est rendue possible selon les différentes orientations des fibres myocardiques (longitudinale, circonferentielle et transverse). Le strain longitudinal de l’OG est positif durant la phase de réservoir, il est négatif pendant la phase de contraction atriale puisque l’OG se vide, et il est nul durant la phase de conduit. Le strain est actuellement obtenu par le speckle-tracking en échocardiographie transthoracique (ETT) 2D ou 3D. Le strain longitudinal global peut être mesuré en télésystole (pour la fonction réservoir), en protodiastole (pour la fonction conduit) ou en télédiastole (pour la fonction pompe).

Impact pronostique de la taille et de la fonction atriale dans les différentes cardiomyopathies

1. Cardiopathie hypertrophique

Dans un travail portant sur 1 491 patients du registre italien – incluant des patients avec cardiomyopathie hypertrophique (CMH) – au cours d’un suivi de 9 ans, un diamètre antéropostérieur de l’OG > 48 mm est apparu comme prédicteur de mortalité globale (risque relatif [RR]: 1,9; p = 0,008) et de mortalité cardiovas-

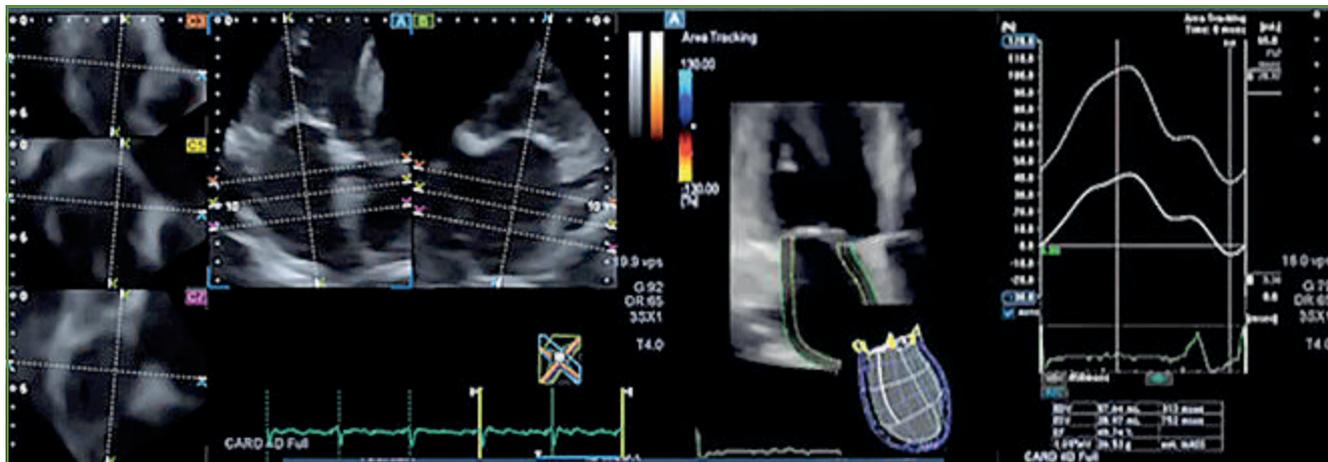


FIG. 3 : Exemple d’acquisition (à gauche) et de mesure (à droite) de la courbe du volume atrial (courbe pointillée) et de la déformation atriale (courbe pleine) en ETT 3D.

REVUES GÉNÉRALES

Cardiomyopathies

culaire (RR : 2 ; $p = 0,014$) [5]. Un autre travail, incluant également des patients avec CMH non apicale, a été publié en 2009 dans le *JASE* [6]. 81 patients ont été inclus. Un volume de l'OG indexé à 39 mL/m^2 est apparu comme un prédicteur indépendant d'événements cardiovasculaires, avec une excellente sensibilité et spécificité, et un RR de 8,19. Le message est similaire si l'on prend les patients avec CMH apicale (plus de 454 malades dans une étude coréenne [7]). Toutefois, la valeur seuil du volume de l'OG était cette fois plus basse (29 mL/m^2), associée de façon indépendante à un mauvais pronostic et à une survie significativement plus faible à 5 ans. La taille de l'OG est donc à présent reconnue comme un prédicteur de mauvais pronostic dans la CMH et a de ce fait été intégrée dans le calcul du score de risque de mortalité dans cette pathologie selon les dernières recommandations européennes de 2014 [8].

La fonction atriale, bien que moins souvent analysée en pratique routinière, a aussi été testée dans la CMH par Rosca *et al.* [9]. Dans cette étude, publiée dans le *JASE* en 2010, et portant sur 37 patients avec CMH et 37 sujets contrôles, les auteurs démontrent que les trois composantes de la fonction atriale analysées par la technique du 2D-*strain* sont toutes significativement diminuées chez les patients ayant une CMH symptomatique comparativement aux patients ayant une CMH asymptomatique et aux patients contrôles. Cependant, seul le *strain* atrial au cours de la phase contractile apparaît indépendamment associé à la dysfonction diastolique du VG et à la classe fonctionnelle NYHA.

De même, le 2D-*strain* atrial longitudinal a été testé [10] chez des patients atteints de CMH comparés à des patients avec hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) d'une autre origine (hypertension artérielle ou sténose aortique) et à des sujets contrôles. La composante contractile de la fonction atriale s'est avérée

diminuée dans la CMH sarcomérique comparée à celle dans les deux autres groupes, avec une valeur seuil de $-10,82 \%$ pour discriminer l'origine de l'HVG due à la CMH de celle due aux autres causes.

Enfin, l'étude de la fonction atriale se révèle utile et discriminante pour différencier la CMH sarcomérique de la CMH des athlètes. En effet, en incluant 20 patients atteints de CMH non obstructive, 20 athlètes et 20 sujets contrôles – appareillés pour l'âge, le sexe et la surface corporelle – Gabrielli *et al.* [11] ont démontré que la fonction atriale évaluée par la technique du *strain* était significativement diminuée dans ses trois composantes chez les CMH *versus* les athlètes et les contrôles, et ce pour le même degré de dilatation de l'OG, d'HVG et de masse cardiaque.

2. Cardiomyopathie de Fabry

Dans une étude parue en 2013 [12], incluant des patients ayant une maladie de Fabry confirmée avec HVG échographique (19 pts) et sans HVG (14 pts) ainsi que des sujets contrôles avec (38 pts) et sans HVG (28 pts), les auteurs ont montré que l'OG était dilatée et sa compliance, analysée par la technique du *strain*, altérée de façon précoce dans la maladie de Fabry, avant même le développement de l'HVG, et ce de façon plus importante que chez les sujets contrôles (même ceux avec HVG). Ces résultats suggèrent que l'implication atriale survient très tôt dans la maladie de Fabry, avant le développement de l'HVG, probablement en raison d'une myopathie atriale associée.

3. Cardiopathie amyloïde

En 2011 [13], nous avons démontré l'impact pronostique du diamètre de l'OG sur une série de 134 patients porteurs d'une amylose cardiaque à chaînes légères (suivi de 5 ans). Après ajustement pour les différents prédicteurs de mortalité, le diamètre de l'OG est apparu

comme un prédicteur indépendant de mortalité globale avec un risque relatif de 2,47 (IC 95 % : 1,11-5,90 ; $p = 0,02$).

Une autre équipe américaine [14] a testé, chez 36 patients atteints d'amylose cardiaque confirmée et 36 hypertendus – appariés pour l'âge, le sexe et l'épaisseur du septum – la valeur de la taille de l'OG afin de discriminer ces deux maladies. L'OG était significativement plus large dans les amyloses que chez les hypertendus : surface 29 cm^2 *versus* 19 cm^2 ($p < 0,001$) et volume 100 mL *versus* 55 mL , avec une valeur seuil de 69 mL (AUC : 0,85 pour prédire la présence d'amylose).

Dans un travail personnel non encore publié, nous rapportons, dans une série d'amyloses systémiques à chaînes légères, que la fonction atriale – qu'elle soit analysée par la méthode des volumes de l'OG obtenus en ETT 3D ou par la technique du *strain*-ETT 3D – est significativement associée aux stades pronostiques de la Mayo Clinic (stade I : peu ou pas d'atteinte cardiaque, BNP et troponine normaux ; stade II : atteinte modérée et élévation d'un seul des deux marqueurs ; stade III : atteinte cardiaque sévère avec élévation des deux biomarqueurs cardiaques). En outre, la baisse de la fonction réservoir évaluée par la méthode des volumes et la baisse du pic du *strain* longitudinal obtenue en 3D sont associées de façon indépendante à la mortalité globale à 2 ans.

4. Cardiopathie restrictive idiopathique

Il s'agit d'une entité rare et peu connue. Dans un article de la Mayo Clinic publié en 2000 dans *Circulation* [15] et portant sur 94 patients sans antécédents de cardiopathie infiltrative, non dilatée, non hypertrophique et non ischémique, les auteurs ont démontré que les facteurs indépendants prédictifs de survie à 10 ans étaient les suivants : âge > 70 ans, classe fonctionnelle NYHA et diamètre

atrial > 60 mm (survie de 11 % à 10 ans chez ceux avec OG > 60 mm versus 42 % chez ceux avec OG < 60 mm).

5. Cardiomyopathie dilatée

L'impact pronostique de la taille de l'OG a également été testé dans des cohortes de patients atteints de CMD non ischémique. Là encore, un diamètre antéro-postérieur de l'OG > 45 mm était un paramètre prédictif indépendant de la survie à long terme, en plus de la pression télédiastolique du VG > 17 mmHg et de la capacité à l'exercice [16].

Une autre équipe s'est intéressée au volume atrial indexé en 2D et a montré qu'une dilatation > 68,5 mL/m² était corrélée au taux de décès ou de transplantation cardiaque (au cours d'un suivi de 41 mois) chez 337 patients (moyenne d'âge de 60 ans, 84 % étant des hommes) [17]. Dans ce travail, les déterminants de la dilatation de l'OG étaient la baisse de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), la survenue de fibrillation atriale (FA), le degré de l'insuffisance mitrale (IM), le rapport E/A et la pression télédiastolique du VG.

La fonction atriale évaluée par la technique du 2D *speckle-tracking*, notamment le pic du *strain* longitudinal global, a été analysée chez 36 patients ayant une cardiopathie dilatée, une FEVG < 35 % et en insuffisance cardiaque. Ces patients ont eu simultanément une échographie et une évaluation des pressions capillaires pulmonaires de manière invasive par cathétérisme cardiaque [18]. La corrélation entre les pressions capillaires pulmonaires et le pic du *strain* atrial longitudinal global était excellente ($r = -0,81$; $p < 0,0001$), avec une valeur seuil de +15 % pour prédire une élévation des pressions de remplissage du VG. Dans cette même population, le rapport *e/e'* n'était pas significativement associé aux pressions capillaires pulmonaires ($r = 0,15$).

POINTS FORTS

- ➔ Le volume OG doit être préféré à la surface et au diamètre antéro-postérieur atrial.
- ➔ L'oreillette gauche permet de faire le diagnostic différentiel de certaines cardiomyopathies.
- ➔ Le volume de l'oreillette gauche est un paramètre pronostique majeur ; il est à la fonction diastolique ce qu'est la fraction d'éjection à la fonction systolique.
- ➔ La fonction atriale est plus difficile à apprécier, mais elle complète l'analyse du volume de l'OG.
- ➔ Le *strain* longitudinal atrial semble être un élément prometteur pour appréhender la fonction de l'OG. Ayant une courbe d'apprentissage relativement rapide, sa diminution reflète le degré de fibrose atriale telle qu'elle est objectivée par l'IRM et l'analyse histologique.

6. Cardiopathie ischémique

Dans une étude incluant 109 patients (âge moyen 63 ans, 89 hommes) ayant une cardiopathie ischémique confirmée, associée à une dysfonction VG (FEVG < 40 %) et une NYHA > II (ont été exclus ceux qui avaient un syndrome coronaire aigu, une FA persistante ou tout type de valvulopathie significative associée), Sabharwal *et al.* [19] ont démontré qu'un volume de l'OG en 2D > 60 mL était un facteur indépendant de décès à long terme.

7. La non-compaction du VG

La littérature est pauvre concernant l'intérêt de l'étude de l'OG dans cette cardiopathie rare. Un travail publié en 2008 [20] a inclus 17 patients ayant eu un diagnostic de non-compaction et 17 sujets contrôles appariés pour l'âge et le sexe. L'étude de la fonction atriale a été réalisée en ETT 3D. Les auteurs ont trouvé que la fonction contractile atriale était augmentée dans le groupe "non-compaction" comparée à celle du groupe contrôle, suggérant que la fonction atriale systolique augmentait dans

cette pathologie pour compenser la dysfonction VG liée à la non-compaction.

8. La fonction atriale par IRM

L'IRM est une excellente technique, fiable pour la mesure des volumes des cavités cardiaques. Le volume de l'OG peut être évalué par l'IRM avec une résolution spatiale optimale, à l'aide de la technique de Simpson ou aire-longueur. Le principal problème est l'aspect chronophage et "temps machine" de cette méthode, qui limite son utilisation en routine clinique. Malgré tout, l'avantage majeur de l'IRM est sa capacité à caractériser les tissus.

Une équipe américaine dirigée par Marrouche *et al.* [21] a proposé une classification du degré de fibrose atriale en quatre stades, le stade I correspondant à l'absence de fibrose et le stade IV à une fibrose étendue. Cette classification, dite de l'Utah, a été validée dans d'autres cohortes. Elle a été corrélée à l'histologie et au *strain* atrial obtenu par ETT. Un *strain* longitudinal atrial abaissé corrèle avec un stade Utah avancé, donc une fibrose étendue. À l'opposé, un *strain*

REVUES GÉNÉRALES

Cardiomyopathies

préservé reflète une absence de fibrose en histologie et à l'IRM.

9. L'oreillette pour le diagnostic différentiel entre la péricardite constrictive et la cardiopathie restrictive

Le diagnostic différentiel entre péricardite chronique constrictive (PCC) et cardiopathie restrictive (CMR) est difficile, plusieurs paramètres ayant été proposés. Dans un travail publié en 2011 [22], l'analyse des volumes des deux oreillettes en IRM paraît être un facteur discriminant entre CMR et PCC. Ainsi, le rapport des volumes OG/OD est plus élevé en cas de PCC : $1,5 \pm 0,29$ versus $1,12 \pm 0,3$ en cas de CMR ($p < 0,05$). Un rapport 1,32 a la meilleure AUC (0,83) pour prédire la PCC.

Conclusion

Quel que soit le type de cardiopathie sous-jacente, l'évaluation de la taille de l'OG doit être faite de préférence en mesurant son volume indexé en 2D. Le volume de l'OG est un paramètre sensible, et son élargissement reflète la sévérité et la chronicité de la dysfonction diastolique et systolique de toutes sortes de cardiopathies. Dans certaines situations, le volume de l'OG peut aider au diagnostic positif et différentiel de certaines cardiomyopathies. La dilatation de l'OG est associée aux événements cardiovasculaires, et à la mortalité cardiovasculaire et globale.

La fonction de l'OG, qu'elle soit étudiée par la méthode des volumes ou la méthode des déformations/*strain* reflète probablement le degré de fibrose atriale et pourrait avoir une valeur surajoutée par rapport à la seule estimation du volume maximal téléstolique. Cependant, en raison du manque de standardisation de son étude, il n'est pas recommandé de la faire pour le moment.

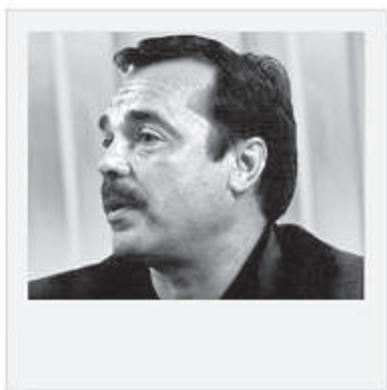
Bibliographie

1. RAPEZZI C, ARBUSTINI E, CAFORIO AL *et al*. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*, 2013;34:1448-1458.
2. LANG RM, BIERIG M, DEVEREUX RB *et al*. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*, 2006;7:79-108.
3. LANG RM, BADANO LP, MOR-AVI V *et al*. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 2015; 28:1-39.e14.
4. BOUZAS-MOSQUERA A, BROULLON FJ, ALVAREZ-GARCIA N *et al*. Left atrial size and risk for all-cause mortality and ischemic stroke. *CMAJ*, 2011;183:E657-664.
5. NISTRI S, OLIVOTTO I, BETOCCHI S *et al*. Prognostic significance of left atrial size in patients with hypertrophic cardiomyopathy (from the Italian Registry for Hypertrophic Cardiomyopathy). *Am J Cardiol*, 2006;98:960-965.
6. YANG WI, SHIM CY, KIM YJ *et al*. Left atrial volume index: a predictor of adverse outcome in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*, 2009; 22:1338-1343.
7. MOON J, SHIM CY, HA JW *et al*. Clinical and echocardiographic predictors of outcomes in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2011;108:1614-1619.
8. Authors/Task Force members, ELLIOTT PM, ANASTASAKIS A *et al*. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2014;35:2733-2779.
9. ROSCA M, POPESCU BA, BELADAN CC *et al*. Left atrial dysfunction as a correlate of heart failure symptoms in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*, 2010;23:1090-1098.
10. PARASKEVAIDIS IA, PANOU F, PAPADOPOULOS C *et al*. Evaluation of left atrial longitudinal function in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a tissue Doppler imaging and two-dimensional strain study. *Heart*, 2009;95:483-489.
11. GABRIELLI L, ENRIQUEZ A, CORDOVA S *et al*. Assessment of left atrial function in hypertrophic cardiomyopathy and athlete's heart: a left atrial myocardial deformation study. *Echocardiography*, 2012; 29:943-949.
12. BOYD AC, LO Q, DEVINE K *et al*. Left atrial enlargement and reduced atrial compliance occurs early in Fabry cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*, 2013; 26:1415-1423.
13. MOHTY D, PIBAROT P, DUMESNIL JG *et al*. Left atrial size is an independent predictor of overall survival in patients with primary systemic amyloidosis. *Arch Cardiovasc Dis*, 2011;104:611-618.
14. FITZGERALD BT, SCALIA GM, CAIN PA *et al*. Left atrial size--another differentiator for cardiac amyloidosis. *Heart Lung Circ*, 2011;20:574-578.
15. AMMASH NM, SEWARD JB, BAILEY KR *et al*. Clinical Profile and Outcome of Idiopathic Restrictive Cardiomyopathy. *Circulation*, 2000;101:2490-2496.
16. MODENA MG, MUIA N, SGURA FA *et al*. Left atrial size is the major predictor of cardiac death and overall clinical outcome in patients with dilated cardiomyopathy: A long-term follow-up study. *Clin Cardiol*, 1997;20:553-560.
17. ROSSI A, CICOIRA M, ZANOLLA L *et al*. Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40:1425.
18. CAMELI M, LISI M, MONDILLO S *et al*. Left atrial longitudinal strain by speckle tracking echocardiography correlates well with left ventricular filling pressures in patients with heart failure. *Cardiovascular Ultrasound*, 2010;8:14.
19. SABHARWAL N, CEMIN R, RAJAN K *et al*. Usefulness of left atrial volume as a predictor of mortality in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2004;94:760-763.
20. NEMES A, ANWAR AM, CALISKAN K *et al*. Evaluation of left atrial systolic function in noncompaction cardiomyopathy by real-time three-dimensional echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2008;24:237-242.
21. MARROUCHE NF, WILBER D, HINDRICKS G *et al*. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *Jama*, 2014;311:498-506.
22. CHENG H, ZHAO S, JIANG S *et al*. The relative atrial volume ratio and late gadolinium enhancement provide additive information to differentiate constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2011;13:15.

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

Les nouvelles recommandations de la Société Française de Cardiologie sur les tests d'effort (1^{re} partie)

RÉSUMÉ : Ces nouvelles recommandations sont beaucoup plus précises que celles de 1997 et insistent particulièrement sur la sécurité du patient, en précisant notamment ce qui dépend de la structure et la part de responsabilité du cardiologue. Elles s'appliquent bien entendu aussi à la mesure des gaz expirés, aux tests d'effort pratiqués en médecine nucléaire et aux échocardiogrammes d'effort.



→ D.-M. MARCADET
Clinique Turin, PARIS.

Le GERS (Groupe Exercice Réadaptation Sport de la Société Française de Cardiologie) a jugé nécessaire d'entreprendre une mise à jour des recommandations concernant la pratique des tests d'effort en cardiologie (les précédentes datent de 1997). Ce document présente deux parties. Une première, acceptée par le conseil d'administration de la Société Française de Cardiologie en janvier 2016, concernant les conditions de sécurité, le local, le matériel et le personnel nécessaire à la réalisation de cet examen. Une seconde concernant l'interprétation, les indications et les contre-indications, actuellement en phase finale de rédaction. Nous traiterons ici uniquement de la première partie.

Ces recommandations sont beaucoup plus précises que celles de 1997. Elles fixent le cadre pour diminuer au maximum le risque de survenue d'une complication grave lors d'une épreuve d'effort (EE). Même si ce risque est exceptionnel, il n'est pas nul. La réalisation d'une EE, quelle que soit son indication, impose donc toujours des conditions techniques et de sécurité optimales.

La structure d'accueil

Si la structure d'accueil ne dispose pas d'une unité de soins intensifs de cardiologie, il faudra alors mettre en place une série de mesures :

- création d'une **salle d'urgence spécifique**, équipée du matériel nécessaire à une réanimation cardiaque (scope, défibrillateur, chariot d'urgence, matériel d'intubation et de ventilation), dans l'attente d'un transfert éventuel du patient ;
- assurer l'accès des patients, dont l'état de santé le nécessite, à une unité spécialisée (unité d'urgence – unité de réanimation – unité de soins intensifs) **par voie de convention avec un autre établissement de santé** ou groupement de coopération sanitaire possédant une unité de soins intensifs cardiologiques ;
- un **protocole d'intervention et d'évacuation d'urgence** doit être établi avec le SMUR ou le SAMU et connu du personnel exerçant dans la structure.

La salle d'examen

Elle doit être suffisamment grande pour permettre une circulation aisée autour du patient. Elle doit disposer d'un télé-

REVUES GÉNÉRALES

Recommandations

POINTS FORTS

- ➔ Présence de soins intensifs ou, dans le cas contraire, d'une salle d'urgence dédiée avec convention avec un autre établissement en disposant.
- ➔ Le cardiologue doit être assisté par une autre personne (infirmière, médecin ou technicien de laboratoire).
- ➔ L'ensemble du personnel doit être formé à la technique et aux gestes d'urgence, et mettre ses connaissances régulièrement à jour.

phone, d'une source d'oxygène, d'un système d'aspiration des mucosités prêt à l'emploi, d'un chariot d'urgence avec un défibrillateur et du matériel destiné à protéger le personnel des expositions au sang et autres liquides biologiques.

Le matériel d'épreuve d'effort (tapis roulant, bicyclette ergométrique) doit être régulièrement étalonné. Le matériel médical de surveillance des EE doit être conforme aux normes en vigueur et comporter **un appareillage d'électrocardiographie (ECG) d'effort** permettant d'enregistrer 12 dérivations, dont au moins 3 de manière simultanée. Ce système doit permettre un monitoring visuel permanent de l'ECG pendant l'effort et la récupération. Les tracés ECG enregistrés doivent être de bonne qualité, stables et sans artefacts. Tout événement électrocardiographique doit être enregistrable. La réalisation de tracés informatisés moyennés avec possibilité d'impression de l'ECG en temps réel est fortement recommandée.

On devra disposer d'un matériel adapté pour une mesure régulière de la pression artérielle. La présence d'un appa-

reil d'analyse des échanges gazeux ou d'échocardiographie est facultative.

Le local devra enfin disposer du **même matériel que celui de la salle d'urgence** pour les structures qui ne possèdent pas de soins intensifs.

Doivent être présents dans le local :

- une fiche de conduite à tenir en cas de survenue d'une complication grave réclamant une réanimation et/ou une évacuation d'urgence ;
- des algorithmes de réanimation cardiopulmonaire (RCP) et d'usage du défibrillateur, actualisés selon les recommandations en vigueur et devant inclure les numéros d'urgence (appel d'aide complémentaire, SAMU-SMUR) ;
- les numéros d'urgence clairement affichés dans le local.

Responsabilité des personnels de la structure

L'épreuve d'effort cardiologique doit être menée sous la responsabilité d'un cardiologue familiarisé avec cet examen. Celui-ci est en particulier garant de la

sécurité du patient. Il doit s'assurer de la qualité du local, du matériel utilisé et du niveau de compétence du personnel. Il est responsable de l'indication, de la vérification de l'absence de contre-indication et de l'information du sujet pour obtenir son consentement. De même, il doit assurer la surveillance en permanence de l'examen et intervenir immédiatement en cas de complication. Il devra enfin faire respecter la prévention des risques infectieux.

Ce cardiologue doit obligatoirement être assisté d'un collaborateur (médecin, infirmière, technicien de laboratoire) pendant la réalisation du test. Ce collaborateur doit être particulièrement formé à la pratique de l'examen, mais aussi aux gestes d'urgence. **La présence de deux personnes expérimentées est donc nécessaire pendant le déroulement de l'EE, quel que soit le risque cardiovasculaire du sujet.**

Le cardiologue et le personnel doivent suivre régulièrement des mises à niveau pour l'actualisation des connaissances et maîtriser les gestes d'urgence.

Pour en savoir plus :

CARRÉ F, MARCADET D, PAVY B, BOSSER G. Recommandations de la Société Française de Cardiologie pour la bonne pratique des épreuves d'effort. À paraître.

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

www.realites-cardiologiques.com

The screenshot displays the homepage of the website **réalités CARDIOLOGIQUES**. At the top, there is a navigation bar with links for "Se connecter" and "S'inscrire", and a search bar. Below this is a main navigation menu with categories: ACCUEIL, DOSSIERS, ARTICLES, FORMATION, CONGRÈS, PASSERELLES, PATRIMOINE, and HISTOIRE ET PHILO. The main content area features several featured articles and sections:

- REVUES GÉNÉRALES**: A large article titled "À quels patients proposer une ablation en première intention ?" dated 4 JUILLET 2016, accompanied by an image of a medical professional in scrubs.
- REVUES GÉNÉRALES**: A smaller article titled "Épidémiologie et facteurs de risque du SCA chez la femme" with an image of a doctor examining a patient's arm.
- REVUES GÉNÉRALES**: Two smaller articles: "Hypertension pulmonaire d'origine cardiaque gauche: cri..." and "Stents coronaires et sport", each with a corresponding medical image.
- BILLET DU MOIS**: A section with a featured article titled "Statines et antihypertenseurs en prévention primaire: les leçons de l'évaluation d'une poly-pill" dated 25 JUIN 2016. Below the title, it states: "Lors des sessions scientifiques de 2016 de l'American College of Cardiology, tenues à Chicago du 1er au 4 avril 2016, les résultats de l'étude HOPE-3 ont été présentés".
- ARCHIVES NUMÉROS**: A section showing a stack of magazine covers with the title "ARCHIVES NUMÉROS" and a right-pointing arrow.
- COURS**: A section titled "COURS Imagerie et cardiomyopathie de Tako-Tsubo" with an anatomical illustration of a heart.
- Other articles in the sidebar**:
 - 7 AVRIL 2016: "Traitement du diabète de type 2, les choses peuvent-elles encore rester comme avant ?"
 - 3 MARS 2016: "Baisse de l'espérance de vie: on aura tout entendu..."
 - 8 FÉVRIER 2016: "Entrons dans le monde merveilleux des applications santé"
 - 12 JANVIER 2016: "Les statines seraient dangereuses."

+ riche + interactif + proche de vous

Praxbind[®], 1^{er} agent de réversion spécifique d'un AOD



NOUVEAU

Pradaxa[®]
dabigatran etexilate

Praxbind[®]
idarucizumab
2,5g/50ml-Solution injectable/pour perfusion

- **Pradaxa[®]** est indiqué dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge \geq 75 ans, insuffisance cardiaque (classe NYHA \geq II), diabète, hypertension artérielle⁽¹⁾. Compte tenu de l'absence d'antidote et en l'absence de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante, la prescription des anticoagulants oraux non AVK n'est préconisée qu'en 2^{ème} intention, à savoir dans les cas suivants :
 - chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ;
 - chez les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR⁽²⁾.
- **Praxbind[®]** est l'agent de réversion spécifique du dabigatran et est indiqué chez les patients adultes traités par Pradaxa[®] (dabigatran etexilate) quand une réversion rapide de ses effets anticoagulants est requise :
 - Pour une urgence chirurgicale ou des procédures urgentes
 - En cas de saignements menaçant le pronostic vital ou incontrôlés⁽³⁾

Non remboursé et non agréé aux collectivités à ce jour. Pris en charge selon les conditions définies à l'article L.162-16-5-2 du Code de la Sécurité Sociale suite à l'ATU accordée le 06/11/2015. Réservé à l'usage hospitalier

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



Les mentions légales sont accessibles sur la base de données publique des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> ou scannez le code ci-contre.

1- Résumé des Caractéristiques du Produit Pradaxa[®]
2- HAS. Commission de la Transparence. Avis. 17 décembre 2014. www.has-sante.fr.
3- Résumé des Caractéristiques du Produit Praxbind[®]