Mensuel
Mars 2019

réalités

n° 344

CARDIOLOGIQUES

Le billet du mois de F. Diévart

Quelles sont les bonnes indications de la fermeture percutanée d'une CIA ?

Complications mécaniques liées aux sondes des dispositifs implantables

Infarctus du patient tritronculaire : quelles modalités de revascularisation ?

Rôle des biomarqueurs dans la détection de la cardiotoxicité

Savoir analyser une courbe de survie de Kaplan-Meier avec Landmark analysis

www.realites-cardiologiques.com

La FMC du cardiologue d'aujourd'hui pour préparer la médecine de demain

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

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION
Dr B. Brembilla-Perrot, Dr J. Chapman, Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dacher, Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Dr F. Diévart, Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana, Dr L. Fermont, Dr J.M. Foult, Dr D. Himbert, Pr Ph. Hoang The Dan, 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. Scheublé, Dr L. Tafanelli, Dr B. Vaisse, Pr B. Verges

RÉDACTEUR EN CHEF
Dr M. Genest

DIRECTEUR DE LA RÉDACTION
Dr F. Diévart

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION
Dr R. Niddam

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

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION
M. Meissel, M. Anglade

PUBLICITÉ
D. Chargy

RÉDACTEUR GRAPHISTE
M. Perazzi

MAQUETTE, PAO
D. Plaisance

IMPRIMERIE
Impression : bialec
23, allée des Grands Pâquis
54180 Heillecourt
Commission Paritaire : 0122 T 81117
ISSN : 1145-1955
Dépôt légal : 1er trimestre 2019

Sommaire

Mars 2019

n° 344

Billet du mois

3 **L'antidote : restez calme et continuez (épisode 3)**
F. Diévart

Revues générales

10 **Quelles sont les bonnes indications de la fermeture percutanée d'une CIA ?**
C. Dauphin, A. Chalard

19 **Complications mécaniques liées aux sondes des dispositifs implantables. Incidence et pronostic**
H. Blangy, L. Freysz, A. Olivier, N. Sadoul

24 **Infarctus du patient tritronculaire : quelles modalités de revascularisation ?**
V. Auffret

33 **Rôle des biomarqueurs dans la détection de la cardiotoxicité**
D. Mohty

Astuces pour l'analyse critique d'article scientifique

39 **Savoir analyser une courbe de survie de Kaplan-Meier avec *Landmark analysis***
T. Pezel

Un bulletin d'abonnement est en page 9.

Image de couverture :
©deepadesigns@shutterstock.com

Billet du mois

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

"Je suis un type émotif, qui sait qu'il ne faut pas se fier aux émotions. Les chiffres eux, sont fiables et j'adore quand ils me démontrent que j'ai tort."
~ Jo Nesbø, écrivain, *Libération*, 10 décembre 2015, p. 30.

F. DIÉVART
ELSAN Clinique Villette, DUNKERQUE.

Ce troisième billet, d'une série de quatre, relatif à la publication du livre "*Le triomphe des Lumières*" de Steven Pinker a pour objet de présenter quelques-uns des grands éléments sur lesquels repose la thèse de l'auteur : démontrer par des faits que, contrairement à une idée commune, ce n'était pas mieux avant. Ainsi, la plupart des indicateurs témoignent des progrès majeurs de l'humanité notamment depuis 200 à 300 ans, avec une diminution constante de la violence, une amélioration constante de la qualité de l'environnement, une diminution constante des inégalités, un recul constant des maladies… Il ne s'agit pas d'une vision naïve du monde mais d'un constat brut issu d'une multitude d'analyses scientifiques de ces paramètres. Pour aboutir à ces conclusions, il a en effet fallu adopter une méthode scientifique, c'est-à-dire aller au-delà des opinions, des biais cognitifs, de la transformation de la réalité par les médias et donc de la perception faussée de la réalité qu'ils en donnent. Il a donc fallu élaborer des indicateurs, quantifier des données puis comparer leur évolution au fil du temps à une échelle à la fois longue en durée et grande dans l'espace, le plus souvent à l'échelle du monde, afin de ne pas juger de l'évolution du monde au seul prisme de l'actualité du quartier et du milieu dans lesquels on vit.

Il est à croire que le sujet traité par Steven Pinker est une nécessité car plusieurs autres livres – dont la lecture est aussi conseillée tant ils se complètent – reprenant le même thème sous des formes diverses sont parus récemment. Il en est ainsi de "*Non, ce n'était pas mieux avant*" de Johan Norberg (éditions Plon, mai 2018), "*Au bon vieux temps*" de Marion Cocquet et Pierre-Antoine Delhomais (éditions de l'Observatoire, septembre 2018) et "*Factfulness*" de Hans Rosling (éditions Flammarion,

Petite liste de lecture pour enfin conclure que "Non, ce n'était pas mieux avant"…

Billet du mois

février 2019). Les deux premiers livres reposent plus sur des anecdotes ou des histoires permettant de comparer une situation concrète d'une époque à l'autre, le troisième fournit une méthode pour modifier notre vision autocentrée du monde. Celui de Steven Pinker complète cette approche en fournissant de nombreux graphiques concernant les thèmes qu'il aborde comme ceux reproduits dans les différentes figures de ce billet (issus de la banque de donnée "*Our World in Data*").

L'évolution du monde en quelques graphiques

1. Six grands indicateurs

Le principe commun aux 6 graphiques de la ***figure 1*** est de postuler que, durant la période allant de 1800 à 2015, le monde ne comprend que 100 personnes, et de montrer comment ont évolué les taux de 6 indicateurs dans cette période rapportés à ces 100 personnes (une façon simple d'illustrer des pourcentages, à données constantes par ailleurs), et ainsi :

– concernant l'extrême pauvreté, en 1800, sur 100 personnes, 94 étaient considérées comme extrêmement pauvres et, en 2015, ce chiffre n'est plus que de 10 personnes ;

– concernant l'éducation de base, c'est-à-dire la scolarisation, en 1800, sur 100 personnes, 17 accédaient à une scolarisation et, en 2015, le chiffre était de 86 ;

– concernant l'alphabétisation, en 1800, sur 100 personnes, 88 étaient incapables de lire et, en 2015, ce chiffre n'est plus que de 15 personnes ;

– concernant la démocratie, en 1800, il était considéré qu'une seule personne sur 100 vivait dans une démocratie et, en 2015, ce chiffre était de 56 personnes ;

– concernant la vaccination (contre la diphtérie, la coqueluche et le tétanos), de 1800 à 1960, personne n'était vacciné et, en 2015, 86 personnes sur 100 étaient vaccinées ;

– enfin, concernant la mortalité infantile, en 1 800 sur 100 naissances, 47 mouraient avant l'âge de 5 ans et, en 2015, ce chiffre n'est plus que de 4 personnes.

2. La pollution

Certes, il ne s'agit pas de nier la réalité du réchauffement climatique, mais il y a des réalités, en matière de pollution, réalités éventuellement chiffrées, qu'il convient de rappeler. Pour cela, un bon exercice est par exemple de lire un ouvrage dont le titre semble être un oxymore : "*La pollution au Moyen Âge*" de Jean-Pierre Leguay (éditions Jean-Paul Gisserot, 1999). Il est bref et instructif et, si vous le lisez, vous penserez très vite qu'en matière de pollution, il vaut mieux vivre à Paris en 2019 plutôt qu'en l'an 1000. Pourtant, tout indique que l'air devait être pur en l'an 1000, du moins dans l'an 1000 que l'on idéalise sans l'avoir connu, tel qu'on l'a vu dans les productions hollywoodiennes, tel qu'on le perçoit en en voyant ses vestiges de pierres qui n'étaient autres que les résidences d'une minorité, tel qu'on l'imagine à la lecture des chansons de geste (*La Chanson de Roland*…) et de la littérature courtoise.

Mais revenons sur terre et n'oublions pas qu'à cette époque, il n'y avait pas d'adduction d'eau, donc on ne se lavait qu'exceptionnellement et, après avoir passé l'essentiel de sa vie à avoir mal aux dents, on était enfin heureux vers 27 ans parce que complètement édenté, mais ce bonheur était de courte durée puisqu'il ne restait en moyenne que 2 à 5 ans à vivre. N'oublions pas qu'il n'y avait pas non plus de système d'élimination des eaux et excréments, si ce n'est la rue, puis la Seine ou la Bièvre, au bord de laquelle étaient d'ailleurs installées des tanneries extrêmement polluantes. N'oublions pas que tous les animaux circulaient en ville, y faisant leurs besoins sur la terre des rues, y étaient abattus et vidés sur le devant des maisons, qui elles-mêmes prenaient feu facilement, sans que l'on puisse disposer d'eau pour éteindre l'incendie, que les rues n'étaient pas pavées et que l'on circulait entre des matières fécales humaines et animales, des tripes animales et tout ce que rejetaient les habitants puisqu'il n'y avait pas de ramassage d'ordure. N'oublions pas que lorsqu'il pleuvait, on circulait dans la boue et qu'alors, aucun charriot un tant soit peu chargé ne pouvait avancer sans s'embourber… Que lorsqu'on envisagea

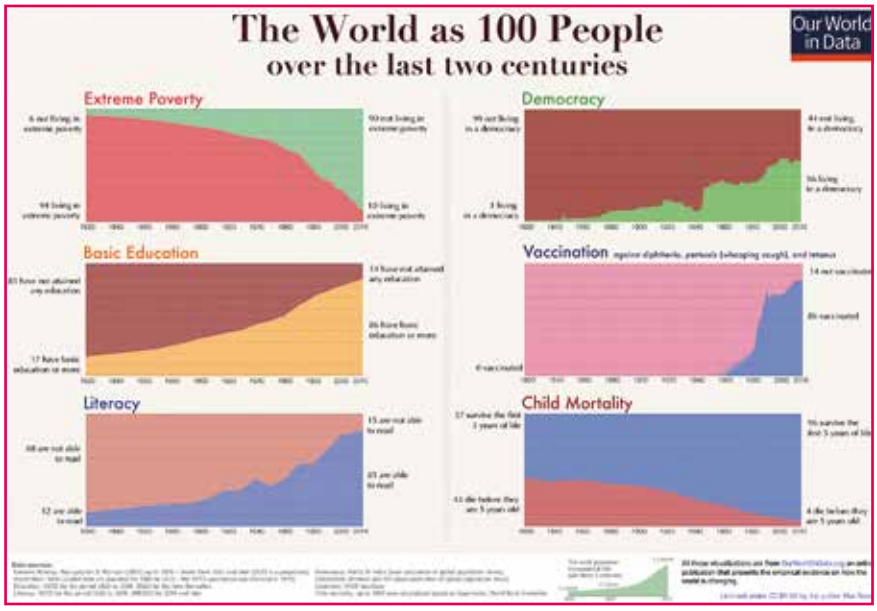


Fig. 1 : Évolution de plusieurs indicateurs entre 1800 et 2015 (source : *Our World in Data*).

enfin le pavage des rues, un problème se posait déjà : personne ne voulut payer…

Bon, d'accord pour le Moyen Âge, mais alors avançons de 1000 ans, soit vers les années 1900 à 1920 : là, les choses allaient mieux, les adductions d'eau se mettaient en place (mais il avait fallu une épidémie mortelle de choléra pour enfin prendre des mesures adaptées), le chauffage était assuré par le bois (d'où une déforestation massive en parallèle) et le charbon (sans filtre à particules) qu'il fallait livrer en ville. Les moyens de transport entre 1900 et 1920 comprenaient le cheval, les véhicules hippomobiles de toutes tailles, diligences, calèches, omnibus, les charrettes à bras, des vélos, les premières motocyclettes et les premières automobiles, les premiers camions, des tramways… et tout cela sans code de la route (***fig. 2***). Cela relativise un peu les problèmes de trottinettes des urbains de 2019, non ?

Si vous ne pensez pas encore que les problèmes d'aujourd'hui sont très relatifs, savez-vous quelle quantité d'urine de cheval était déversée dans les rues de New-York tous les jours en 1900 ? 200 000 litres ! Alors, n'hésitez pas à aller prendre un bain dans l'Hudson… mais plutôt en 2019. Oui, mais, dans le temps, sans la voiture, les transports étaient plus sûrs ? Non, un cheval, ça s'emballe, et si l'on rapporte la mortalité en taux standardisés, le taux de mortalité imputable aux chevaux était 10 fois plus élevé que celui dû à la circulation automobile en 1974, et ce alors que ce taux de 1974 était à cette époque 2 à 3 fois plus élevé que ce qu'il est aujourd'hui.

Fig. 2 : Circulation à Paris au début du xx^{e} siècle.

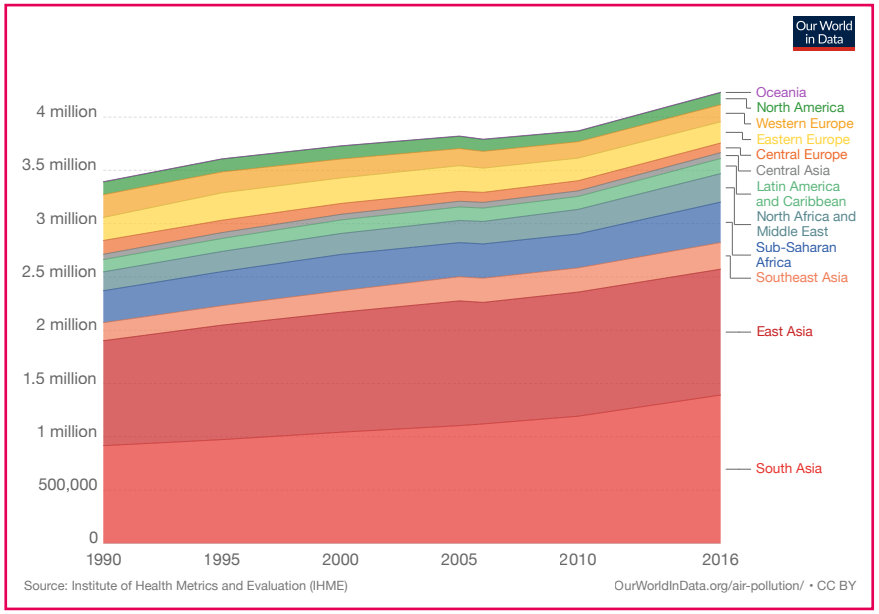


Fig. 3 : Évolution du nombre annuel absolu de décès attribués à la pollution de l'air extérieur par région du monde.

Londres maintenant : qui se rappelle de l'année 1952 et du fameux *smog* ? Un tel brouillard contenant des particules de suie et de dioxyde de souffre, issues de la combustion du charbon et des rejets des usines et des automobiles, ayant tellement obscurci le ciel que les gens rentraient chez eux à tâtons. Bilan : 12 000 morts en quelques jours. La Tamise, en 1957, était tellement polluée qu'elle fut déclarée biologiquement morte. Aujourd'hui, elle est en excellente santé et abrite 125 espèces de poissons différentes.

Bon d'accord, mais c'est l'Angleterre, regardez ce qui se passe en Inde et en Chine : on court à la catastrophe, tous les reportages le disent. OK pour les reportages, ils peuvent dire ce qu'ils veulent, mais regardons plutôt ce que disent vraiment les chiffres. C'est très simple, si l'on ne fait qu'écouter les médias, le message est le suivant : le taux de décès par la pollution de l'air est, en 2015 et par rapport à celui du Royaume-Uni, 9 fois plus important en Inde et 5 fois plus important en Chine. D'ailleurs, si l'on compare les nombres absolus de décès dus à la pollution de l'air à l'échelle mondiale, ils étaient de 3,39 millions de personnes en 1990 et de 4,23 millions de personnes en 2015 (***fig. 3***) : pas de doute, cela empire donc.

Maintenant, analysons les chiffres non pas en matière de valeur absolue, ou en comparant certains pays à d'autres, mais

Billet du mois

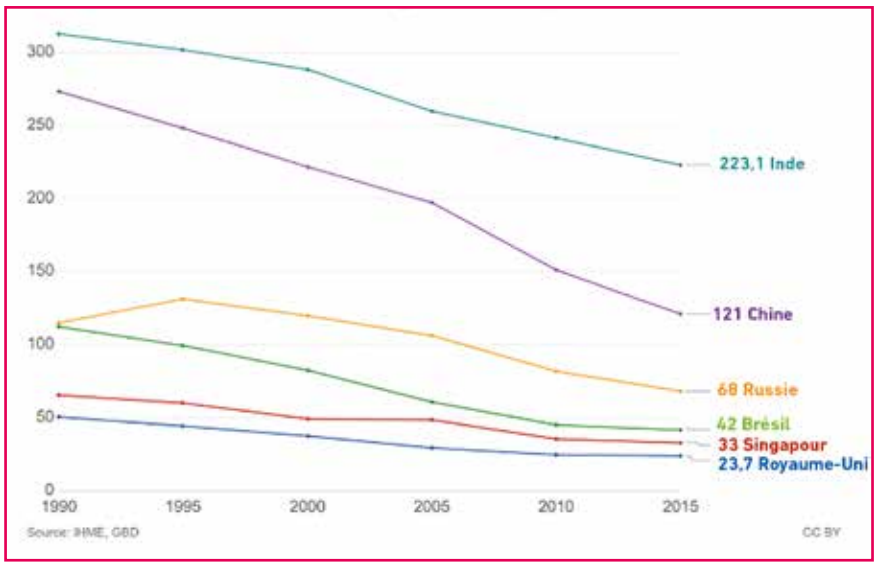


Fig. 4 : Évolution des taux de décès par la pollution de l'air pour 100 000 personnes dans divers pays. Taux standardisés pour l'âge en rapport avec la pollution de l'air (intérieure et extérieure) pour 100 000 personnes.

en matière d'évolution sur 25 ans. Si les valeurs précédentes restent exactes, plusieurs éléments doivent être soulignés. Le premier est que, si le nombre absolu de décès augmente, ce n'est pas que l'air est de plus en plus pollué, c'est que le nombre d'habitants de la planète augmente et donc le nombre de personnes soumises à cette pollution. En revanche, si l'on analyse l'évolution des décès en taux standardisé pour 100 000 (***fig. 4***), on s'aperçoit que dans toutes les régions du monde le risque de décès par la pollution de l'air diminue, et qu'à l'échelle du monde, ce taux standardisé est passé de 132 décès pour 100 000 en 1990 à 100 pour 100 000 en 2015.

Tiens, un week-end à Londres prévu, mais pas de chance, du fait d'un pic de pollution, la voiture utilisée n'a pas l'autorisation d'y circuler ce week-end ! Comment interpréter cela ? N'est-ce pas la preuve qu'il y a de plus en plus de pollution ? Ou est-ce parce que les seuils définissant la pollution ont été abaissés et/ou que des mesures ont été prises pour la limiter plus encore ? Regardons ce que disent les chiffres et leur évolution (***fig. 5***). Plusieurs des composants de la pollution atmosphérique ont nettement diminué entre 1970 et 2016 en Angleterre, la bonne réponse est donc que les seuils ont été abaissés et que des mesures ont été prises… Ainsi, la donnée chiffrée la plus impressionnante concernant le Royaume-Uni est la suivante : en 1970, il était rejeté dans l'air 6,5 millions de tonnes par an de dioxyde de souffre, en 2016, ce chiffre est tombé à 180 000 tonnes.

Oui, mais ça c'est l'Angleterre, nous voyons bien qu'en France, rien n'a été fait et que c'est de pire en pire. Alors regardons la ***figure 6*** avant de répéter ce que disent les "grands experts" médiatisés.

Il y a ainsi plusieurs façons d'exposer la réalité. On aura remarqué qu'il est facile, à partir de mêmes données, de prétendre qu'il y de plus en plus de décès dus à la pollution (il suffit de parler en chiffres absolus) et aussi de dire le contraire et d'affirmer qu'il y a de moins en moins de décès dus à la pollution (il suffit de parler en incidence ou taux standardisés).

À ce sujet, la ***figure 7*** illustre bien le problème posé en montrant que le nombre absolu de décès dans le monde a légèrement augmenté entre 2006 et 2016. Mais, que dit ce graphique ? Qu'en 2016 il y a eu 3 % de décès en plus qu'en 2006, mais c'est si l'on compare les nombres absolus, de même qu'il y a eu 15 % à 20 % de plus de décès par maladies non contagieuses (cancers et maladies cardiovasculaires), c'est donc bien que la situation est grave. Mais quand ce chiffre est analysé en fonction de ses causes, il révèle qu'il provient pour l'essentiel de l'accroissement de la taille de la population, et pour les maladies non contagieuses du vieillissement de la population.

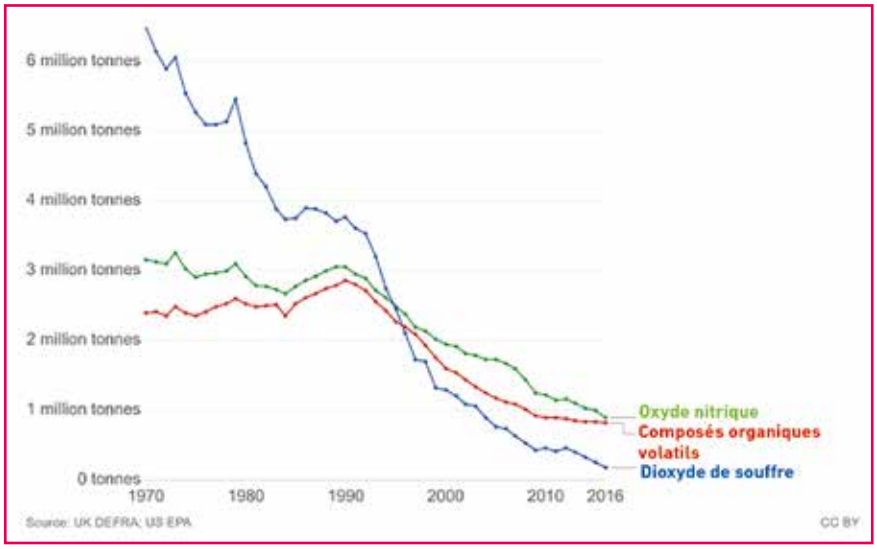


Fig. 5 : Évolution de divers polluants atmosphériques au Royaume-Uni entre 1970 et 2016 (oxyde nitrique, composés organiques volatils, dioxyde de souffre, mesurés en tonnes par an).

Ainsi, si les expositions aux facteurs de risque et autres facteurs de décès étaient restés constants durant cette décennie, l'augmentation du nombre de décès dus à l'augmentation de la taille de la population aurait été de 12,4 %. Or, si le taux n'est que de 3 %, c'est que l'incidence des principales causes de décès par âge a diminué du fait d'une diminution de l'exposition à certains facteurs de risque et du fait de certains facteurs qualifiés de résiduels (meilleur état de santé global des personnes, amélioration des systèmes de soins). Ainsi, l'amélioration des systèmes de soins a permis une réduction relative de 15,3 % des décès globaux, ce taux atteignant 30 % pour les décès par maladies contagieuses, maternelles, néonatales et nutritionnelles… et cela lors de la seule dernière décennie.

S'il peut y avoir différentes manières d'aborder le problème de l'évolution du monde, celles que choisissent les médias et ceux qui y interviennent sont assez particulières et toujours orientées vers le catastrophisme et la dramatisation, ce qui expose à l'incompréhension du public, voire de nous-mêmes, quand des données démontrent le contraire de ce qui est véhiculé quotidiennement par les chaînes et magazines prétendument d'informations. Espérons qu'à l'avenir le public soit plus critique, ce qui pourrait se faire car…

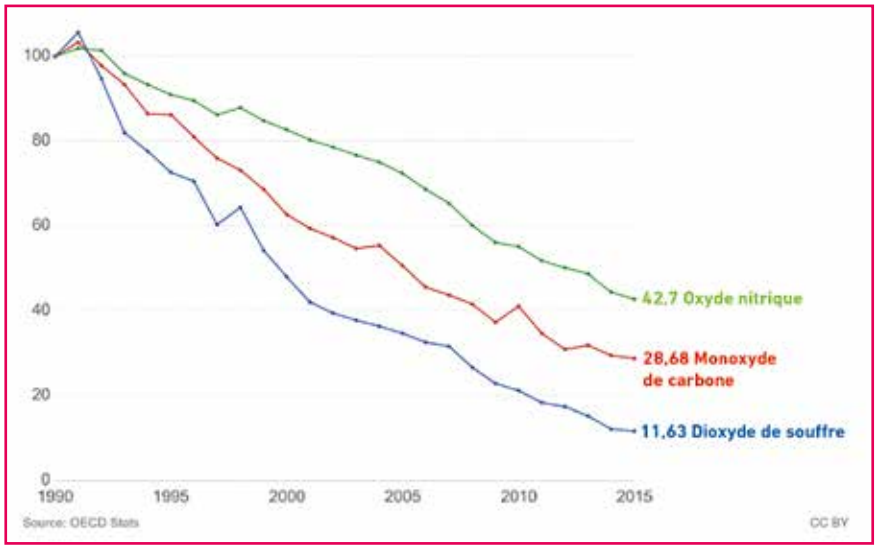


Fig. 6 : Évolution de divers polluants atmosphériques en France entre 1990 et 2015 (oxyde nitrique, monoxyde de carbone, dioxyde de souffre, mesurés par rapport à une base 100 en 1900).

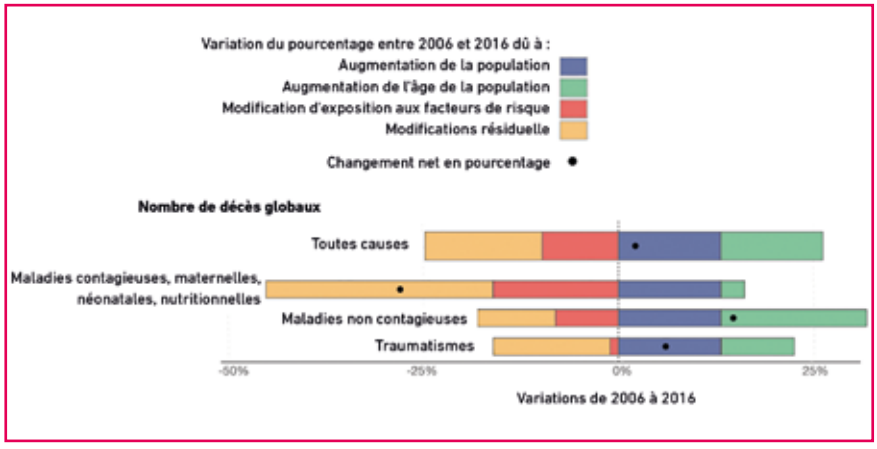


Fig. 7 : Causes des variations des chiffres absolus de décès.

3. Et le quotient intellectuel ?

Une des données les plus intrigantes que fournit l'évaluation scientifique de l'état des populations est que le quotient intellectuel moyen augmente progressivement et en moyenne au fil du temps dans toutes les populations, et même aux États-Unis (***fig. 8***). Certes, il est toujours possible de critiquer la valeur informative du quotient intellectuel mais son évolution favorable n'est-elle pas bon signe ? Et qui l'aurait soupçonné ?

4. Mais le risque de cancer ?

Dans les pays industrialisés, les décès par cancer sont en passe de devenir la première cause de décès, devant les maladies cardiovasculaires, comme c'est déjà le cas en France. Qu'est-ce que cela signifie ? Que les cancers ont fortement augmenté ? Que les maladies cardiovasculaires ont fortement diminué ? Un peu des deux ? En fait, il est utile de comparer non pas les chiffres absolus de décès dans une population, qui sont variables suivant l'évolution de la quantité et de l'âge de cette population, mais les taux standardisés. Et que montrent ces taux ? Que l'incidence des décès par maladie cardiovasculaire a très fortement diminué depuis 40 ans (en moyenne de 30 % par décennie), et beaucoup plus vite que l'incidence des décès par cancer qui elle aussi diminue pour la plupart des cancers, notamment les bronches, la prostate, le colon et le rectum.

Ainsi, les données nord-américaines (***fig. 9***) montrent que, tous cancers confondus, le taux moyen de survie à 5 ans est passé de 50,3 % entre 1970 et 1977 à 67 % entre 2007 et 2013. Deux cancers ont toutefois connu une évolution négative, le cancer de l'utérus et celui du col utérin.

Billet du mois

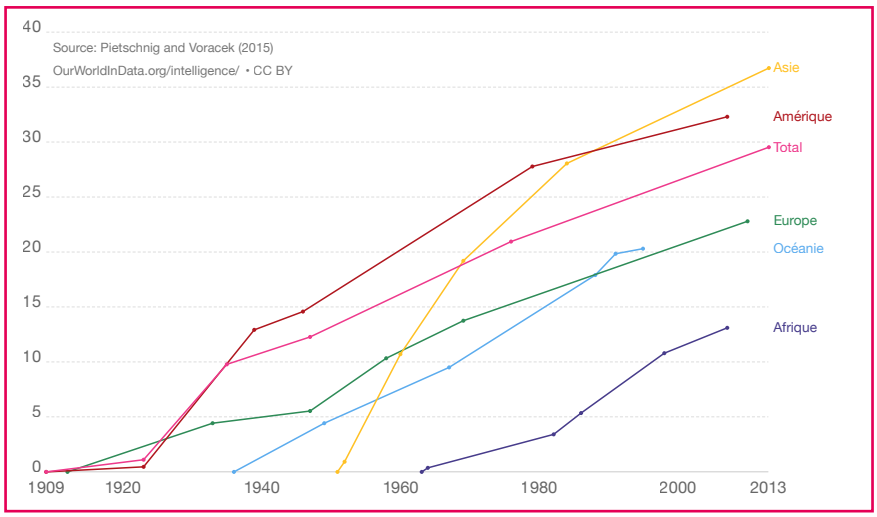


Fig. 8 : Évolution moyenne du quotient intellectuel dans diverses régions du monde au fil du temps depuis l'époque où il a commencé à être mesuré dans ces régions.

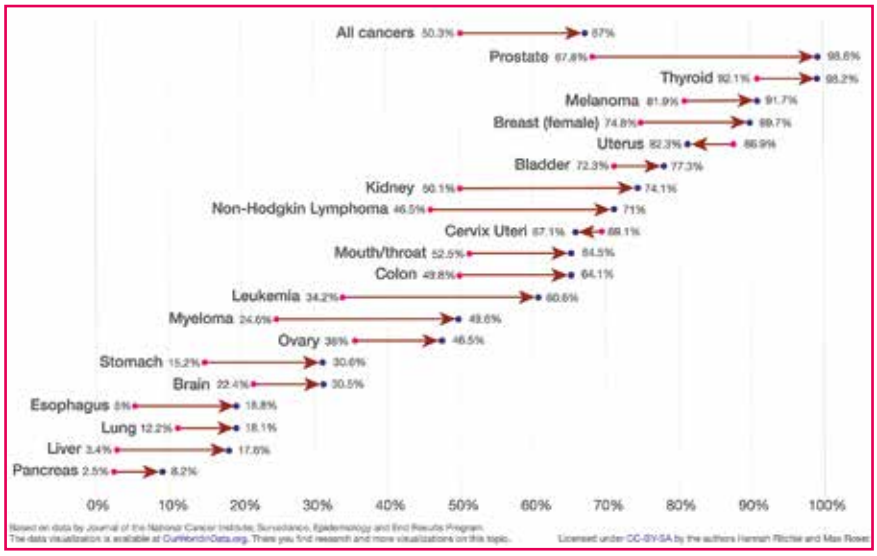


Fig. 9 : Évolution du taux de survie à 5 ans par cancer aux USA. Le départ de la flèche est le taux de survie entre 1970 et 1977. L'arrivée est le taux de survie entre 2007 et 2013.

En guise de conclusion

Pour conclure, nous ferons trois reprises d'auteurs qui rendent compte d'une situation qui peut se résumer en trois mots : des faits, des traces et des interprétations. Si chacun peut choisir son interprétation, le recours aux faits, maintenant disponibles, reste indispensable.

>>> La première reprise complète les éléments exposés dans les deux articles précédents de cette série et tente de rendre compte à sa façon d'une des raisons pour lesquelles il paraît très difficile d'avoir une vision globale des données, tant dans leur évolution que dans leur répartition spatiale. Elle émane de l'auteur d'un livre, "*Sapiens*", vendu à plusieurs millions d'exemplaires dans le monde et toujours en tête des ventes en France depuis sa parution en 2015, il s'agit de Yuval Noah Harari. Il disait dans *Le Point* du 22 novembre 2018 (p. 70) : "*Les gens ne se comparent jamais à leurs ancêtres, mais à leurs voisins d'aujourd'hui. Et si, dans quelques années, une élite accède à la vie éternelle, vous ne direz pas 'Oh, chouette ! Je vais vivre jusqu'à 110 ans', mais 'je vais mourir'*". Doit-on ajouter à cette situation que de nombreuses expérimentations ont démontré de plus que les gens ne connaissent même pas la réalité de leurs voisins d'aujourd'hui ?

>>> La deuxième est extraite du livre "*Au bon vieux temps*" de Marion Cocquet et Antoine Delhommais (p. 12). Elle illustre plus crûment que des graphiques et des chiffres la réalité de l'évolution des conditions de vie et la relativité des messages catastrophistes et déclinistes. La voici : "*On trouve un parfait exemple de ce passé idéalisé dans la célébration émue, par les critiques gastronomes parisiens, des cuisines 'traditionnelles', provinciales et rustiques – cuisine 'des terroirs', goûteuses et authentiques que la malbouffe menacerait. La vérité est que le repas 'traditionnel' de nos ancêtres se bornait à une soupe aux choux ou aux fèves dans laquelle on trempait des morceaux de pain de seigle rassis. La vérité était que dans lesdits terroirs, il était surtout 'traditionnel' de 'crever de faim' au sens littéral du terme… La grande famine des années 1693-1694 tua un million et demi de français*". Pendant ce temps-là, Louis XIV faisait la guerre à Heidelberg et aux Pays-Bas, envoyait des troupes au Canada, sans oublier au passage une priorité nationale : accorder un rang intermédiaire entre les pairs et les princes du sang à ses enfants légitimés, le duc de Maine et le comte de Toulouse.

>>> Enfin, la troisième est un extrait du livre de Steven Pinker (p. 269-270) et a pour objet de rendre compte d'une des raisons des progrès accomplis en 200 ans, car tous les indicateurs pris en compte (notamment l'espérance de vie pour le plus emblématique et l'alphabétisation), n'ont réellement commencé à évoluer de façon significative que depuis la révolution industrielle

survenue en Europe. Si l'on reproche à cette révolution d'être sous-tendue par l'économie capitaliste, d'avoir engendré une nouvelle pollution et de tendre vers l'épuisement de certaines ressources, vers le réchauffement climatique, elle est cependant, par ce qui la sous-tend, la révolution scientifique, à l'origine des améliorations tant de la qualité que de la quantité de vie.

L'extrait choisi à dessein illustre toute l'ambiguïté de la notion de progrès et de ses retombées sociales et économiques, car il s'agit d'une publicité diffusée en 1921 auprès de cultivateurs américains afin de les inciter à acheter un certain type de tracteur. La voici en intégralité : "*Souvent, l'urgence des travaux de printemps est ce qui vous pousse à retirer votre garçon de l'école pendant plusieurs mois. Cela vous paraît nécessaire – mais n'est pas juste vis-à-vis du gamin ! Vous dressez un obstacle sur le chemin de sa vie si vous le privez d'éducation. À notre époque, l'éducation devient de plus en plus indispensable au succès et au prestige dans tous les domaines de l'existence, y compris l'agriculture. Si vous pensez que votre propre éducation a été négligée, sans que vous n'y soyez pour rien, vous souhaiterez naturellement que vos enfants bénéficient des avantages d'une véritable éducation – qu'ils profitent de certaines choses auxquelles vous n'avez peut-être pas eu accès. Grâce au tracteur au kérosène Case, il devient possible pour un homme seul d'abattre plus de travail en un temps donné que ne pourraient le faire avec des chevaux, par leurs effets conjugués, un excellent travailleur et un garçon dévoué. En investissant maintenant dans un tracteur Case, une charrue Ground Detour et un équipement Harrow, votre fils pourra aller à l'école sans interruption, et les travaux de printemps ne pâtiront pas de son absence. Laissez le gamin à l'école – et remplacez-le aux champs par le tracteur au kérosène Case. Jamais vous n'aurez à regretter ces deux investissements.*" Cette publicité, notamment parce qu'elle est une publicité, ne contient-elle pas tout ce qui fait le monde actuel ?

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

réalités
CARDIOLOGIQUES

☐ 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

Bulletin d'abonnement

Nom : .....
Prénom : .....
Adresse : .....
Ville/Code postal : .....
E-mail : .....

Règlement
☐ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)
☐ Par carte bancaire n° |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
(à l'exception d'American Express)
Date d'expiration : |_|_|_| Cryptogramme : |_|_|_|

Signature :

Revues générales

Quelles sont les bonnes indications de la fermeture percutanée d'une CIA ?

RÉSUMÉ : La fermeture percutanée est devenue le traitement de première intention des communications interauriculaires (CIA) *ostium secundum*. Les contre-indications à ce geste sont rares : rebords déficients, élévation des résistances pulmonaires, élévation des pressions de remplissage gauches.
La fermeture de la CIA est habituellement proposée à partir de l'âge de 5-6 ans chez l'enfant, du fait d'un potentiel de fermeture spontanée, du faible retentissement clinique et du risque de complications plus élevé chez le plus petit. À l'âge adulte, le bénéfice de la fermeture se maintient même chez les personnes âgées.
L'échographie transthoracique permet de sélectionner les patients avant la procédure, en précisant l'anatomie de la CIA et son retentissement. L'ETO 3D offre une analyse anatomique plus précise par une "vue en face" du septum interauriculaire (SIA). L'expérience de l'opérateur et l'utilisation de techniques modifiées permettent d'élargir les indications. L'ablation d'une fibrillation auriculaire préexistante doit être proposée avant la fermeture du défect.
L'évolution vers l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est rare et grave chez les jeunes, plus fréquente mais également plus lente et réversible après fermeture chez les patients plus âgés. Un traitement vasodilatateur pulmonaire peut être utile pour rendre le patient éligible à la fermeture.

C. DAUPHIN, A. CHALARD
Service de Cardiologie,
CHU CLERMONT-FERRAND.

Il existe 4 grands types anatomiques de communication interauriculaire (CIA) [1] :
– *ostium secundum* (au niveau de la fosse ovale) ;
– *sinus venosus* (au niveau de l'abouchement des veines caves, le plus souvent associées à un retour veineux pulmonaire anormal partiel) ;
– *ostium primum* (contre les valves auriculoventriculaires) ;
– sinus coronaire, par déficience du toit de celui-ci (***fig. 1***).

Seules les CIA de type *ostium secundum* peuvent être fermées par voie percutanée. Pour ce type de CIA, cette technique est maintenant recommandée en première intention et permet d'obtenir un bénéfice de la fermeture quel que soit l'âge, du fait du faible taux de complications.

Les recommandations européennes et américaines sont les suivantes [1, 2] :

- La fermeture par cathétérisme interventionnel des CIA est la méthode de choix, lorsqu'elle est possible (IC) : diamètre des CIA < 38 mm et rebords de plus de 5 mm, sauf en rétro-aortique.

- Il faut fermer par voie percutanée les CIA "hémodynamiquement significatives", ayant une anatomie "favorable" et si les résistances pulmonaires sont basses (RP < 5 UW) (IB).

- Il faut fermer les CIA quelle que soit leur taille :
– si elles ont été responsables d'une embolie paradoxale (IIa-B) ;
– ou si elles entraînent une cyanose et que le *shunt* droit-gauche n'est pas

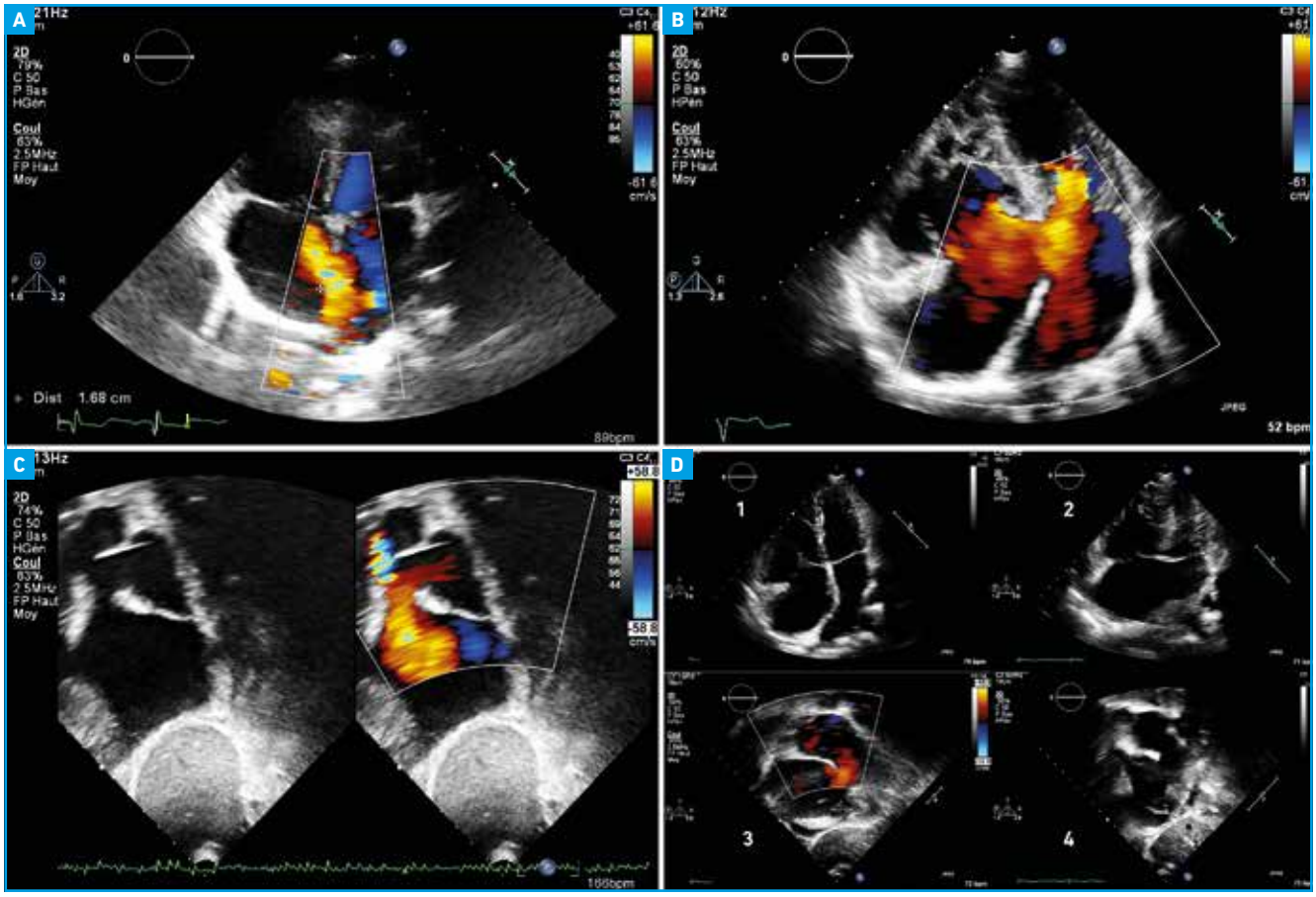


Fig. 1. A : coupe apicale 4 cavités, Doppler couleur, CIA *ostium secundum* ; **B :** coupe apicale 4 cavités, Doppler couleur, CIA *ostium primum* ; **C :** coupe sous-costale long axe orientée vers la veine cave supérieure, échographie bidimensionnelle et Dopper couleur, CIA *sinus venosus* ; **D :** CIA du sinus coronaire ; **1 :** coupe apicale 4 cavités ; **2 :** coupe apicale orientée vers le sinus coronaire qui est très dilaté ; **3 :** coupe sous-costale long axe orientée vers le sinus coronaire, doppler couler ; **4 :** coupe sous-costale long axe orientée vers le sinus coronaire, échographie bidimensionnelle.

nécessaire au maintien du débit cardiaque (IIa-B) ;
– s'il existe des facteurs de risque d'embolie paradoxale (IIc-B).

● Il ne faut pas fermer (IIIC) :
– les petites CIA non hémodynamiquement significatives et asymptomatiques ;
– les CIA avec élévation des résistances pulmonaires (syndrome d'Eisenmenger).

● La discussion de l'indication de fermeture de la CIA va donc se faire sur :
– l'anatomie (CIA, lésions associées) ;
– le retentissement hémodynamique ;
– le niveau des pressions pulmonaires [1-3].

Certaines populations (enfants, personnes âgées) vont poser des problèmes particuliers [3].

Enfin, le développement des prothèses, l'expérience des opérateurs et l'utilisation de "techniques modifiées" permettent progressivement de repousser les limites [3].

En France, les prothèses habituellement utilisées sont de type "Amplatzer", faites d'un double disque de Nitinol, avec "stent" ou "axe" central.

L'anatomie

Avec un peu d'expérience, l'échographie transthoracique (ETT) suffit dans la plupart des cas à "sélectionner" les patients pour une fermeture par voie percutanée. L'échographie transœsophagienne (ETO), dont il faut se rappeler qu'il s'agit d'un examen semi-invasif, pourra être réservée aux rares cas où l'ETT est non contributive chez l'adulte et au guidage de la procédure.

L'ETT permet tout d'abord d'apprécier le retentissement du *shunt* lié à une surcharge volumique des cavités droites : dilatation des cavités droites et septum paradoxal, niveau des pressions pulmonaires (***fig. 2***), estimation du rapport de débit (***fig. 3***).

Ces examens devront affirmer le type *ostium secundum* de la CIA. Ils devront également préciser le nombre de défects,

Revues générales

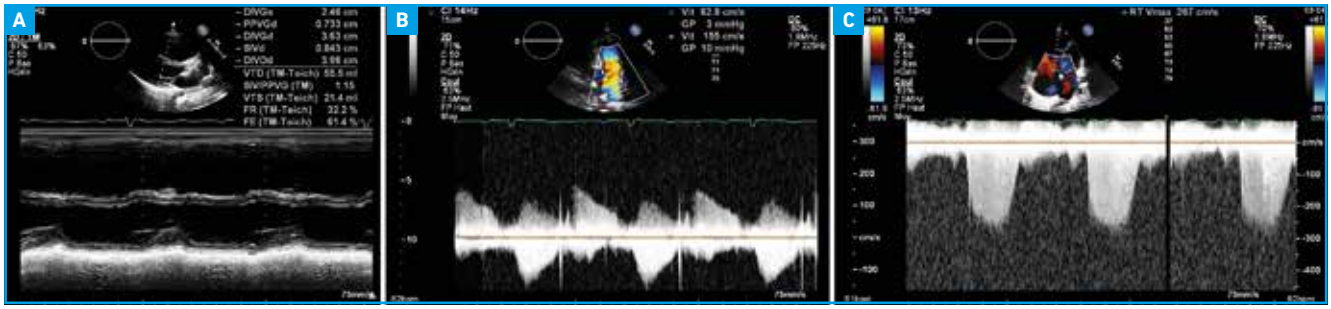


Fig. 2. A : TM parasternal passant par le VG, septum interventriculaire paradoxal ; **B :** Doppler continu : flux d'insuffisance pulmonaire ; **C :** Doppler continu : flux d'insuffisance tricuspide.

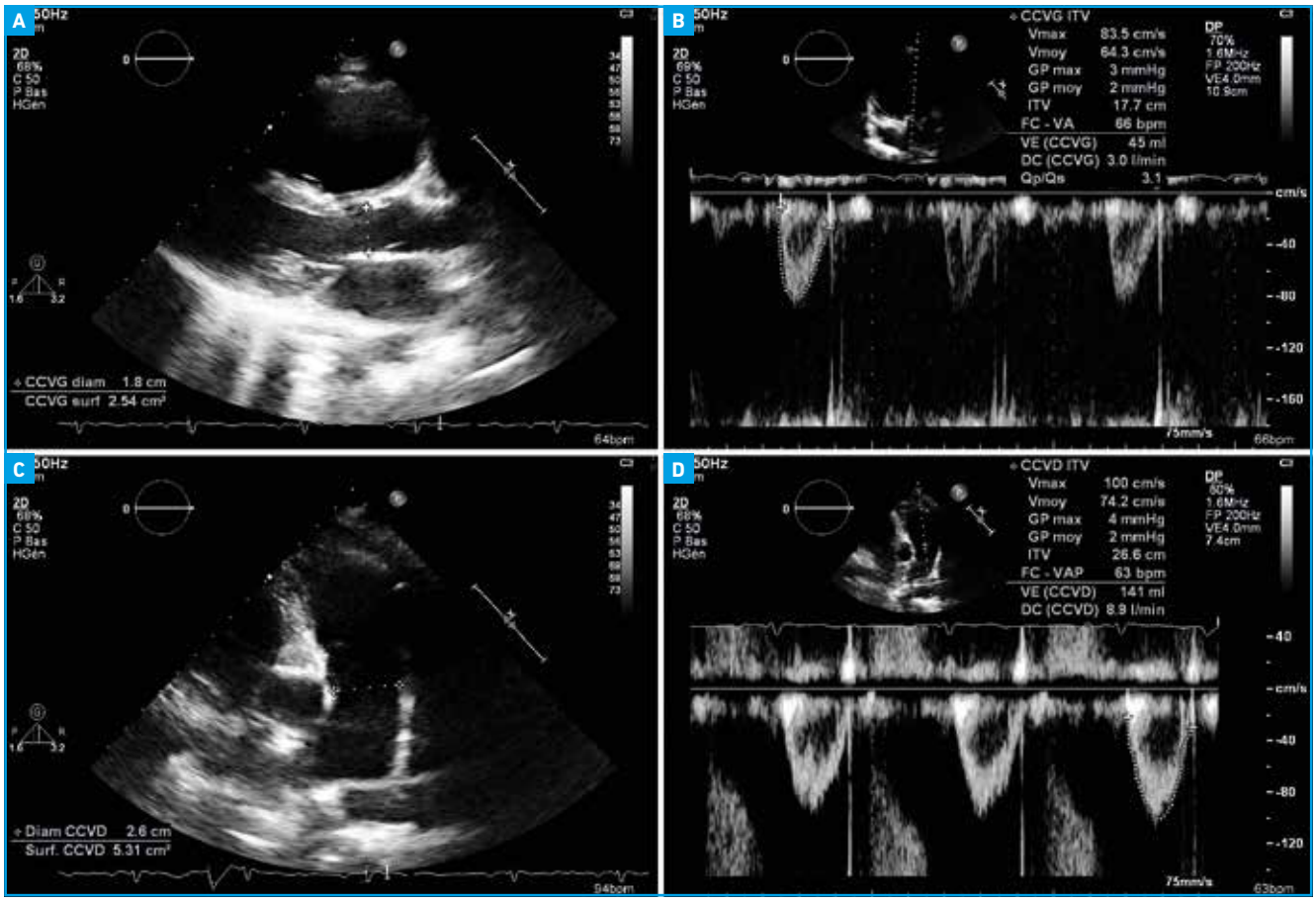


Fig. 3 : Mesure du rapport de débit. **A :** mesure du diamètre de la chambre de chasse du VG ; **B :** ITV sous-aortique ; **C :** mesure du diamètre de l'anneau pulmonaire ; **D :** ITV sous-pulmonaire. ITV : intégrale temps-vitesse.

l'existence et la qualité des rebords, et rechercher des anomalies associées susceptibles de gêner la procédure (retour azygos…), de la contre-indiquer ou de nécessiter une correction chirurgicale (retour veineux pulmonaire anormal [RVPA]) [1].

Les rebords de la CIA ont été bien décrits par Amin [4]. En ETT, le rebord postéro-inférieur est le plus difficile à visualiser. Son existence est indispensable pour "arrimer" la prothèse. Il doit être recherché en coupe sous-costale petit axe, orientée vers la veine cave inférieure. Lorsqu'il est peu visible, l'orientation du *shunt* couleur aide à conclure : lorsqu'il "moule" la paroi postérieure de l'oreillette, il n'y a pas de rebord postéro-inférieur. Au contraire, lorsque ce rebord est présent, il détourne le *shunt* vers l'avant (***fig. 4 et 5***).

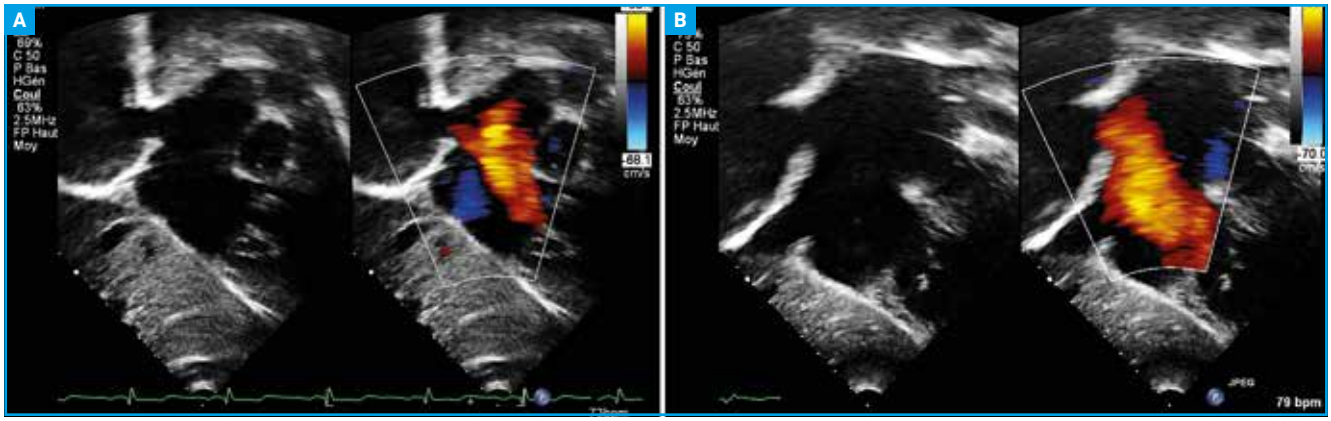


Fig. 4 : Recherche du rebord postéro-inférieur : coupe sous-costale petit axe, orientée vers la veine cave inférieure, échographie bidimensionnelle et Doppler couleur. **A :** rebord postéro-inférieur présent, le flux à travers la CIA est orienté vers l'avant ; **B :** pas de rebord postéro-inférieur, le flux à travers la CIA "moule" la paroi postérieure de l'OD.

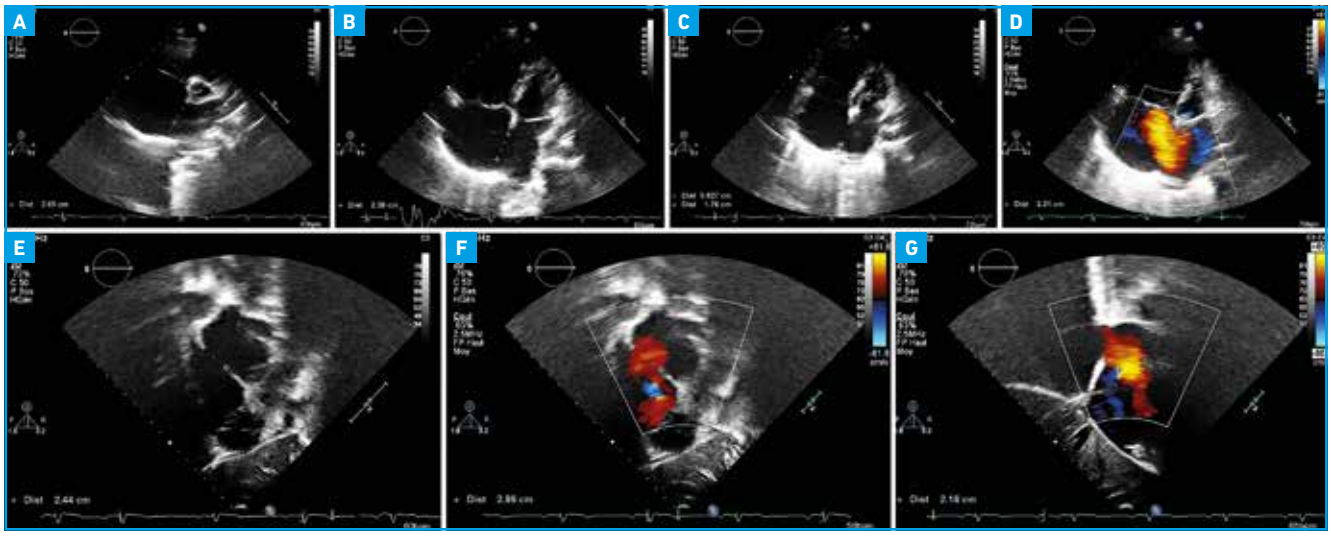


Fig. 5 : Patiente de 30 ans, CIA OS fermée par voie percutanée avec une prothèse d'Amplatz de 40 mm. Échographie transthoracique. **A :** coupe parasternale petit axe ; **B et C :** coupe apicale 4 cavités : remarquer la différence de taille de la CIA en fonction du cycle cardiaque et les T-artéfacts ; **D :** coupe apicale 4 cavités, Doppler couleur ; **E :** coupe sous-costale long axe ; **F :** coupe sous-costale long axe, Doppler couleur ; **G :** coupe sous-costale petit axe, orientée vers la veine cave inférieure, Doppler couleur. Remarquer la direction du flux à travers la CIA, vers la tricuspide, indiquant la présence d'un rebord postéro-inférieur.

Habituellement réalisée en début de procédure, l'ETO précise cette analyse anatomique (***fig. 6***) et, avec l'utilisation du 3D [5], permet une vue "en face" du septum interauriculaire (SIA) (***fig. 7***). Elle va ensuite guider la procédure (***fig. 8***). La surveillance post-procédure sera faite par ETT à J1, 1 mois, 6 mois et 1 an post-procédure (***fig. 9***)

Les CIA complexes

Selon les séries, elles représentent 1/4 à 1/3 des CIA [6]. Il s'agit :

– des CIA larges [7] : selon les auteurs, leur définition change (diamètre > 24-30-38 mm ?) ;
– des CIA multiples : Butera [8] en décrit différentes formes anatomiques (2 défects, défects multiples, septum multiperforé). L'analyse anatomique précise permet de "planifier" la procédure et de choisir la ou les prothèses : une prothèse "cribriforme" à axe central en cas de septum multiperforé, plusieurs prothèses classiques" en cas de défects distants, une seule grande prothèse en cas de "bride" (***fig. 10***) ;
– des CIA dont le septum est "mal aligné" [9] ou "mal attaché" [10] ;
– des CIA dont un rebord est déficient [9, 11].

Il peut également s'agir de CIA larges par rapport à la taille de l'oreillette gauche (enfants). Dans ce cas, l'utilisation de "techniques modifiées" [11, 12] peut être nécessaire pour orienter et "accrocher" la prothèse sur le SIA : ouverture du disque gauche dans une veine pulmonaire [13], appui sur un ballon [9], ouverture à "4 mains"… (***fig. 11***).

Revues générales

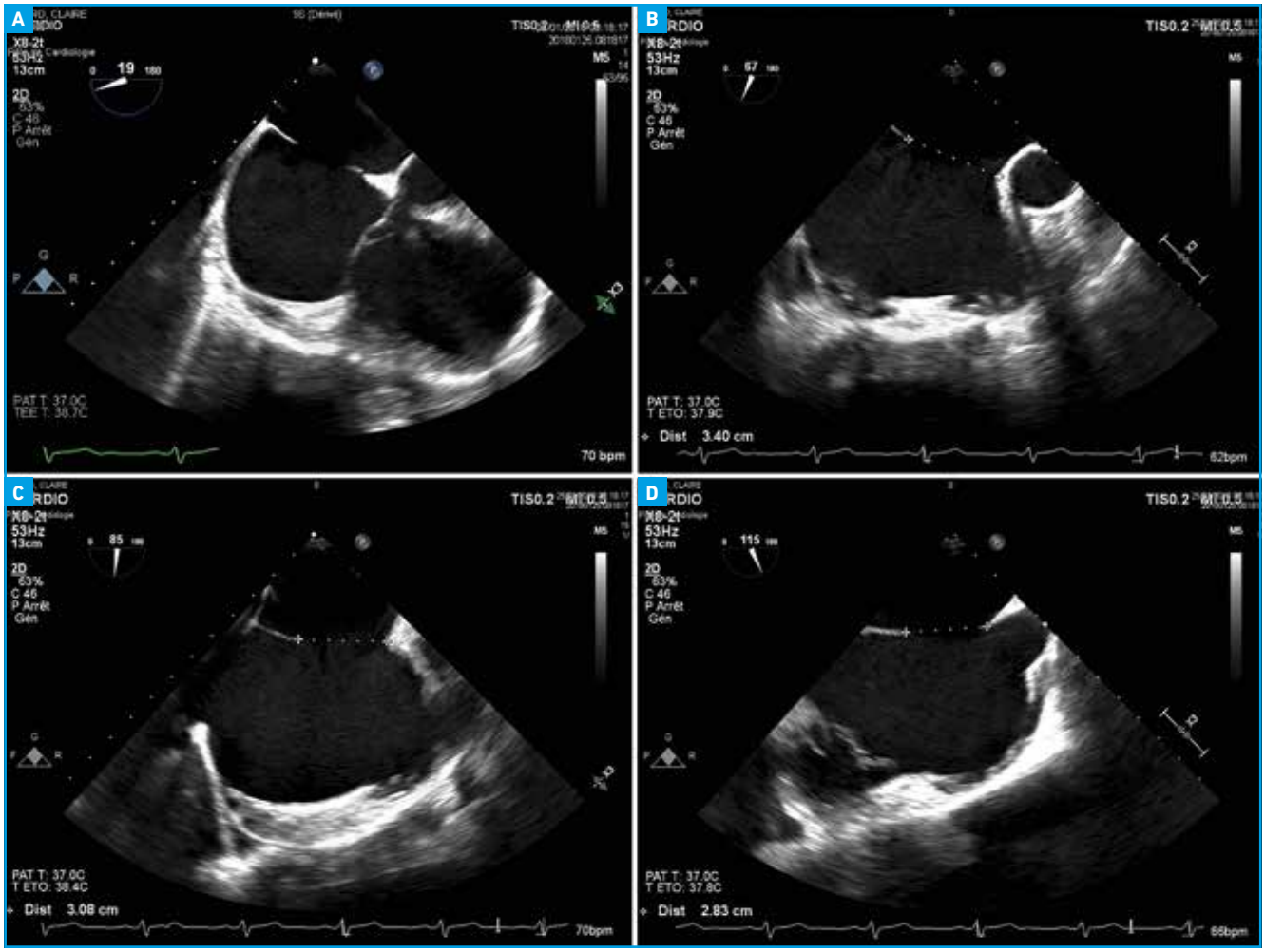


Fig. 6 : Même patiente que **figure 5.** Échographie transœsophagienne ; **A :** 0° : coupe 4 cavités, rebords postérieur et antéro-inférieur des valves AV ; **B :** 60° : coupe petit axe de l'aorte : rebords postérieur et antéro-supérieur, absence de rebord rétro-aortique ; **C :** 85° : rebords inférieur et supérieur ; **D :** 120° : coupe bi-cavale : rebords postéro-inférieur de la VCI et postéro-supérieur de la VCS. VCI : veine cave inférieure ; VCS : veine cave supérieure.

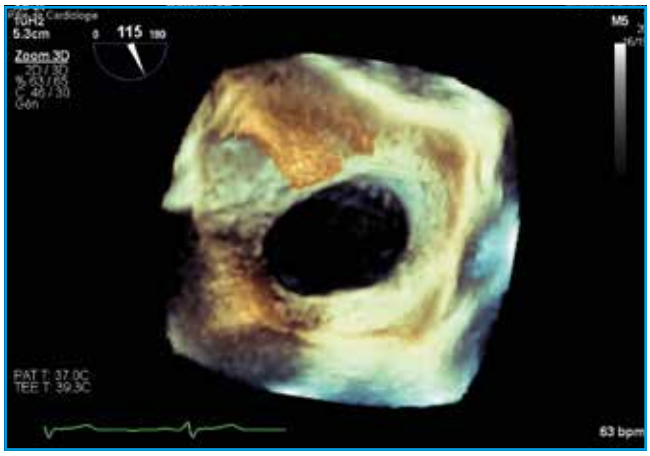


Fig. 7 : Même patiente que **figure 5.** Échographie transœsophagienne : zoom 3D. Vue en face du SIA à partir de l'OG : CIA ovale, à bons rebords, sauf rétro-aortique.

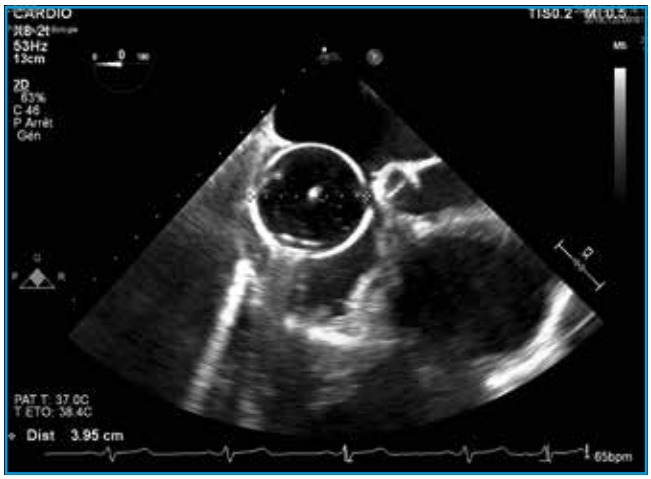


Fig. 8 : Même patiente que **figure 5.** Mesure de la CIA au *sizing balloon* : 39,5 mm.

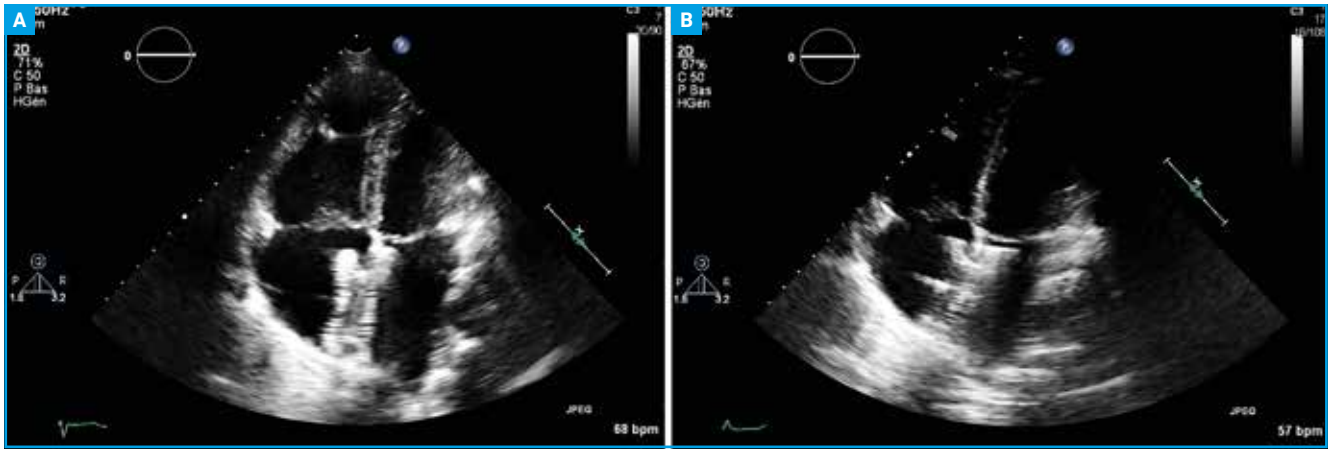


Fig. 9 : Même patiente que **figure 5.** Échographie transthoracique, coupe apicale 4 cavités à J1 (**A**) et 1 mois (**B**) : remarquer la diminution de la taille des cavités droites.

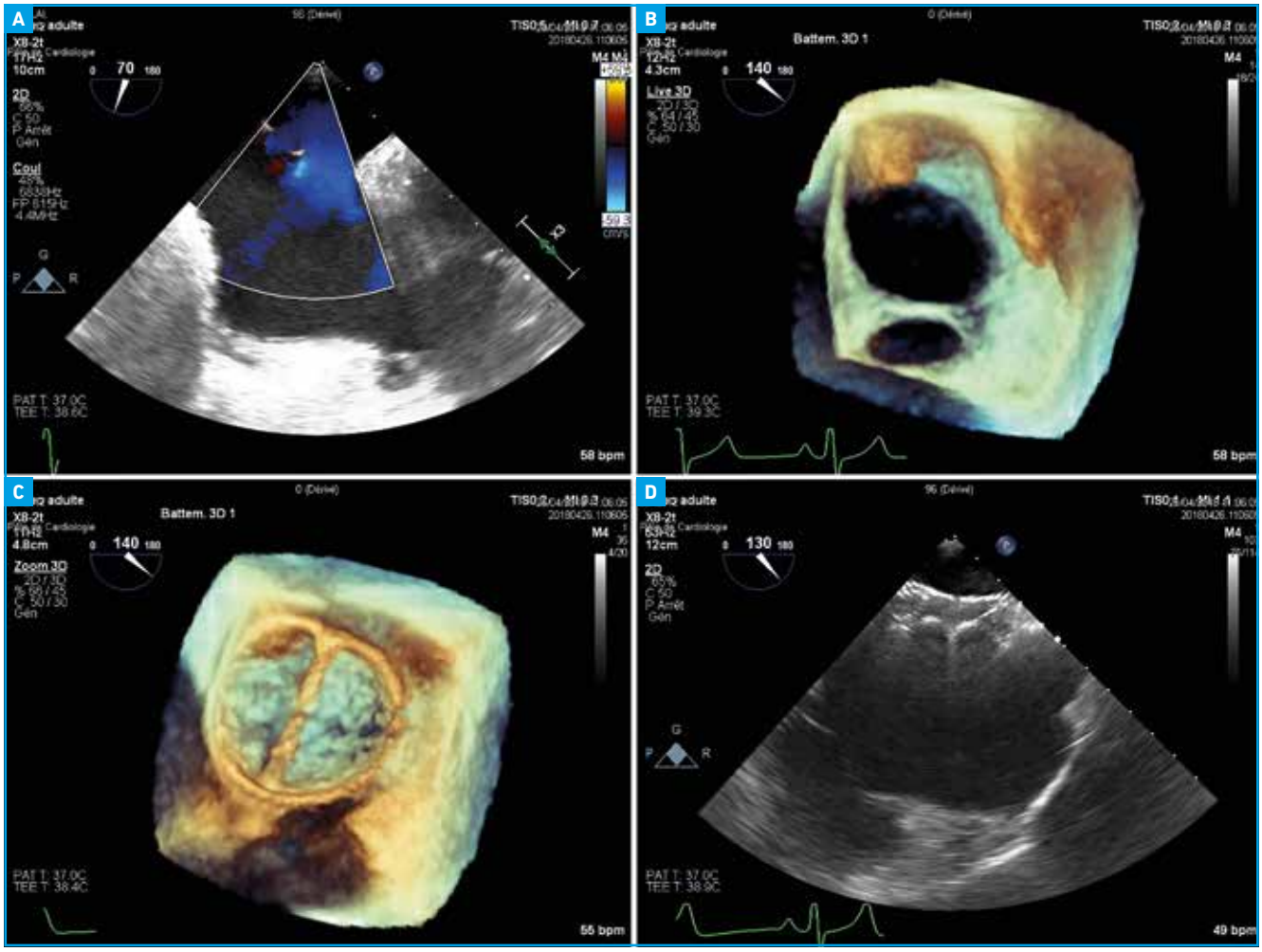


Fig. 10 : CIA complexe : 2 orifices séparés par une bride. **A :** ETO, Doppler couleur : 2 orifices ; **B :** ETO, zoom 3D : vue en face du SIA à parti de l'OG ; **C :** mesure au *sizing balloon* du plus grand orifice : le ballon repousse la bride ; **D :** fermeture simple par une seule prothèse, positionnée dans la grande CIA, qui repousse la bride et obstrue les 2 orifices.

Revues générales

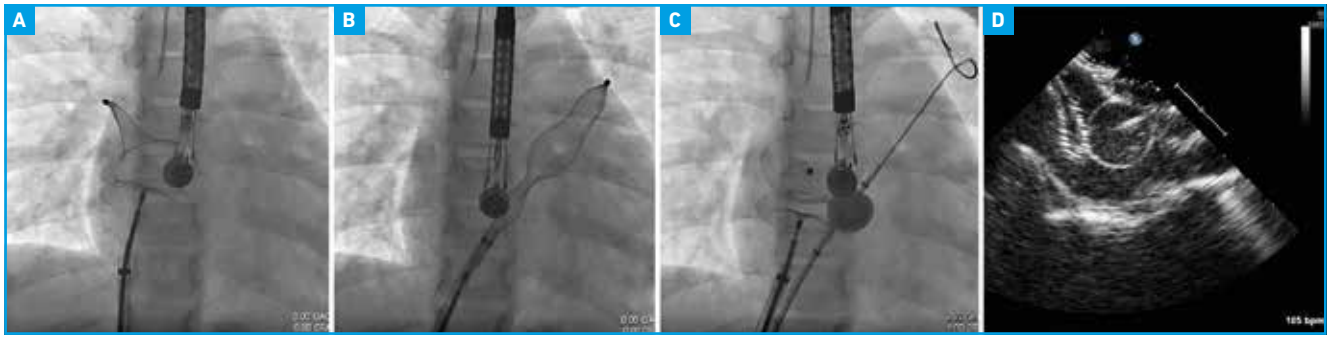


Fig. 11 : CIA complexe. Techniques modifiées. **A :** ouverture de la prothèse à partir d'une VP droite ; **B :** ouverture de la prothèse à partir d'une VP gauche ; **C et D :** ouverture de la prothèse contre le *sizing balloon* (BAT). VP : veine pulmonaire.

L'enfant

Jusqu'à 6 ans, et lorsque la CIA mesure moins de 8 mm, l'évolution peut se faire vers la fermeture spontanée du défect et conduit donc le plus souvent à être attentiste jusqu'à cet âge [14]. Une indication de fermeture ne sera retenue plus tôt qu'en cas de symptôme (retard de croissance, pathologies respiratoires) et après avoir éliminé une autre cause [15].

Chez les enfants de petit poids, ayant des CIA larges, le taux de complications est un peu plus élevé (bloc auriculoventriculaire [BAV], abord veineux), et le rapport bénéfice/risque de la fermeture et de l'utilisation de la voie percutanée doivent être discutés au cas par cas, sans oublier la possibilité de fermeture chirurgicale [16, 17].

À long terme, l'évolution est habituellement satisfaisante et il été démontré que le SIA grandissait autour de la prothèse, après fermeture de CIA par voie percutanée [18].

Les personnes âgées

Le bénéfice de la fermeture des CIA hémodynamiquement significatives est démontré depuis de nombreuses années [19, 20] mais la morbi-mortalité des procédures augmente avec l'âge. Le développement des techniques de fermeture percutanée, en diminuant la morbidité par rapport à la chirurgie [21], permet maintenant de retenir des indications sans limite d'âge [22, 23].

Dans cette population, il faut se méfier des petites CIA associées à une élévation des pressions de remplissage gauche qui se comportent comme une "soupape". Leur fermeture peut entraîner un œdème pulmonaire. En cas de doute, un test d'occlusion doit donc être réalisé et la fermeture de la CIA doit être récusée en cas d'élévation significative de la pression atriale gauche [24].

Les patients avec HTAP

Deux populations peuvent être distinguées [25] :
– de rares cas de patients jeunes, développant une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) sévère conduisant au syndrome d'Eisenmenger et pour lesquels la fermeture de la CIA est formellement contre-indiquée, car délétère [26] ;
– des patients plus nombreux, plus âgés, ayant une HTAP moins sévère qui va diminuer après fermeture [27].

Au moindre doute, une évaluation hémodynamique complète, avec mesure des pressions, des débits pulmonaires et systémiques, et des résistances pulmonaires, doit être réalisée préalablement à la fermeture. Certains patients, symptomatiques depuis peu, *borderline*, peuvent ainsi bénéficier d'un traitement vasodilatateur pulmonaire spécifique de quelques semaines ou mois afin de "rentrer" dans les critères hémodynamiques de fermeture de leur CIA [28].

Les patients aux antécédents de fibrillation auriculaire

La dilatation des cavités droites est responsable de la survenue fréquente de troubles du rythme supraventriculaire [25]. Ce risque augmente avec l'âge et transitoirement après fermeture de la CIA [29]. À long terme, le rôle préventif de la fermeture de la CIA n'est pas totalement établi [30] et la mise en place de la prothèse va compliquer les gestes d'ablation, qui sont cependant possibles à travers la prothèse ou le septum adjacent [31]. En cas de fibrillation atriale (FA) ou d'antécédents de FA, il est donc conseillé d'ablater la FA avant de fermer la CIA [32].

Les CIA à risque de complications tardives

Les complications tardives [33, 34] après fermeture de CIA par voie percutanée sont rares : la plus redoutable est l'érosion, pouvant conduire au décès par tamponnade. Plusieurs facteurs de risque ont été mis en évidence : CIA sans rebord rétro-aortique (89 % des patients), prothèse surdimensionnée, mobile ou faisant protrusion contre l'aorte.

POINTS **FORTS**

- La fermeture percutanée est le traitement de première intention des CIA *ostium secundum*.
- Les contre-indications sont rares mais à connaître : anatomiques (taille, rebords déficients) ou hémodynamiques (HTAP, élévation des pressions de remplissage gauches).
- L'échographie transthoracique suffit le plus souvent pour l'évaluation d'une CIA *ostium secundum* et l'ETO peut être réalisée lors de la procédure.
- Un traitement d'éventuelles complications doit parfois être réalisé avant la fermeture : radiofréquence de fibrillation atriale, traitement vasodilatateur pulmonaire en cas d'HTAP.

Les troubles de la conduction (BAV, 1 %) sont le plus souvent précoces, plus fréquents chez l'enfant et associés à la taille relative de la prothèse (diamètre de la prothèse ≥ 0,45 × la longueur du septum interauriculaire). Ils sont habituellement réversibles au retrait ou repositionnement de la prothèse, ou sous corticoïdes.

Les thromboses (0,8-2 %) sont associées au type de prothèse et à l'existence d'une fibrillation atriale.

Conclusion

La simplicité et la diffusion des techniques de fermeture de CIA par voie percutanée ont fait dire à certains qu'il fallait fermer les petites CIA parce qu'elles étaient petites (et donc faciles à fermer) et les grandes parce qu'elle étaient grandes (et donc symptomatiques, ou à risque de le devenir) [35]. Elles ont contribué en tout cas à élargir les indications en termes de populations (enfants, personnes âgées) et d'anatomies de plus en plus complexes, dans la limite des formes *ostium secundum* et de la présence de rebords.

Les contre-indications à la fermeture par voie percutanée sont désormais rares, mais elles doivent être bien connues : syndrome d'Eisenmenger, CIA de décharge en cas de cardiopathie gauche, déficience du rebord postéro-inférieur. Aussi ne doit-on pas oublier l'intérêt premier du patient par rapport à l'exploit technique et le recours toujours possible à la chirurgie, dont l'efficacité et l'innocuité ont été largement prouvées et dont il a été démontré qu'elles étaient bien supérieures en cas de chirurgie réglée qu'en urgence.

BIBLIOGRAPHIE

1. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM *et al.* Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); Association for European Paediatric Cardiology (AEPC) ; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*, 2010;31:2915-2957.
2. Feltes TF, Bacha E, Beekman RH *et al.* American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; American Heart Association. Indications for cardiac catheterization and intervention in pediatric cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2011; 123:2607-2652.
3. Akagi T. Current concept of transcatheter closure of atrial septal defect in adults. *J Cardiol*, 2015;65:17-25.
4. Amin Z. Transcatheter closure of secundum atrial septal defects. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2006;68:778-787.
5. Taniguchi M, Akagi T, Watanabe N *et al.* Application of real-time three-dimensional transesophageal echocardiography using a matrix array probe for transcatheter closure of atrial septal defect. *J Am Soc Echocardiogr*, 2009; 22:1114-1120.
6. García-Fuertes D, Mesa-Rubio D, Ruiz-Ortiz M *et al.* Monitoring complex secundum atrial septal defects percutaneous closure with real time three-dimensional echocardiography. *Echocardiography*, 2012;29:729-734.
7. Fraisse A, Trivedi KR. Transcatheter closure of atrial septal defects: how large is too large? *Cardiovasc Diagn Ther*, 2014;4:213-214.
8. Butera G, Romagnoli E, Saliba Z *et al.* Percutaneous closure of multiple defects of the atrial septum: procedural results and long-term follow-up. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2010;76: 121-128.
9. Pillai A, Rangaswamy Balasubramanian V, Selvaraj R *et al.* Utility of balloon assisted technique in trans catheter closure of very large (≥35 mm) atrial septal defects. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2014;4:21-27.
10. Ostermayer SH, Srivastava S, Doucette JT *et al.* Malattached septum primum and deficient septal rim predict unsuccessful transcatheter closure of atrial communications. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2015;86:1195-1203.
11. Park SJ, Kim NK, Kim JO *et al.* Morphologic Characteristics and Relating Factors to the Need of Technical Modification in Transcatheter Closure of Large Atrial Septal Defect (>/=25 mm). *Korean Circ J*, 2010;40:191-196.
12. Varma C, Benson LN, Silversides C *et al.* Outcomes and alternative techniques for device closure of the large secundum atrial septal defect. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2004;61:131-139.
13. Dalvi BV, Pinto RJ, Gupta A. New technique for device closure of large atrial septal defects. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2005;64:102-107.
14. Hanslik A, Pospisil U, Salzer-Muhar U *et al.* Predictors of spontaneous closure

Revues générales

of isolated secundum atrial septal defect in children: a longitudinal study. *Pediatrics*, 2006;118:1560-1565.

15. Bishnoi RN, Everett AD, Ringel RE *et al.* Device closure of secundum atrial septal defects in infants weighing less than 8 kg. *Pediatr Cardiol*, 2014;35:1124-1131.
16. Tanghöj G, Odermarsky M, Naumburg E *et al.* Early Complications After Percutaneous Closure of Atrial Septal Defect in Infants with Procedural Weight Less than 15 kg. *Pediatr Cardiol*, 2017;38:255-263.
17. Jalal Z, Hascoët S, Gronier C *et al.* Long-Term Outcomes After Percutaneous Closure of Ostium Secundum Atrial Septal Defect in the Young: A Nationwide Cohort Study. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018;11:795-804.
18. Raboisson MJ, Hugues N, Dahdah N *et al.* Large Amplatzer atrial septal occluder in growing children: an echographic study. *Cardiol Young*, 2015;25:468-475.
19. Murphy JG, Gersh BJ, McGoon MD *et al.* Long-term outcome after surgical repair of isolated atrial septal defect. Follow-up at 27 to 32 years. *N Engl J Med*, 1990;323:1645-1650.
20. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M *et al.* A comparison of surgical and medical therapy for atrial septal defect in adults. *N Engl J Med*, 1995;333:469-473.
21. Du ZD, Hijazi ZM, Kleinman CS *et al.* Amplatzer Investigators. Comparison between transcatheter and surgical closure of secundum atrial septal defect in children and adults: results of a multicenter nonrandomized trial. *J Am Coll Cardiol*, 2002;39:1836-1844.
22. Takaya Y, Akagi T, Kijima Y *et al.* Long-term outcome after transcatheter closure of atrial septal defect in older patients: impact of age at procedure. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015;8:600-606.
23. Harjula A, Kupari M, Kyösola K *et al.* Early and late results of surgery for atrial septal defect in patients aged over 60 years. *J Cardiovasc Surg* (Torino), 1988;29:134-139.
24. Ewert P, Berger F, Nagdyman N *et al.* Masked left ventricular restriction in elderly patients with atrial septal defects: a contraindication for closure? *Catheter Cardiovasc Interv*, 2001;52:177-180.
25. Craig RJ, Selzer A. Natural history and prognosis of atrial septal defect. *Circulation*, 1968;37:805-815.
26. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL *et al.* 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*, 2016;37:67-119.
27. Humenberger M, Rosenhek R, Gabriel H *et al.* Benefit of atrial septal defect closure in adults: impact of age. *Eur Heart J*, 2011;32:553-560.
28. Kijima Y, Akagi T, Takaya Y *et al.* Treat and Repair Strategy in Patients With Atrial Septal Defect and Significant Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ J*, 2016;80:227-234.
29. Park KM, Hwang JK, Chun KJ *et al.* Prediction of early-onset atrial tachyarrhythmia after successful trans-catheter device closure of atrial septal defect. *Medicine*, 2016;95:e4706.
30. Vecht JA, Saso S, Rao C *et al.* Atrial septal defect closure is associated with a reduced prevalence of atrial tachyarrhythmia in the short to medium term: a systematic review and meta-analysis. *Heart*, 2010;96:1789-1797.
31. Santangeli P, Di Biase L, Burkhardt JD *et al.* Transseptal access and atrial fibrillation ablation guided by intracardiac echocardiography in patients with atrial septal closure devices. *Heart Rhythm*, 2011;8:1669-1675.
32. Nie JG, Dong JZ, Salim M *et al.* Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with atrial septal defect: long-term follow-up results. *J Interv Card Electrophysiol*, 2015;42:43-49.
33. Abaci A, Unlu S, Alsancak Y *et al.* Short and long term complications of device closure of atrial septal defect and patent foramen ovale: meta-analysis of 28,142 patients from 203 studies. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2013;82:1123-1138.
34. Jalal Z, Hascoet S, Baruteau AE *et al.* Long-term Complications After Transcatheter Atrial Septal Defect Closure: A Review of the Medical Literature. *Can J Cardiol*, 2016;32:1315.e11-1315.e18.
35. Meier B. Percutaneous Closure of Atrial Septal Defects Contraindications are hard to find these days. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015;8:607-608.

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

Revues générales

Complications mécaniques liées aux sondes des dispositifs implantables. Incidence et pronostic

RÉSUMÉ : Les complications mécaniques et infectieuses liées aux sondes sont les effets indésirables les plus graves de la stimulation/défibrillation cardiaque. Les conséquences des déplacements et des fractures de sondes vont des simples anomalies électriques au décès en passant par les syncopes et les chocs inappropriés.

Le développement du télésuivi améliore le dépistage précoce dès les premiers signes de rupture de sonde mais la réintervention, toujours nécessaire, grève le pronostic à long terme du patient.

La décision de l'abandon ou de l'extraction de la sonde défectueuse se fait au cas par cas, car contrairement à ce qui est recommandé en cas d'infection, les complications mécaniques n'imposent pas le retrait systématique du matériel. Le développement de systèmes alternatifs sans sonde intracardiaque, en stimulation comme en défibrillation, vise à s'affranchir de ce type de problème.

H. BLANGY, L. FREYSZ, A. OLIVIER, N. SADOUL
Département de Cardiologie,
Institut des maladies du cœur et des vaisseaux
Louis Mathieu, CHU de NANCY.

La stimulation/défibrillation implantable semble avoir atteint une certaine maturité. Pourtant, la vie du patient implanté n'a rien d'un long fleuve tranquille, surtout lorsqu'il s'agit d'un défibrillateur (DAI) : alertes de fiabilité, chocs inappropriés, ruptures de sondes et infections de matériel. La face sombre du DAI peut dans certains cas occulter ses bénéfices pourtant largement démontrés. C'est particulièrement le cas en prévention primaire à une époque où les progrès du traitement médical ont tendance à atténuer ou à retarder les bénéfices du DAI en termes de prévention de la mort subite. La sonde, par sa technologie et son rôle central, reste incontestablement le talon d'Achille du défibrillateur et dans une moindre mesure du *pacemaker* (PM).

Complications mécaniques précoces

Elles sont d'abord liées à la technique d'implantation. Citons pêle-mêle pneumothorax (***fig. 1***), hémothorax (***fig. 2***), tamponnade (***fig. 3***), déplacement de sonde (***fig. 4***). Le syndrome de Twiddler (***fig. 5***) requiert l'intervention (pas toujours consciente) du patient. Ces complications, parfois redoutables, imposent des drainages ou des reprises chirurgicales

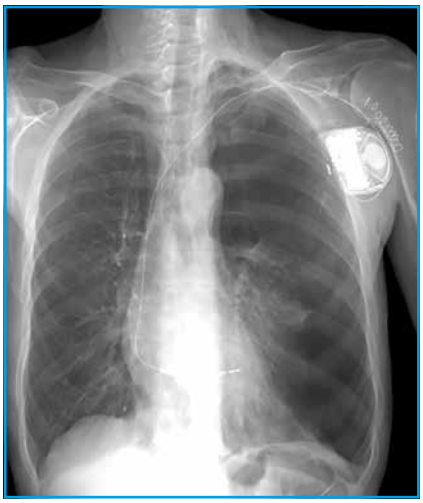


Fig. 1 : Pneumothorax complet gauche.

Revues générales

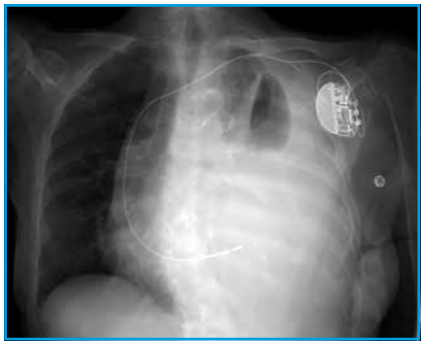


Fig. 2 : Hémothorax gauche.

Fig. 3 : Hémopéricarde sur sonde transphyxiante.

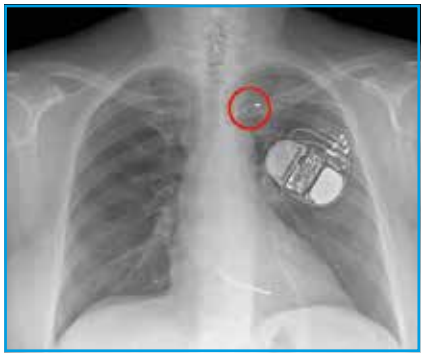


Fig. 4 : Sonde atriale déplacée.

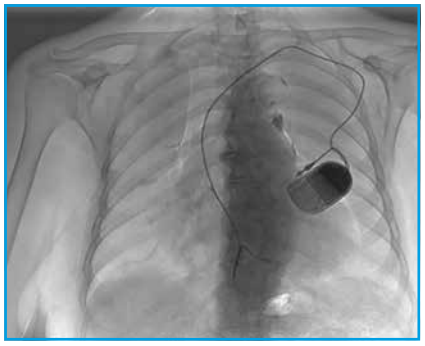


Fig. 5 : Syndrome de Twiddler.

qui augmentent par ailleurs le risque infectieux. Dans une étude hollandaise portant sur des patients implantés d'un PM et suivis pendant une moyenne de 5,8 ans, l'incidence du pneumothorax est de 2,2 %, les déplacements de sonde surviennent dans 4,9 % des cas et plutôt à court terme et les fractures de sonde sont plus rares (0,5 %) [1].

Le taux de complications augmente avec le nombre de sondes implantées. Dans une population de 3 410 patients canadiens implantés de DAI (suivi médian 34 mois), le risque de réintervention à 1 an est de 10,2 % pour un DAI VR, 11,7 % pour un DR et 15,9 % pour un CRTD. Ces réinterventions sont dues la plupart du temps à une complication de sonde (8,9 % à 1 an), avec pour moitié un dysfonctionnement et pour moitié un déplacement de sonde : 2,9 % pour un VR, 4 % pour un DR et 8 % pour un CRTD [2]. Il est par ailleurs démontré que ces complications précoces impactent la survie à long terme [3].

Complications mécaniques à long terme

Une sonde intracardiaque bouge en moyenne 100 000 fois par jour. Elle est aussi soumise à des mouvements de torsion au niveau de la pince costo-claviculaire. Les complications mécaniques surviennent inéluctablement avec le temps, et ce d'autant plus rapidement que le patient est jeune et actif. Il s'agit donc habituellement d'un phénomène de fragilisation progressive dû aux contraintes mécaniques. Dans de rares cas historiques, les complications mécaniques ont pu être dues exclusivement à la conception de la sonde : c'est le cas des sondes Accufix de Telectronics retirées du marché en 1996 en raison du risque d'extériorisation d'un guide J inactif qui restait en place dans la sonde après son implantation.

En dehors de ce cas exceptionnel, la sonde de DAI est globalement plus fragile que la sonde de PM en raison de son design plus complexe : le corps de sonde

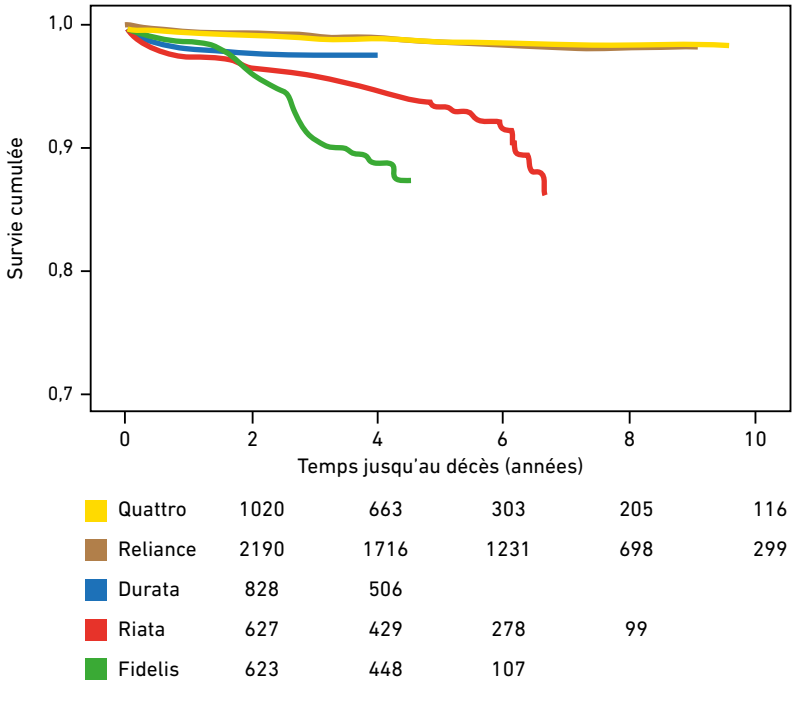


Fig. 6 : Courbes de survie de différents modèles de sonde de DAI (Liu *et al. Am J Cardiol*, 2014).

Fig. 7 : Rupture de sonde de PM.

Fig. 8 : Chocs multiples sur rupture de sonde Fidelis en rapport avec un phénomène de surdétection.

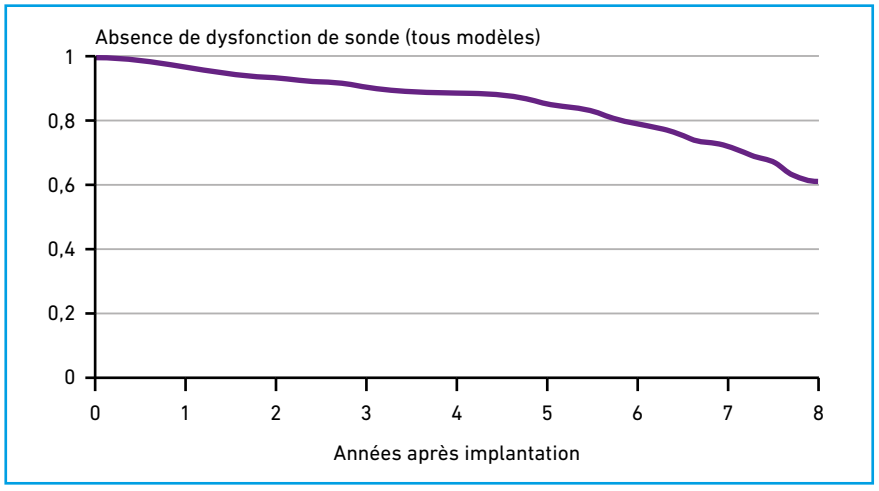


Fig. 9 : Courbe de survie sans dysfonctionnement des sondes de DAI (d'après [5]).

associe un canal de détection/stimulation bipolaire et un ou deux canaux de défibrillation (sonde simple ou *double coil*). Ainsi, au-delà des problèmes spécifiques qui ont affecté et affectent encore les sondes Medtronic Fidelis et Saint-Jude Medical Riata, toutes les sondes finiront un jour par casser (***fig. 6***).

La fracture d'une sonde est rarement visible (***fig. 7***), le plus souvent elle se traduit pas des anomalies électriques : élévation brutale d'impédance, défaut de détection ou de stimulation avec pour conséquence chez le patient stimulo-dépendant la survenue possible de syncopes. Dans le cas d'un DAI, les fractures de sonde entraînent des chocs inappropriés en rafales (***fig. 8***) dus aux phénomènes de surdétection induits par la rupture du canal de détection. Les séries de sondes fragiles produites par Medtronic et SJM ont poussé ces fabricants à développer des algorithmes qui détectent les anomalies électriques avant la survenue des thérapies inappropriées et délivrent des alertes. Ces algorithmes couplés au télésuivi permettent aujourd'hui d'intervenir le plus souvent en amont et d'éviter au patient les chocs inappropriés dont les conséquences peuvent parfois être mortelles [4].

Avec l'amélioration de la longévité des batteries, il n'est pas rare d'avoir à remplacer une sonde avant le boîtier. Pour Kleemann *et al.*, seulement 60 % des sondes sont indemnes de tout dysfonctionnement à 8 ans (***fig. 9***). Le taux annuel de dysfonctionnement des sondes augmente progressivement avec le temps pour atteindre 20 % au cours de leur 10e année d'existence [5]. Et lorsque le changement de boîtier intervient, ce geste est responsable d'une majoration des dysfonctionnements de sondes qui peuvent être multipliés par 5 [6].

Prise en charge des complications mécaniques

Les complications mécaniques, qu'elles soient à court ou à long terme, imposent

Revues générales

POINTS **FORTS**

- Les complications mécaniques sont graves et fréquentes.
- Elles ont un impact immédiat et à long terme sur la survie du patient.
- Le télésuivi améliore le dépistage précoce des fractures de sonde.
- L'extraction systématique du matériel n'est pas recommandée.
- Les technologies sans sonde intracardiaque permettent d'éviter ce type de complication.

généralement une réintervention. Une sonde déplacée doit être repositionnée, une sonde cassée doit être remplacée. Dans ce cas, l'extraction de la sonde défaillante n'est pas systématiquement recommandée. L'extraction de sonde est une procédure difficile et dangereuse avec des complications potentiellement mortelles. Dans une étude publiée en 2016 portant sur près de 25 000 patients, la stratégie d'abandon d'une sonde défaillante a été comparée à son extraction systématique. Il apparaît que les patients du groupe extraction ont un taux de mortalité ou de complication intra-hospitalière plus élevé que ceux du groupe abandon [7]. Le rapport bénéfice/risque est ainsi laissé à l'appréciation de l'opérateur qui tiendra compte du nombre de sondes déjà implantées, de l'abord veineux, de l'âge de la sonde et du patient.

Les recommandations HRS publiées en 2017 indiquent l'extraction en classe I pour les sondes à l'origine de sténose ou d'occlusion de veine cave supérieure ou proarythmogènes, en classe IIa lorsqu'il y a 4 sondes ipsilatérales ou 5 sondes dans la veine cave, et enfin en classe IIb si la sonde abandonnée représente un danger du fait de sa conception, si elle interagit avec une autre sonde implantée ou pour permettre l'accès du patient à l'IRM. Si la sonde est abandonnée, elle doit rester accessible en région pectorale pour une éventuelle future extraction [8].

Solutions alternatives

Les fabricants cherchent à améliorer la fiabilité des sondes. Pour cela, la course au plus petit diamètre a été stoppée. Mais il existe d'autres méthodes, en particulier celle qui consiste à se passer de sonde intracavitaire.

En stimulation cardiaque, c'est le développement du *leadless pacemaker*. Le seul modèle actuellement commercialisé est le Micra de Medtronic (***fig. 10***). Il s'agit d'un stimulateur VVIR accroché à la paroi septo-apicale du ventricule droit (VD) à l'aide d'un cathéter de 27 *french* introduit par voie veineuse fémorale. Ce PM annonce une longévité de 8 à 12 ans et s'affranchit de l'ensemble des problèmes mécaniques ou infectieux liés aux sondes ou à la loge d'implantation [9]. Cette technique n'en est qu'à ses débuts, elle devra à l'avenir permettre une stimulation multichambre et solutionner le problème du

Fig. 10 : Le *leadless pacemaker* Micra de Medtronic.

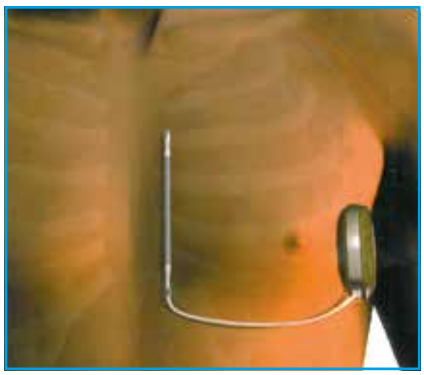


Fig. 11 : Le défibrillateur entièrement sous-cutané.

remplacement de batterie qui limite de fait son utilisation chez les patients les plus jeunes alors même que ce sont eux qui sont susceptibles d'en retirer le plus grand bénéfice. Le *leadless* est actuellement réservé aux patients à haut risque de complications lié aux sondes ou dont l'accès veineux est inexistant ou doit être préservé [10].

En défibrillation, le défibrillateur entièrement sous-cutané S-ICD est apparu il y a une dizaine d'années [11] et nous l'utilisons en France depuis un peu plus de 5 ans (***fig. 11***). Cet appareil dispose bien d'une sonde, mais celle-ci, très rigide, est en position sous-cutanée. De ce fait elle n'est pas soumise aux mêmes contraintes mécaniques et, en cas d'infection, les conséquences sont en principe bénignes. Il ne permet pas de délivrer de stimulation cardiaque ou de stimulation antitachycardique. Il discrimine plutôt bien les troubles du rythme supraventriculaires mais la détection étant réalisée "en surface", elle est parfois perturbée par des myopotentiels ou des phénomènes de double comptage aboutissant à des chocs inappropriés.

Initialement, le S-ICD était réservé aux patients sans accès veineux, à haut risque de complications lié aux sondes, avec antécédents d'endocardite, ou pour des indications idéales telles qu'un arrêt cardiaque sur cœur sain ou une canalopathie. Depuis 1 à 2 ans, les indications ont tendance à s'élargir aux patients

en prévention primaire avec fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) basse, qu'ils soient ischémiques ou non, *a fortiori* s'ils sont jeunes [12]. Le S-ICD est l'objet d'un certain engouement, en particulier dans les centres qui pratiquent régulièrement des extractions de matériel.

Conclusion et perspectives

Les complications mécaniques sont, avec les infections, les complications les plus graves de la stimulation et surtout de la défibrillation cardiaque. Elles nécessitent presque toujours une réintervention qui n'est pas sans impact sur le pronostic du patient. De nouveaux systèmes tels que le S-ICD et le *leadless pacemaker* se développent actuellement dans le but d'éviter ou de limiter le risque de complications lié aux sondes. Cette qualité essentielle pour celui qui voit à long terme conduit à accepter certaines insuffisances ou limitations que la technologie devrait permettre d'atténuer ou de résoudre à l'avenir.

BIBLIOGRAPHIE

1. Udo EO, Zuithoff NPA, Van Hemel NM *et al.* Incidence and predictors of short and long term complications in pacemaker therapy. The FOLLOWPACE study. *Heart Rhythm*, 2012;9:728-735.
2. Hawkins NM, Grubisic M, Andrade JG *et al.* Longterm complications, reoperations and survival following cardioverter defibrillator implant. *Heart*, 2018;104:237-243.
3. Ascoeta MS, Marijon E, Defaye P *et al.* Impact of early complications on outcomes in patients with ICD for primary prevention. *Heart Rhythm*, 2016; 13:1045-1051.
4. Vollmann D, Kollet E, Luthje L *et al.* Inappropriate therapy and fatal proarrhythmia by an ICD. *Heart Rhythm*, 2005;2:307-309.
5. Kleemann T, Becker T, Doenges K *et al.* Annual rate of transvenous defibrillation lead defects in ICD. Over a period > 10 years. *Circulation*, 2007;115: 2474-2480.
6. Lovelock JD, Cruz C, Hoskins MH *et al.* Generator replacement is associated with an increased rate of ICD leads alert. *Heart Rhythm*, 2014;11:1785-1789.
7. Zeitler EP, Wang Y, Dharmarajan K *et al.* Outcomes 1 Year After Implantable Cardioverter-Defibrillator Lead Abandonment *Versus* Explantation for Unused or Malfunctioning Leads: A Report from the National Cardiovascular Data Registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2016; 9: pii e003953. doi: 10.1161/CIRCEP.116.003953.
8. 2017 HRS expert consensus statement on CIED lead management and extraction. *Heart Rhythm*, 2017;14: e503-551.
9. Duray GZ, Ritter P, El-Chami M *et al.* Long-term performance of a transcatheter pacing system : 12-month results from the Micra transcatheter pacing study. *Heart Rhythm*, 2017;14:702-709.
10. Defaye P, Klug D, Anselme F *et al.* Recommendations for the implantation of leadless pacemakers from the French working group on cardiac pacing and electrophysiology of the French society of cardiology. *Arch Cardiovasc Dis*, 2018;111:53-58.
11. Bardy GH, Smith WM, Hood MA *et al.* An entirely subcutaneous implantable cardioverter defibrillator. *N Engl J Med*, 2010;363:36-44.
12. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmia and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*, 2015; 36:2793-2867.

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

Revues générales

Infarctus du patient tritronculaire : quelles modalités de revascularisation ?

RÉSUMÉ : Les patients pris en charge pour un syndrome coronarien aigu avec sus-décalage persistant du segment ST présentent fréquemment une atteinte pluritronculaire. Classiquement, une revascularisation pluritronculaire de ces patients, à la phase aiguë ou tout du moins précoce, était jugée délétère sur la base des résultats de nombreuses études observationnelles. Néanmoins, de récentes études randomisées apportent des données contradictoires à ces études observationnelles suggérant plutôt un bénéfice chez des patients sélectionnés.
Cette revue expose les connaissances tirées de ces récentes études randomisées ainsi que leurs limites et les questions actuellement non résolues qui expliquent que la meilleure stratégie de revascularisation du patient pluritronculaire présentant un infarctus du myocarde reste équivoque.

V. AUFFRET
Service de Cardiologie,
CHU Pontchaillou, RENNES.

Une atteinte coronaire pluritronculaire est fréquemment rencontrée chez les patients présentant un événement coronarien aigu. Environ 40 à 50 % des patients présentant un syndrome coronarien aigu avec sus-décalage persistant du segment ST (SCA ST+) en sont porteurs et ont généralement un pronostic plus défavorable que les patients monotronculaires. La prise en charge optimale de ces patients à la phase aiguë reste incertaine : angioplastie limitée à la lésion coupable (LC), revascularisation complète (RC) immédiate ou non, guidée par l'angiographie ou la mesure de réserve de flux coronaire…

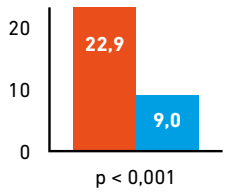
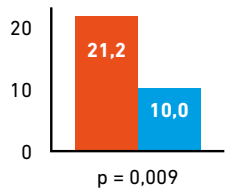
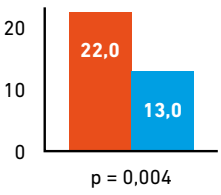
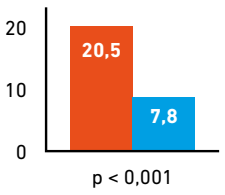
Historiquement, un certain nombre d'études observationnelles ont rapporté de moins bons résultats avec une stratégie de RC qu'avec une stratégie se limitant à la LC. Néanmoins, des preuves issues de récentes études randomisées suggèrent qu'une stratégie de RC est sûre et pourrait même être bénéfique, ce qui a conduit à des modifications des dernières recommandations de la Société européenne de cardiologie sur la prise en charge du SCA ST+.

Stratégie de revascularisation : complète ou non ?

Ces dernières années, plusieurs études prospectives randomisées ont comparé l'impact d'une revascularisation la plus complète possible *versus* revascularisation de la seule LC chez les patients pluritronculaires présentant un SCA ST+ (***tableau I***). Si la question globale posée par ces études était identique, celles-ci présentaient néanmoins des différences méthodologiques qu'il est utile de rappeler ici.

1. PRAMI

L'étude PRAMI publiée en 2013 a randomisé, selon un schéma en 1:1, dans 5 centres au Royaume-Uni, 465 patients (âge médian : 62 ans ; 78 % d'hommes) pluritronculaires présentant un SCA ST+ [1]. Le caractère significatif d'une lésion était basé sur l'évaluation angiographique et défini comme une sténose ≥ 50 % sur une artère non coupable. Entre avril 2008 et janvier 2013, 231 et 234 patients ont ainsi été respectivement randomisés pour recevoir une angioplastie

Étude	PRAMI	CvLPRIT	DANAMI-3-PRIMULTI	COMPARE-ACUTE
Auteur/Année	Wald *et al.* (2013)	Gershlick *et al.* (2015)	Engstrøm *et al.* (2015)	Smits *et al.* (2017)
Design	• Multicentrique (5 centres) • Ouvert • Royaume-Uni	• Multicentrique (7 centres) • Ouvert • Royaume-Uni	• Multicentrique (2 centres) • Ouvert • Danemark	• Multicentrique (24 centres) • Ouvert • Europe et Asie
Patients randomisés	465 **LC : 231** **RC : 234**	296 **LC : 146** **RC : 150***	627 **LC : 313** **RC : 314†**	885 **LC : 295** **RC : 590‡**
Critère primaire composite	Décès cardiovasculaire, infarctus non fatal, angor réfractaire	Décès, infarctus non fatal, toute revascularisation, insuffisance cardiaque	Décès, infarctus non fatal, revascularisation d'une lésion non coupable	Décès, infarctus non fatal, toute revascularisation, accident vasculaire cérébral
Évaluation des lésions non coupables	Angiographique : sténose ≥ 50 %	Angiographique : sténose > 50 % dans 2 incidences ou > 70 % dans 1 incidence	• Angiographique : sténose ≥ 50 % • Revascularisation des lésions non coupables guidée par la FFR (≤ 0,80) pour les sténoses ≤ 90 %	• Angiographique : sténose ≥ 50 % • Revascularisation des lésions non coupables guidée par la FFR (≤ 0,80)
Durée de suivi	23 mois (moyenne)	364 jours (286-365)	27 mois (12-44)	12 mois
Résultat sur le critère primaire	 p < 0,001	 p = 0,009	 p = 0,004	 p < 0,001

* Incluant 36 % d'angioplastie différée des lésions non coupables ; † revascularisation exclusivement différée des lésions non coupables à une médiane de 2 jours (2-4) après la procédure initiale ; ‡ incluant 16,6 % d'angioplastie différée des lésions non coupables à une moyenne de 2,1 jours après la procédure initiale. FFR : *Fractional flow reserve* (mesure de la réserve de flux coronaire) ; LC : revascularisation de la lésion coupable ; RC : revascularisation complète.

Tableau I : *Design* et principaux résultats des études randomisées récentes ayant comparé une stratégie de revascularisation complète à une stratégie de revascularisation de la lésion coupable.

de la LC ou une RC immédiate (au cours de la procédure index).

Il faut d'emblée souligner que les investigateurs étaient incités par le protocole à ne proposer d'angioplastie différée des lésions non coupables qu'en cas d'angor réfractaire au traitement médical prouvé par un test ischémique. Cette caractéristique de l'étude a bien entendu été très décriée puisque peu représentative de l'activité clinique réalisée en routine, dans le cadre de laquelle les patients pluritronculaires bénéficient en général d'un test ischémique d'évaluation des autres lésions en cas de revascularisation limitée à la LC.

Néanmoins, PRAMI a été interrompue précocement en raison d'une réduction significative de son critère primaire composite incluant les décès cardiovasculaires, les infarctus du myocarde (IDM) non fatals et la survenue d'un angor réfractaire dans le bras RC au terme d'un suivi médian de 23 mois (*Hazard ratio* [HR] : 0,35 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,21-0,58 ; p < 0,001) (***fig. 1***).

2. CvLPRIT

L'étude CvLPRIT [2], menée dans 7 centres au Royaume-Uni, a randomisé 146 patients (âge moyen : 65,3 ans ; 77 % d'hommes) pour recevoir une angioplastie de la LC et 150 patients (âge moyen : 64,6 ans ; 85 % d'hommes) pour recevoir une RC. Bien que la réalisation d'une RC au cours de la procédure index ait été recommandée par le protocole, 36 % de ces patients ont en réalité bénéficié d'une RC différée au cours de l'hospitalisation initiale. Le caractère significatif d'une lésion était, là aussi, basé sur l'évaluation angiographique et défini comme une sténose > 70 % dans 1 incidence ou > 50 % dans 2 incidences.

Le critère primaire composite incluait les décès toutes causes, les IDM non fatals, les revascularisations secondaires et la survenue d'une insuffisance cardiaque. Au terme d'un suivi médian de 1 an, ce critère primaire était significativement réduit dans le bras RC (10,0 % *vs* 21,2 % ; HR : 0,45 ; p = 0,009).

Deux sous-études de CvLPRIT apportent des données complémentaires intéressantes afin de fournir une explication mécanistique à cette différence.

Revues générales

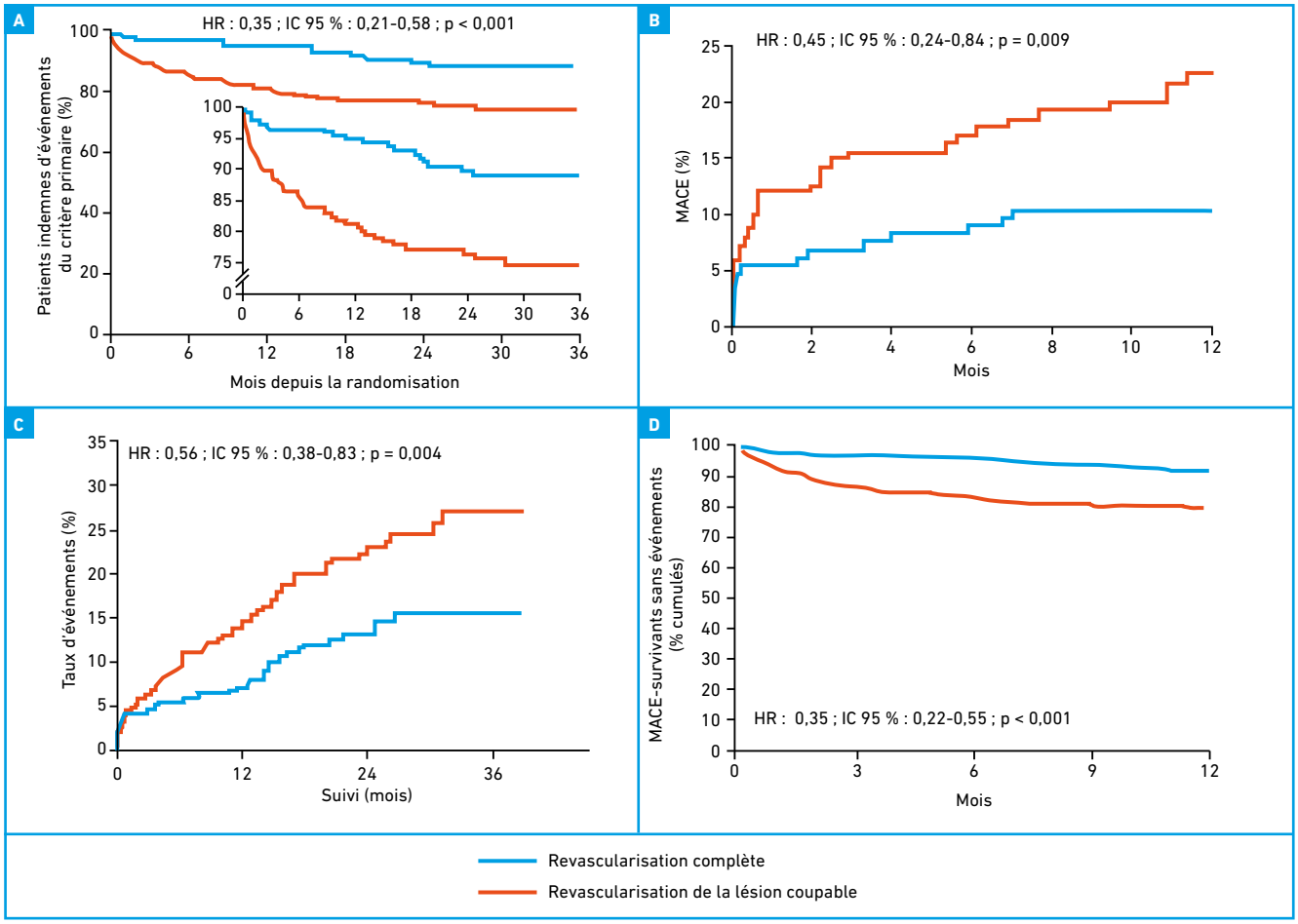


Fig. 1 : Courbes de Kaplan-Meier pour le critère primaire composite des 4 études randomisées récentes comparant une stratégie de revascularisation complète à une stratégie de revascularisation de la lésion coupable. **A :** étude PRAMI (adapté de [1]) ; **B :** étude CvLPRIT (adapté de [2]) ; **C :** étude DANAMI-3-PRIMULTI (adapté de [5]) ; **D :** étude COMPARE-ACUTE (adapté de [9]).

>>> Dans une première sous-étude, 203 patients ont bénéficié d'une imagerie par résonance magnétique réalisée à une médiane de 3 jours après la procédure d'angioplastie initiale [3]. Ce travail a montré qu'une stratégie de RC multipliait par 2 le nombre de patients avec un infarctus dans le territoire d'une artère non coupable. Ces infarctus résultaient néanmoins en une faible augmentation du pourcentage de masse ventriculaire gauche nécrosée (+ 0,4 %) et *in fine* en un pourcentage de nécrose totale comparable entre les 2 groupes.

>>> Une seconde sous-étude scintigraphique sur 205 patients a pour sa part démontré un pourcentage de nécrose plus important dans le groupe "revascularisation de la LC". Cette différence par rapport à la première sous-étude peut s'expliquer par le *timing* de réalisation très précoce de l'imagerie par résonance magnétique qui a probablement conduit à une surestimation de la masse myocardique nécrotique [4]. De plus, élément rassurant, aucun patient ne présentait d'ischémie > 20 % du ventricule gauche et seulement 14 patients (7 %) présentaient une ischémie > 10 % alors que le pourcentage médian d'ischémie inductible était de 1,5 % dans les 2 groupes.

Ces données de l'étude CvLPRIT suggèrent donc qu'une augmentation de la masse myocardique nécrosée suite à une stratégie de RC est très peu probable, les auteurs de la sous-étude scintigraphique suggérant même une possible diminution *via* une amélioration de la perfusion collatérale du territoire infarci par les artères non coupables revascularisées [4]. Par ailleurs, l'ischémie résiduelle en rapport avec les lésions non coupables laissées au traitement médical optimal ne semble pas être un déterminant majeur du bénéfice observé avec une stratégie de RC.

3. DANAMI-3-PRIMULTI

L'étude DANAMI-3-PRIMULTI a inclus, entre mars 2011 et février 2014, 627 patients (âge médian : 63,5 ans ; 81 %

d'hommes) traités par angioplastie primaire dans 2 centres danois [5]. Ceux-ci ont été randomisés avec un ratio 1:1 entre une stratégie d'angioplastie de la LC et une stratégie de RC guidée par la mesure de réserve de flux coronaire (FFR), indice hémodynamique ayant montré sa supériorité à la seule évaluation angiographique pour guider l'angioplastie chez des coronariens stables [6, 7].

En effet, à la différence des 2 études précédentes, si le caractère significatif d'une lésion était toujours évalué angiographiquement (lésion > 50 %), la réalisation d'une angioplastie des lésions non coupables était assujettie à une valeur basse de FFR (≤ 0,80) au niveau de ces lésions (à l'exception de celles jugées > 90 % angiographiquement). La procédure de revascularisation des lésions non coupables était réalisée 2 jours après la procédure initiale.

Au terme d'un suivi médian de 27 mois, le critère primaire composite de l'étude – incluant la mortalité totale, les infarctus non fatals et les procédures de revascularisation guidées par une preuve d'ischémie – est survenu chez 68 patients (22 %) du groupe revascularisation de la lésion cible et 40 patients (13 %) du groupe RC (HR : 0,56 ; IC 95 % : 0,38-0,83 ; p = 0,004). De plus, l'analyse en sous-groupe a montré une interaction significative entre l'âge et l'effet d'une RC, suggérant que seuls les patients de moins de 65 ans en tiraient bénéfice. Enfin, une sous-analyse évaluant l'impact de l'anatomie coronaire a montré un bénéfice plus important chez les patients tritronculaires, notamment lorsque ceux-ci étaient porteurs de sténoses "critiques" (≥ 90 %) sur des artères non coupables [8].

4. COMPARE-ACUTE

L'étude COMPARE-ACUTE, menée dans 24 centres en Europe et en Asie, a également comparé une stratégie de RC guidée par la mesure de réserve de flux coronaire (FFR) et une stratégie d'angioplastie de la LC avec un ratio de randomisation en 1:2 [9]. Ici, une mesure de FFR était réalisée pour toutes les lésions non coupables quel que soit le bras de randomisation mais la procédure était interrompue après la mesure dont le résultat n'était pas communiqué à l'investigateur dans le bras "revascularisation de la LC". La mesure de FFR était réalisée pendant la procédure d'angioplastie primaire, après traitement de la LC et, pour les patients du bras "RC", l'angioplastie des lésions non coupables a été réalisée pendant cette même procédure dans 83 % des cas et dans les 72 heures dans 17 % des cas, en cas de FFR ≤ 0,80.

Au total, 590 patients (âge moyen : 61 ans ; 76 % d'hommes) ont bénéficié d'une revascularisation limitée à la LC et 295 patients (âge moyen : 62 ans ; 79 % d'hommes) ont bénéficié d'une RC guidée par la FFR. Il faut néanmoins préciser que des revascularisations programmées dans les 45 jours suivant l'infarctus étaient autorisées par le protocole dans le bras "revascularisation de la LC" sur la base de tests ischémiques, de symptômes ou du simple jugement clinique de l'investigateur qui avait connaissance des données angiographiques. À 1 an, le critère primaire composite (décès toutes causes, infarctus non fatal, revascularisation coronaire, accident vasculaire cérébral) est survenu chez 23 patients (7,8 %) du groupe RC et 121 patients (20,5 %) du groupe revascularisation de la LC (HR : 0,35 ; IC 95 % : 0,22-0,55 ; p < 0,001).

À la lecture de ce bref résumé des 4 études randomisées récentes, la question de la stratégie de revascularisation du patient pluritronculaire présentant un SCA ST+ semble résolue, une stratégie de RC devant être la règle. Le problème n'est, comme bien souvent, pas aussi simple qu'il n'y paraît.

Revascularisation complète : pour quels bénéfices ?

Si toutes ces études sont positives sur leur critère primaire composite, les résultats concernant les composants de ces critères primaires apportent une certaine pondération aux éléments précédemment détaillés (***fig. 2***). En effet, aucune de ces études n'apporte la preuve d'une réduction de critères "durs" (mortalité toutes causes ou cardiovasculaire, infarctus) par une stratégie de RC, à l'exception de l'étude PRAMI qui suggère une diminution de la survenue d'infarctus [1]. Toutefois, PRAMI était une étude de RC immédiate dans laquelle les infarctus péri-procéduraux en rapport avec la revascularisation des artères non coupables n'étaient pas pris en compte, ce qui a pu favoriser la mise en évidence d'une différence. Le bénéfice de la RC dans ces études réside donc essentiellement dans la réduction du taux de revascularisation au cours du suivi. Dans le contexte d'études "en ouvert" qui parfois ne requéraient pas de preuves d'ischémie pour réaliser ces revascularisations, il s'agit d'un critère plutôt médiocre pour juger du bénéfice d'une stratégie…

On pourra objecter que les effectifs de ces études ne permettaient pas la mise en évidence de différence significative sur des critères "durs", cependant les méta-analyses les plus récentes de Elgendy *et al.* (n = 10 études randomisées et 2 209 patients) [10] et Bangalore *et al.* (n = 11 études randomisées et 3 150 patients) [11] n'apportent pas non plus d'argument formel en faveur d'une réduction de la mortalité avec une stratégie de RC.

Il faudra ainsi attendre les résultats des essais randomisés actuellement en cours, COMPLETE (NCT01740479) et FULL-REVASC (NCT02862119), qui recruteront chacun plus de 4 000 patients, pour statuer sur le bénéfice de la RC sur les critères "durs".

À défaut d'être convaincu du bénéfice de la stratégie de RC, qu'en est-il de sa sécurité d'emploi ? Avant tout, *primum non nocere*. De ce point de vue, la méta-analyse de Bangalore *et al.* est rassurante, ne démontrant pas de

Revues générales

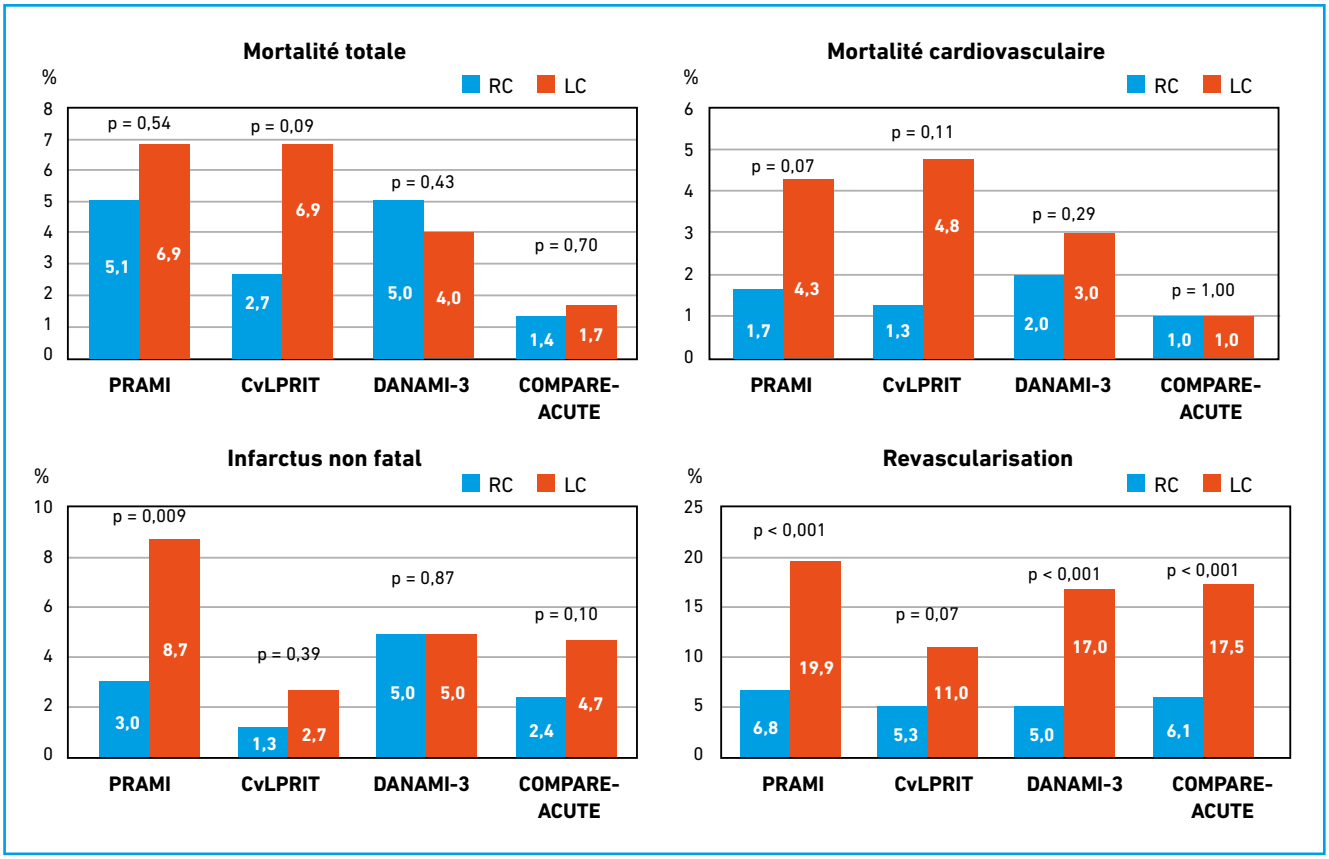


Fig. 2 : Résultats sur les composants de leur critère primaire des 4 études randomisées récentes comparant une stratégie de revascularisation complète à une stratégie de revascularisation de la lésion coupable. LC : revascularisation de la lésion coupable ; RC : revascularisation complète.

surrisque de néphropathie au produit de contraste, d'accident vasculaire cérébral ou de saignement associé à une stratégie de RC [11]. La question d'un risque accru de thrombose de stent, lié au traitement de plusieurs lésions dans l'environnement prothrombotique de la phase aiguë du SCA ST+, reste cependant entière. Seule l'étude COMPARE-ACUTE rapporte une authentique comparaison entre groupes (sans différence significative) sur un effectif et un nombre d'événements trop limité pour en tirer de réelles conclusions [9].

Revascularisation complète : pour quels patients ?

Au-delà des interrogations sur les réels bénéfices d'une stratégie de RC, il faut également garder à l'esprit le caractère très sélectionné des populations de ces études randomisées dont les résultats ne peuvent par conséquent être généralisés à l'ensemble de la population des patients pluritronculaires avec SCA ST+.

Tout d'abord, ces études ont systématiquement exclu les échecs d'angioplastie primaire, une situation qui n'est pas exceptionnelle en pratique courante (1,3 % des patients screenés dans le programme DANAMI). Un autre critère d'exclusion de ces études était notamment la présence d'un choc cardiogénique, situation clinique pour laquelle nous disposons désormais des résultats de l'étude randomisée CULPRIT-SHOCK [12]. Cette étude, comparant angioplastie de la LC et angioplastie pluritronculaire immédiate, chez 706 patients porteurs d'un choc cardiogénique ischémique, a démontré une augmentation significative du critère composite de la mortalité totale et dialyse (RR : 0,83 ; IC 95 % : 0,71-0,96 ; p = 0,01) et de la mortalité totale (RR : 0,84 ; IC 95 % : 0,72-0,98 ; p = 0,03) à 30 jours, chez les patients recevant une angioplastie de plusieurs lésions à la phase aiguë. **Ainsi, une stratégie de revascularisation de la LC est préférable en cas de choc cardiogénique ischémique.**

D'autres critères d'exclusion étaient communs à la plupart de ces études : lésion du tronc commun, occlusion chronique d'une artère non coupable, indication de pontage, thrombose de stent… de sorte qu'il est difficile d'appliquer aveuglément leurs résultats à ces catégories de patients.

Enfin, dans toutes ces études, les lésions non coupables devaient être accessibles à la réalisation d'une angioplastie (et/ou

POINTS **FORTS**

- Entre 40 et 50 % des patients présentant un SCA ST+ sont pluritronculaires.
- Une stratégie de revascularisation complète chez ces patients est sûre et semble diminuer le risque de revascularisation ultérieure par rapport à une stratégie de revascularisation limitée à la lésion cible.
- Des études complémentaires restent nécessaires pour démontrer son bénéfice sur la mortalité et la survenue d'infarctus.
- La mesure de la FFR sur les lésions non coupables, non critiques angiographiquement, semble être une stratégie fiable pour guider la revascularisation complète.
- Faute de preuves de la supériorité d'une stratégie de revascularisation complète immédiate, une stratégie différée lors de l'hospitalisation initiale apparaît actuellement raisonnable.

Caractéristiques cliniques	Caractéristiques des lésions non coupables
Âge > 65 ans	Lésion du tronc commun gauche
Diabète	Occlusion chronique
Insuffisance rénale chronique	Calcifications ou tortuosités majeures
Pathologie hépatique chronique	Sténose < 70 %
Pathologie gastro-intestinale chronique	Lésion de l'artère circonflexe ou de la coronaire droite
Haut risque hémorragique	Lésion distale ou d'une artère de petit calibre (< 2,5 mm)
Probable non-compliance au traitement antiagrégant plaquettaire	Score SYNTAX > 22 ou score SYNTAX résiduel prévisible après angioplastie > 8
SCA ST+ : syndrome coronarien aigu avec sus-décalage persistant du segment ST.	

Tableau II : Caractéristiques pouvant plaider en faveur d'une revascularisation par angioplastie limitée à la lésion coupable chez un patient pluritronculaire présentant un SCA ST+.

d'une FFR). Cela pose le problème évident de la définition d'une lésion accessible à l'angioplastie qui peut varier d'un opérateur à un autre, voire pour un même opérateur selon la situation clinique dans laquelle il aborde la coronarographie (heures ouvrables *vs* astreinte nocturne ou de week-end avec disponibilité limitée du personnel formé, etc.).

En pratique, la décision de réaliser ou non une RC dans le cadre d'un SCA ST+ doit être individualisée en fonction de caractéristiques liées au terrain du patient et à son anatomie coronaire (***tableau II***) [13, 14].

Revascularisation complète : angiographie ou FFR ?

Si une stratégie de RC est pratiquée chez un patient pluritronculaire à la phase aiguë d'un SCA ST+, faut-il la baser sur la seule angiographie ou s'aider de la FFR ?

La question est légitime tant la fiabilité de la mesure de FFR dans un contexte d'infarctus a été débattue par le passé. Il a toutefois été récemment démontré sur un modèle porcin que l'augmentation des résistances microvasculaires dans le territoire coupable n'a pas d'incidence sur leur valeur, le flux en hyperémie, et donc la valeur de FFR dans les territoires non coupables [15]. Cependant, l'obstruction microvasculaire pourrait ne pas être la seule source d'erreur de mesure à la phase aiguë.

En effet, il a également été démontré en utilisant un autre indice d'évaluation hémodynamique, l'*instantaneous wave-free ratio* (IFR), mesuré lors de la procédure index et à distance de celle-ci, que le degré de concordance entre les 2 mesures dépendait du délai entre l'infarctus et la mesure de contrôle : excellent (89 %) dans les 5 premiers jours mais beaucoup moins bon (70 %) en cas de délai ≥ 16 jours [16]. Au total, sur 120 patients étudiés, cette discordance aurait conduit à un changement de classification de significativité des lésions chez 32 patients (26 %), dans 75 % des cas en faveur de la non-significativité. Autrement dit, ces données suggèrent que la réalisation d'angioplasties sur la base d'une valeur "*cut off*" mesurée à la phase aiguë pourrait conduire à des angioplasties inutiles.

Il n'existe pas à ce jour de données randomisées permettant de trancher et arguer de la supériorité de la FFR sur l'angiographie dans la maladie coronaire stable [6, 7], pour justifier son utilisation systématique en contexte instable. Néanmoins, les études DANAMI-3-PRIMULTI et COMPARE-ACUTE nous ont, *a minima*, démontré la relative innocuité de réalisation d'une FFR à la phase aiguë d'un SCA ST+ [5, 9].

COMPARE-ACUTE apporte par ailleurs des arguments pour penser qu'une stratégie basée sur la FFR pourrait être bénéfique dans le cadre du SCA ST+ [9]. En effet, si les patients du bras "RC" systématiquement pris en charge selon les données de la FFR sont ceux présentant

Revues générales

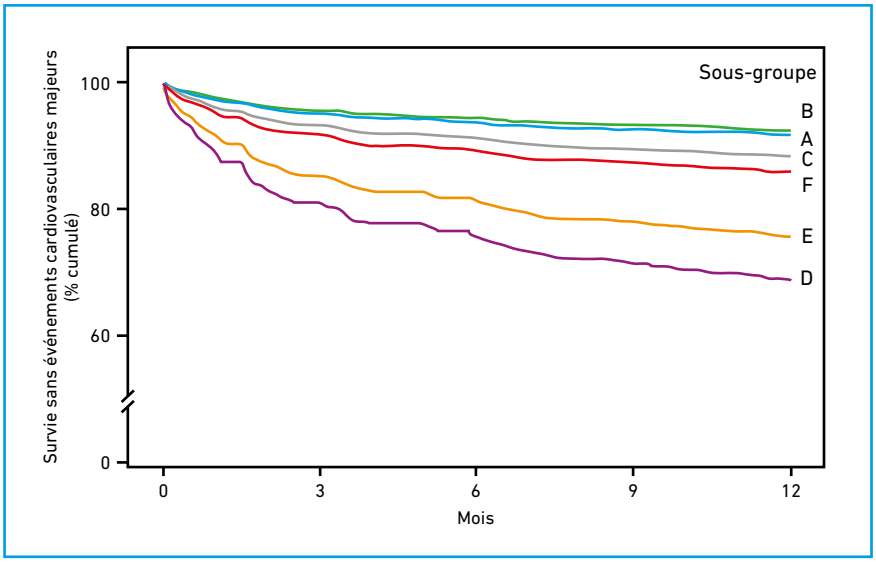


Fig. 3 : Survie sans événements cardiovasculaires majeurs selon la concordance entre la stratégie de revascularisation et le résultat de FFR initial dans l'étude COMPARE-ACUTE (adapté de [9]). Les patients des groupes **D** et **E** sont ceux pour lesquels la stratégie de revascularisation n'est pas concordante avec le résultat de FFR (non transmis à l'opérateur). **Groupe A :** patients du bras revascularisation complète avec FFR positive et angioplastie des lésions non coupables à la phase hospitalière. **Groupe B :** patients du bras revascularisation complète avec FFR négative et traitement médical des lésions non coupables. **Groupe C :** patients du bras revascularisation de la lésion coupable avec FFR positive et angioplastie différée des lésions non coupables. **Groupe D :** patients du bras revascularisation de la lésion coupable avec FFR positive et traitement médical des lésions non coupables. **Groupe E :** patients du bras revascularisation de la lésion coupable avec FFR négative et angioplastie différée des lésions non coupables. **Groupe F :** patients du bras revascularisation de la lésion coupable avec FFR négative et traitement médical des lésions non coupables.

le meilleur pronostic, les patients du bras "revascularisation de la LC", qui n'ont pas été pris en charge selon les données de la FFR (dont le résultat n'était pas connu de l'opérateur), sont au contraire ceux présentant le pronostic le plus défavorable à 1 an au regard du critère primaire de l'étude (***fig. 3***).

Outre ce potentiel bénéfice clinique, il ne faut pas négliger l'aspect médico-économique puisque la stratégie basée sur la FFR est associée à une réduction de 30 à 50 % des revascularisations (correspondant aux lésions non coupables angiographiquement significatives avec FFR > 0,80) dans DANAMI-3-PRIMULTI et COMPARE-ACUTE [5, 9] pour un bénéfice sur leur critère primaire comparable à celui obtenu avec les stratégies uniquement angiographiques dans PRAMI et CvLPRIT [1, 2].

S'il existe donc un faisceau d'arguments pour penser qu'il est désormais raisonnable d'utiliser la FFR pour la gestion des lésions non coupables, angiographiquement non critiques (< 90 % de sténose), il conviendra d'attendre les résultats, attendus autour de 2020, des études FRAME-AMI (NCT02715518) et FLOWER-MI (NCT02943954) pour affirmer la supériorité de cette mesure hémodynamique sur la seule angiographie pour l'évaluation des lésions non coupables dans le cadre du SCA ST+.

Revascularisation complète : immédiate ou différée ?

Il s'agit, là encore, d'une question à laquelle il est difficile de répondre de manière univoque faute de données randomisées. Une méta-analyse récente, incluant seulement 565 patients ayant bénéficié d'une stratégie de RC différée dans 4 essais randomisés, suggère un bénéfice d'une stratégie immédiate limité au critère infarctus non fatal alors que l'effet est neutre sur la mortalité [11]. Toutefois, cette différence peut n'être que le reflet de la difficulté de comptabiliser de manière fiable les infarctus péri-procéduraux dans le cadre d'une stratégie de RC immédiate.

À l'inverse, un certain nombre de considérations plaident en faveur d'une stratégie de RC différée à la phase hospitalière. Tout d'abord, l'utilisation de plus en plus large de la voie d'abord radiale rend le risque de complications sévères au point de ponction et de saignements majeurs en rapport avec une seconde procédure quasi négligeable. De plus, la réalisation d'une RC immédiate conduit à la prolongation d'une procédure dans un contexte "hostile" à l'angioplastie (environnement prothrombotique, vasospasme, etc.) qui peut conduire à un risque accru de thrombose de stent notamment. Dans cet esprit, la prolongation de la procédure va de pair avec une augmentation de la quantité de produit de contraste délivrée et donc un surrisque d'atteinte rénale.

Telle que précédemment évoquée, l'angioplastie primaire peut également être réalisée dans des conditions sous-optimales pour l'opérateur ou en termes de personnel disponible comparativement à un geste réalisé à "heures ouvrables". En outre, la connaissance du terrain et de la psychologie du patient au cours d'une procédure régie par l'urgence n'est que très parcellaire, rendant difficile l'évaluation de la compliance à la double antiagrégation plaquettaire qui peut être capitale en cas d'angioplastie de plusieurs vaisseaux. Enfin, l'expérience clinique montre que l'occlusion aiguë d'une lésion non coupable dans les 48 à 72 heures suivant l'angioplastie primaire est un événement rare.

Pour ces diverses raisons, il semble donc raisonnable, en l'état actuel des connaissances, de privilégier une stratégie de RC différée hospitalière.

Quelle place pour la chirurgie ?

Le recours à la chirurgie à la phase hospitalière d'un SCA ST+ reste un événement peu fréquent représentant environ 5 % des cas en 2014 dans un registre américain publié récemment, incluant 241 244 SCA ST+ [17]. Toutefois, la réalisation d'une chirurgie de pontage précocement après une procédure d'angioplastie primaire reste possible avec une mortalité hospitalière de 5,4 % sur les 15 145 patients pontés du précédent registre [17]. Une revascularisation complète dans plus de 80 % des cas et une mortalité à 30 jours de 2,7 % ont même été rapportées au sein d'une cohorte monocentrique de 305 patients (dont 72 % d'échecs ou de complications de l'angioplastie primaire), stables hémodynamiquement, opérés à une médiane de 5 heures suivant le diagnostic [18].

Si tous les patients pluritronculaires présentant un SCA ST+ ne sont pas de bons candidats à une revascularisation complète par angioplastie, il faut donc dans certains cas savoir envisager, selon les comorbidités et la complexité de la coronaropathie, une revascularisation chirurgicale qui semble pouvoir être réalisée avec des résultats favorables, notamment chez les patients stables sur le plan hémodynamique.

Que disent les recommandations ?

Les recommandations de la Société européenne de cardiologie publiées en 2017 [19], sur la base des études randomisées précédemment détaillées, stipulent qu'une stratégie de RC doit systématiquement être envisagée chez les patients pluritronculaires (grade de recommandation IIa, niveau de preuve A). La revascularisation immédiate des lésions non coupables chez les patients en choc est recommandée avec un grade IIaC, mais cette recommandation a été émise avant la publication de l'essai CULPRIT-SHOCK [12] et apparaît désormais caduque.

Enfin, la revascularisation chirurgicale en urgence est également recommandée avec un grade IIaC en cas d'impossibilité de réaliser une angioplastie primaire et de large territoire à risque. En l'absence de données randomisées, ces recommandations ne se prononcent pas sur le *timing* ou les modalités de la RC, renvoyant le lecteur à sa propre interprétation des données de la littérature.

Conclusion

Les études randomisées récentes ont établi la sécurité d'emploi d'une stratégie de RC chez les patients pluritronculaires présentant un SCA ST+ et suggèrent une réduction de la nécessité de revascularisation ultérieure chez des patients sélectionnés. Toutefois, de larges études randomisées complémentaires sont encore nécessaires pour établir le bénéfice de cette stratégie sur les critères "durs" comme la mortalité ou les infarctus non fatals ainsi que les modalités optimales de réalisation d'une RC.

Dans l'attente de ces données complémentaires, si une stratégie de revascularisation complète doit être systématiquement envisagée, la prise en charge doit être individualisée suite à l'évaluation du patient portant tant sur ses caractéristiques cliniques que sur la sévérité et la complexité de sa coronaropathie.

BIBLIOGRAPHIE

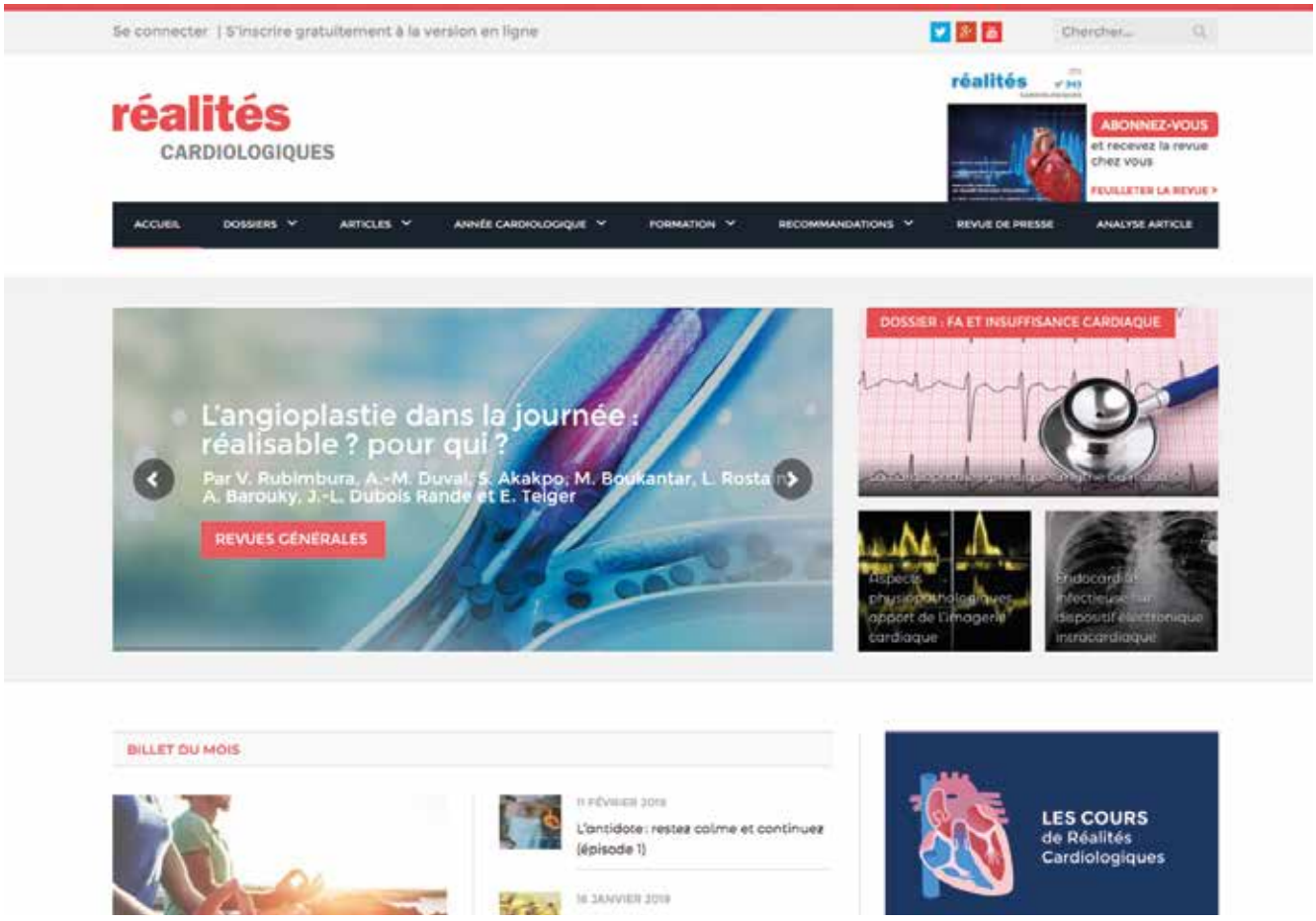
1. Wald DS, Morris JK, Wald NJ *et al.* Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2013;369:1115-1123.
2. Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ *et al.* Randomized trial of complete *versus* lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *J Am Coll Cardiol*, 2015;65:963-972.
3. McCann GP, Khan JN, Greenwood JP *et al.* Complete *Versus* Lesion-Only Primary PCI: The Randomized Cardiovascular MR CvLPRIT Substudy. *J Am Coll Cardiol*, 2015;66:2713-2724.
4. Kelion AD, Pakkal MV, Chowdhury FU *et al.* Ischemia and Infarction in STEMI Patients With Multivessel Disease: Insights From the CvLPRIT Nuclear Substudy. *J Am Coll Cardiol*, 2016;67:2698-2699.
5. Engstrøm T, Kelbæk H, Helqvist S *et al.* Complete revascularisation *versus* treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3-PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 2015;386:665-671.
6. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B *et al.* Fractional flow reserve-guided PCI *versus* medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2012;367:991-1001.
7. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH *et al.* Fractional flow reserve *versus* angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*, 2009;360:213-224.
8. Lønborg J, Engstrøm T, Kelbæk H *et al.* Fractional Flow Reserve-Guided Complete Revascularization Improves the Prognosis in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction and Severe Nonculprit Disease: A DANAMI 3-PRIMULTI Substudy (Primary PCI in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction and Multivessel Disease: Treatment of Culprit Lesion Only or Complete Revascularization). *Circ Cardiovasc Interv,* 2017;10.
9. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ *et al.* Fractional Flow Reserve-Guided Multivessel Angioplasty in Myocardial Infarction. *N Engl J Med*, 2017;376:1234-1244.
10. Elgendy IY, Mahmoud AN, Kumbhani DJ *et al.* Complete or Culprit-Only Revascularization for Patients With Multivessel Coronary Artery Disease Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017;10:315-324.
11. Bangalore S, Toklu B, Stone GW. Meta-Analysis of Culprit-Only *Versus* Multivessel Percutaneous Coronary Intervention in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Multivessel Coronary Disease. *Am J Cardiol*, 2018;121:529-536.

Revues générales

12. Thiele H, Akin I, Sandri M *et al.* PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*, 2017;377:2419-2432.
13. Iqbal MB, Nadra IJ, Ding L *et al.* Culprit Vessel *Versus* Multivessel *Versus* In-Hospital Staged Intervention for Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Multivessel Disease: Stratified Analyses in High-Risk Patient Groups and Anatomic Subsets of Nonculprit Disease. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017;10:11-23.
14. Vogel B, Mehta SR, Mehran R. Reperfusion strategies in acute myocardial infarction and multivessel disease. *Nat Rev Cardiol*, 2017;14:665-678.
15. Lee JM, Kim HK, Lim KS *et al.* Influence of Local Myocardial Damage on Index of Microcirculatory Resistance and Fractional Flow Reserve in Target and Nontarget Vascular Territories in a Porcine Microvascular Injury Model. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018;11:717-724.
16. Thim T, Gotberg M, Frobert O *et al.* Nonculprit Stenosis Evaluation Using Instantaneous Wave-Free Ratio in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017;10:2528-2535.
17. Pi Y, Roe MT, Holmes DN *et al.* Utilization, Characteristics, and In-Hospital Outcomes of Coronary Artery Bypass Grafting in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Results From the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With The Guidelines. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2017;10.
18. Grothusen C, Friedrich C, Loehr J *et al.* Outcome of Stable Patients With Acute Myocardial Infarction and Coronary Artery Bypass Surgery Within 48 Hours: A Single-Center, Retrospective Experience. *J Am Heart Assoc*, 2017;6.
19. Ibanez B, James S, Agewall S *et al.* 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2018;39:119-177.

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

www.realites-cardiologiques.com



+ riche + interactif + proche de vous

Revues générales

Rôle des biomarqueurs dans la détection de la cardiotoxicité

RÉSUMÉ : La définition de la cardiotoxicité est classiquement une définition clinique et échocardiographique basée notamment sur la baisse de la FEVG avec ou sans apparition de signes d'insuffisance cardiaque. La troponine commence à émerger pour la détection précoce de la cardiotoxicité, la stratification du risque cardiaque, la prévention des événements cardiaques et l'évaluation pré- et post-traitement cardioprotecteur.
En revanche, pour le moment, ni le BNP ni le Nt-ProBNP n'ont pu démontrer d'utilité dans ce contexte.

D. MOHTY
Service de Cardiologie,
CHU de LIMOGES.

L'amélioration de la prévention primaire dans les différents types de cancers et l'utilisation de drogues anticancéreuses de plus en plus efficaces ont permis d'accroître de façon considérable l'espérance de vie des patients atteints de cancers. Cependant, ces effets positifs sont contrebalancés par la survenue d'une toxicité post-chimiothérapie précoce ou tardive, atteignant pratiquement tous les organes même si le pronostic est plus particulièrement affecté par l'atteinte myocardique.

On considère que 16 millions de personnes survivent à un cancer aux États-Unis (données 2018), dont 2 millions seraient à risque de développer une cardiotoxicité. Globalement, 30 % des patients atteints de maladies cardiovasculaires développeront un cancer, 30 % recevront un traitement potentiellement cardiotoxique et, parmi eux, 30 % présenteront des complications de cardiotoxicité [1]. L'équipe de cardio-oncologie doit détecter le plus précocement possible les premières manifestations de la cardiotoxicité, c'est-à-dire avant l'apparition des symptômes, voire avant la réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) ou la baisse de la déformation myocardique, afin d'envisager le traitement cardioprotecteur le plus adapté.

Définition de la cardiotoxicité

Il n'existe pas de définition claire de la cardiotoxicité. En général, elle se définit comme une altération de la fonction cardiaque induite par l'utilisation d'un traitement anticancéreux potentiellement cardiotoxique. Cette définition inclut :
– l'apparition des signes d'insuffisance cardiaque quelle que soit la baisse de la FEVG ;
– la baisse de la FEVG de 10 % et une FEVG < 50 % sans symptômes d'insuffisance cardiaque ;
– la baisse de la FEVG de 5 % et une FEVG < 50 % avec des symptômes d'insuffisance cardiaque.

Cependant, l'apparition d'une hypertension artérielle (HTA), d'une ischémie myocardique induite, d'une coronaropathie, d'une valvulopathie, d'une péricardite, d'une hypertension pulmonaire ou d'événements emboliques post-traitement anticancéreux peut également être considérée comme une cardiotoxicité induite par la chimiothérapie.

Les différents outils permettant de détecter la cardiotoxicité sont l'examen clinique, l'imagerie cardiaque non invasive (incluant l'échocardiographie et/ou l'imagerie par résonance magnétique ou l'imagerie nucléaire) et le dosage des biomarqueurs indiquant une souffrance cellulaire myocardique.

Revues générales

Les biomarqueurs en cardio-oncologie

Il s'agit d'un outil précieux et robuste en cours de validation pour l'identification précoce, l'évaluation et le monitorage des patients sous chimiothérapie potentiellement cardiotoxique. Les biomarqueurs ont l'avantage d'être non invasifs et moins onéreux que les examens d'imagerie. Ils peuvent également être répétés sans danger et leur interprétation est non opérateur-dépendante.

Le principal biomarqueur proposé dans l'évaluation de la cardiotoxicité est la troponine.

En effet, celle-ci est relarguée par les cardiomyocytes après différents types d'agressions : ischémie myocardique, inflammation aiguë ou chronique, stress oxydatif.

La troponine est utilisée principalement pour :
– le diagnostic précoce de la cardiotoxicité ;
– la stratification du risque cardiaque ;
– la prévention des événements cardiaques ;
– l'évaluation pré- et post-traitement cardioprotecteur.

D'autres biomarqueurs ont été proposés en cardio-oncologie tels que le BNP et la myéloperoxydase. D'autres sont toujours en cours d'évaluation.

Rôle de la troponine dans la détection de la cardiotoxicité

>>> **La troponine** est une grosse protéine impliquée dans la contraction myocardique. Le relargage et la détection de cette protéine dans le sérum plasmatique constituent un indicateur de lésion des cellules myocardiques. Si le rôle de la troponine est bien établi dans la prise en charge des syndromes coronaires, il a également été démontré dans d'autres situations de souffrance myocardique telles que l'embolie pulmonaire ou l'insuffisance cardiaque.

Plus récemment, plusieurs études ont validé la mesure de la troponine chez les patients devant recevoir – ou recevant ou ayant reçu – un traitement anticancéreux potentiellement cardiotoxique. Une étude animale publiée par l'équipe de Simunek T [2] a démontré, il y a 15 ans, que la hausse de la troponine T constituait un indicateur précoce d'altération de la contractilité myocardique chez des lapins ayant reçu de fortes doses d'anthracyclines lors d'un modèle expérimental de cardiomyopathie chimio-induite. Dans ce travail, la contractilité myocardique du VG (dP/dtmax) a été mesurée de façon invasive et corrélée avec le taux de troponine plasmatique. La corrélation était significative et inversement proportionnelle au taux de troponine ($r = -0,91$; $p < 0,005$).

Une large étude incluant 703 patients atteints de cancer (cancer du sein principalement) a mesuré la troponine immédiatement après un traitement par chimiothérapie (incluant des anthracyclines) puis 1 mois après la fin de la chimiothérapie [3]. Les patients ont été suivis régulièrement à la recherche de complications cardiovasculaires (décès d'origine cardiovasculaire, insuffisance cardiaque, réduction de la FEVG de plus de 25 %, arythmies malignes). Les patients ayant une augmentation précoce et persistante de troponine avaient un risque accru de complications cardiovasculaires (84 *vs* 37 %) comparés à ceux qui avaient présenté une augmentation initiale puis une baisse ou une disparition de la troponine dans le sang. Cette étude a permis d'identifier un groupe de patients à haut risque de développer une cardiotoxicité 3 ans après le traitement par chimiothérapie.

Une autre étude ayant inclus une plus petite cohorte de patients (204) atteints de divers types de cancers a mesuré leur taux de troponine après chaque cycle de fortes doses de chimiothérapie [4] : chez les patients (31,8 %) dont le taux de troponine avait augmenté, la réduction de la FEVG était plus importante et perdurait pendant les 9 mois de suivi.

Ces 2 études ont montré l'intérêt de la mesure de la troponine dans le cadre de la surveillance des patients recevant de fortes doses de chimiothérapies cardiotoxiques, la troponine apparaissant comme un marqueur de souffrance myocardique précédant la dysfonction myocardique.

>>> **La troponine ultrasensible** est fréquemment utilisée dans la prise en charge des patients sous chimiothérapie partout en Europe et le sera bientôt aux États-Unis. Un travail a été réalisé chez des patients souffrant de lymphomes non hodgkiniens recevant des anthracyclines. Le protocole incluait le dosage de la troponine ultrasensible (Tn US) ainsi que l'imagerie de *strain* (GLS) : une augmentation de la Tn US > 0,004 ng/mL et/ou une baisse relative du GLS de plus de 10 %, ou de moins de 19 % en valeur absolue, prédisaient la baisse de la FEVG en post-chimiothérapie. Une Tn US > 30 pg/mL prédisait quant à elle l'apparition ultérieure d'une cardiotoxicité chimio-induite [5].

Une autre étude, ayant inclus 18 patients atteints d'un cancer du sein ou d'un lymphome non hodgkinien, a également montré qu'une élévation précoce de la troponine ultrasensible était associée à une augmentation de l'incidence des dysfonctions ventriculaires avec l'utilisation des anthracyclines [6].

Malgré leur petite taille, toutes ces études suggèrent donc que l'utilisation de la troponine pourrait identifier un groupe de patients à risque de développer une cardiotoxicité durant ou à la fin de la chimiothérapie.

Troponine et traitement cardioprotecteur

Une étude de Cardinale *et al.* publiée en 2006 [7] a inclus 473 patients atteints

d'un cancer du sein : 114 femmes (âge moyen 45 ± 12 ans) ont eu une élévation précoce de la troponine I mais une FEVG préservée après de fortes doses de chimiothérapie à base d'anthracyclines, 56 ont reçu des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et 58 ont reçu un placebo (groupe contrôle). À 12 mois, les patients ayant reçu des IEC n'ont pas dégradé leur FEVG (qui est restée > 60 %) alors que ceux qui ont reçu un placebo ont significativement dégradé leur FEVG à 48,3 ± 9,3 %. Cette étude suggère que le dosage de la troponine est non seulement utile pour la détection précoce de la cardiotoxicité mais qu'il permet aussi de guider l'utilisation du traitement cardioprotecteur.

Un autre travail conduit par la même équipe [8] a, cette fois, testé l'efficacité des bêtabloquants pour prévenir la dégradation de la FEVG. Sur 50 patients devant avoir une chimiothérapie à base d'anthracyclines, la moitié a reçu du carvédilol à 12,5 mg par jour et l'autre moitié un placebo. Tous les patients ont eu une échocardiographie avant la chimiothérapie puis à 6 mois. À l'échographie initiale, tous les patients avaient une FEVG préservée > 60 %. À l'échographie de 6 mois, ceux qui avaient eu le traitement bêtabloquant en préventif n'ont pas altéré leur FEVG contrairement à ceux qui avaient reçu le placebo (68,9 *vs* 52,3 % ; p < 0,001). De même, les paramètres diastoliques ont été préservés sous bêtabloquant mais pas avec le placebo.

Au total, la troponine (I ou T selon les études) augmente chez 1/3 des patients traités avec des traitements anticancéreux et ce pourcentage s'accroît si les patients ont reçu des doses cumulatives. Pour les patients dont la troponine I est > 0,5 ng/mL, l'élévation apparaît très tôt après l'administration d'anthracyclines et prédit la baisse de la FEVG à 1 mois. **L'augmentation persistante de la troponine au cours des 90 premiers jours après le traitement prédit l'apparition de la cardiotoxicité à 4 ans de suivi.**

Rôle des peptides natriurétiques

Les peptides natriurétiques (BNP, Nt-ProBNP) (en guise de simplification, on parlera gobalement de BNP) jouent un rôle crucial et reconnu dans le diagnostic et la stratification du risque ainsi que dans la prise en charge des patients insuffisants cardiaques. Des valeurs faibles de BNP retrouvées chez des patients souffrant de dyspnée aiguë permettent d'exclure le diagnostic d'insuffisance cardiaque, avec une excellente valeur prédictive négative [9, 10]. En effet, le relargage du BNP par les myocytes indique une surcharge de pression et un stretch myocardique importants.

>>> **L'intérêt de détecter le BNP** au niveau plasmatique chez les patients ayant un traitement anticancéreux potentiellement cardiotoxique est donc de pouvoir déceler un stress infraclinique, hémodynamique, infligé aux myocytes par la chimiothérapie, avant les signes cliniques ou la dégradation de la fonction myocardique.

Au cours d'une étude monocentrique, 109 patients ont reçu une chimiothérapie à base d'anthracyclines et ont été suivis par échocardiographie et monitorage par le BNP. Durant ce suivi, 10,1 % des patients ont eu un événement cardiaque (dysfonction VG, insuffisance cardiaque, arythmies ventriculaires, mort subite ou syndrome coronaire aigu) et tous avaient une élévation du BNP > 100 pg/mL avant la survenue de l'événement [11], suggérant l'utilité potentielle de doser le BNP de façon régulière pendant le traitement par chimiothérapie, en complément de l'imagerie cardiaque, pour la détection de la cardiotoxicité.

Dans une autre petite étude [12], le BNP a été mesuré immédiatement après une cure de radiothérapie chez 43 patients atteints de cancer de sein. Le protocole consistait à mesurer le BNP juste avant le début de traitement puis tout au long du traitement, et ce pendant 12 mois. Les patients ont été suivis pour 87 mois en moyenne. Aucun patient n'a développé d'insuffisance cardiaque malgré le fait que certains patients avaient une élévation légère et transitoire de leur BNP après la radiothérapie. Cette petite élévation pourrait être un marqueur de stress et de stretch myocytaire. Seuls 4 patients ont eu des événements CV et tous avaient une élévation persistante du BNP suggérant qu'il pourrait s'agir d'un marqueur précoce de cardiotoxicité induite par la radiothérapie, en particulier chez les patients à risque de cardiopathie ischémique.

>>> **Le Nt-ProBNP** a également été testé dans une autre petite étude [13] chez des patients cancéreux recevant de fortes doses de chimiothérapie. Ceux qui ont présenté une élévation persistante de Nt-ProBNP (en moyenne 1 163 ng/L) 72 heures après l'administration de la chimiothérapie ont aggravé de façon significative leur fonction diastolique et systolique à l'échographie cardiaque.

Une autre étude a évalué le Nt-ProBNP dans la détection d'une insuffisance cardiaque chez des patients cancéreux souffrant d'une dyspnée aiguë. Les auteurs ont conclu qu'une valeur seuil de 100 pg/mL avait une bonne sensibilité mais une faible spécificité étant donné que le Nt-ProBNP était augmenté chez ceux qui avaient une cardiopathie ischémique, une fibrillation atriale, une dysfonction ventriculaire et/ou une valvulopathie significative.

Au total, le BNP ou le Nt-ProBNP ont montré qu'ils pouvaient être utilisés potentiellement comme des marqueurs précoces de souffrance myocardique dans le cadre d'une chimiothérapie cardiotoxique. Cependant, même si le BNP/Nt-ProBNP est associé à la survenue d'ICC et/ou de dysfonction VG, il n'y a pas encore de données solides pour le doser de façon systématique en cardio-oncologie (les valeurs seuils ne sont pas les mêmes selon les études, et

Revues générales

il existe également des variations selon l'âge et les méthodes utilisées dans les laboratoires).

Le dernier article de consensus d'experts [14] précise que de larges études sont encore nécessaires avant de pouvoir utiliser en routine le BNP comme un marqueur précoce de cardiotoxicité pour le monitorage des patients.

Les autres biomarqueurs : la myéloperoxydase

La myéloperoxydase (MPO) est un peptide secrété par les leucocytes, dont la principale fonction est de catalyser les réactions oxydatives. Sa relation avec l'athérosclérose réside dans le fait qu'elle fait partie de la cascade provoquant la peroxydation lipidique et la conversion des LDL-cholestérol en cellules spumeuses. Elle aurait un rôle émergent dans la détection de la cardiotoxicité. Plusieurs études ont montré son impact pronostique chez les patients souffrant de syndromes coronaires ou d'insuffisance cardiaque [15].

Dans une étude [16] incluant 78 patients atteints de cancer du sein et ayant reçu un traitement incluant de la doxorubicine et de l'herceptin, plusieurs marqueurs ont été dosés à l'état de base et à 3 mois de traitement ; le *endpoint* était soit une réduction de la FEVG de plus de 5 % avec une FEVG < 55 % avec symptômes d'insuffisance cardiaque, soit des patients asymptomatiques avec baisse de la FEVG de plus de 10 % et FEVG < 55 %. Selon cette étude, une augmentation de la MPO de plus de 355,6 pmol/L était associée à une augmentation de 40 % du risque de cardiotoxicité.

Approche intégrative

Certaines équipes ont proposé d'utiliser les biomarqueurs pour détecter et/ou stratifier les patients à risque de cardiotoxicité en les combinant à l'échocardiographie cardiaque et, en particulier, à l'analyse de la déformation myocardique longitudinale (*strain* longitudinal global [GLS]).

Sawaya *et al.* [5] ont analysé 81 patientes atteintes d'un cancer de sein et recevant une chimiothérapie à base d'anthracyclines : 32 % d'entre elles ont développé une cardiotoxicité induite, parmi lesquelles 6 % ont eu une insuffisance cardiaque avérée. Dans ce travail, la FEVG mesurée à la fin de la chimiothérapie n'était pas prédictive de la cardiotoxicité. À l'opposé, un GLS post-anthracyclines en absolu < 19 % ou une variation relative du GLS de 10 % ont pu prédire une cardiotoxicité (p = 0,00003). De même, une augmentation de la troponine US (> 30 pg/mL) mesurée à la fin de la chimiothérapie était également prédictive du développement futur d'une cardiotoxicité (p = 0,04).

En combinant une baisse du GLS en absolu < 19 % et une hausse de Tn US (>30 pg/mL), on obtiendrait une spécificité et une VPN de 93 % et 91 % respectivement. En d'autres termes, une baisse de GLS et une hausse de la troponine permettraient de détecter de façon quasi certaine les patients qui développeront une cardiotoxicité. En revanche, les patients qui garderaient un GLS préservé et une troponine normale à la fin de la chimiothérapie seraient à très faible risque de développer une cardiotoxicité. **Cette étude suggère qu'une approche intégrative serait beaucoup plus sensible pour détecter les patients susceptibles de développer une cardiotoxicité.**

D'autres équipes ont proposé une approche globale **en combinant plusieurs biomarqueurs.** Par exemple, Ky *et al.* [16] ont montré que l'augmentation concomitante de la troponine et de la myéloperoxydase améliorait de façon significative leur valeur prédictive positive pour la cardiotoxicité post-chimiothérapie comparativement à l'augmentation isolée d'un seul biomarqueur. Cependant, les biomarqueurs émergents incluant la myéloperoxydase (MPO), mais aussi la CRP US, le *growth differentiation factor* (GDF)-15, le *placental growth factor* (PlGF), le *soluble fms-like tyrosine kinase receptor* (sFlt)-1 et la *galectin* (Gal)-3 ne sont pas dosés en pratique routinière et restent du domaine de la recherche clinique.

Que disent les recommandations ?

Toutes les sociétés savantes sont d'accord pour reconnaître le rôle potentiel et incontournable de la troponine (T ou I selon les laboratoires et les pays) dans la détection précoce des effets cardiotoxiques de certaines chimiothérapies.

La Société américaine d'échocardiographie a reconnu en 2014 [17], dans un consensus d'experts, le rôle clé de la troponine dans la détection précoce de la toxicité cardiaque post-chimiothérapie mais elle précise aussi le manque de données solides sur le *timing* exact de mesure et les valeurs seuils à retenir. Les experts soulignent également que le rôle des peptides natriurétiques est moins évident pour le moment [17]. Dans leur algorithme (***fig. 1***), ils précisent que la troponine doit être dosée avant le début de toute chimiothérapie, en même temps que la réalisation d'une échocardiographie avec mesure de la FEVG et mesure du *strain* longitudinal global, et que, selon les résultats, il conviendra d'initier ou pas une consultation cardiologique.

La Société européenne reconnaît également le rôle des biomarqueurs comme marqueurs précoces de l'atteinte cardiaque durant la chimiothérapie potentiellement cardiotoxique. Les experts précisent cependant qu'un même "kit" doit systématiquement être utilisé au cours de la surveillance d'un patient donné [14]. Cependant, ils reconnaissent l'absence de données robustes concernant la signification à long terme des augmentations initiales de la tropo-

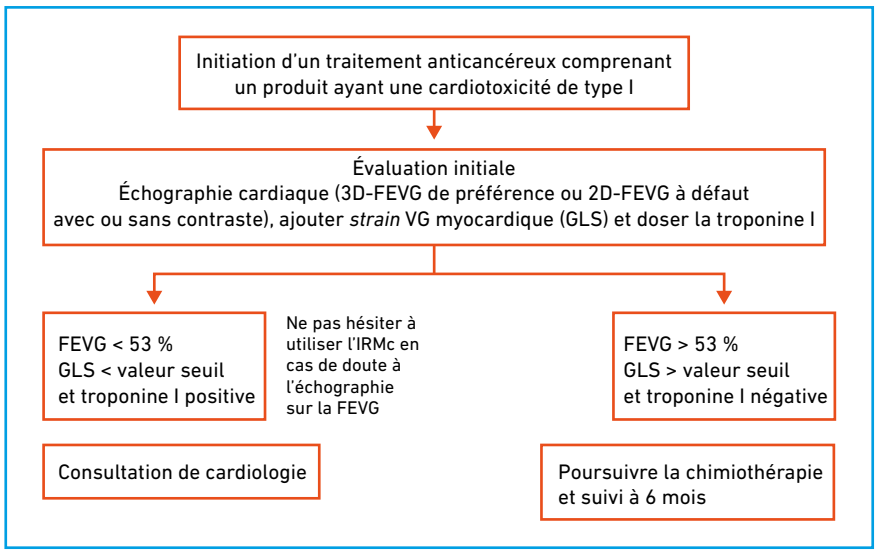


Fig. 1 : Algorithme de surveillance des patients sous chimiothérapie à base d'anthracyclines. Si la dose d'anthracyclines est > 240 mg/m^2, il est recommandé de mesurer la FEVG et le *strain* du VG, et la troponine à chaque rajout de 50 mg/m^2 de traitement d'anthracyclines ou équivalent (d'après [17]).

nine après chimiothérapie et les conséquences tardives de cette élévation sur le développement de la cardiotoxicité après plusieurs années.

À noter que les 2 sociétés (américaine et européenne) ont établi un consensus d'experts mais pas encore de recommandations basées sur de larges études randomisées ou avec un niveau d'évidence élevé.

>>> Enfin, la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO) a publié en 2012 des guides de pratique clinique [18]. Ces guides précisent dans leur algorithme (***fig. 2***) le rôle central de la troponine à doser lors de chaque cycle de chimiothérapie à base d'anthracyclines (dans les centres qui en ont la possibilité) et conseillent de démarrer un traitement

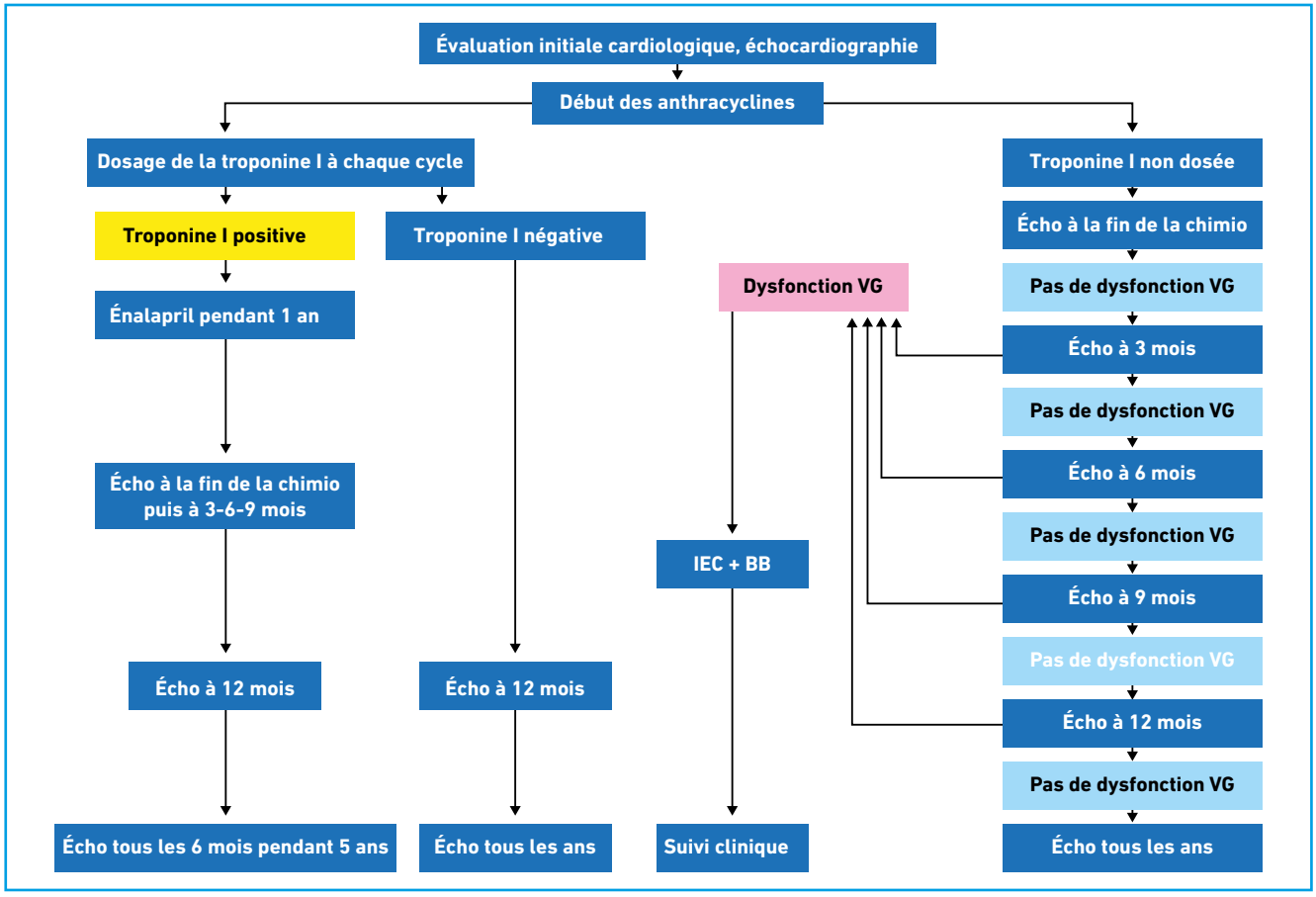


Fig. 2 : Algorithme de surveillance des patients sous chimiothérapie à base d'anthracyclines selon le dosage initial ou pas de la troponine I (d'après [18]).

Revues générales

POINTS **FORTS**

- La troponine est utilisée principalement pour le diagnostic précoce de la cardiotoxicité, la stratification du risque cardiaque, la prévention des événements cardiaques et l'évaluation pré- et post-traitement cardioprotecteur.
- Les peptides natriurétiques ne peuvent pas être utilisés comme la troponine pour la détection de la cardiotoxicité ni pour le monitorage de ces patients.
- Les sociétés savantes ont intégré principalement la troponine et l'échocardiographie dans leurs algorithmes décisionnels.

cardioprotecteur dès que la troponine se positive, et ce pendant 1 an. Ils indiquent également la démarche à suivre en l'absence de dosage de la troponine initiale et la démarche basée sur la fraction d'éjection du VG.

Conclusion

Depuis quelques années, la cardio-oncologie progresse rapidement et la cardiotoxicité devrait bientôt évoluer vers une définition plus moderne et "plus précoce", c'est-à-dire dès la baisse du *strain* longitudinal global du ventricule gauche indiquant une dysfonction myocardique précoce intrinsèque, voire dès l'augmentation des biomarqueurs, en particulier la troponine, soit dès la souffrance cellulaire. Du fait de son excellente valeur prédictive, une définition "intégrative" associant une dégradation de la déformation myocardique en imagerie et une augmentation plasmatique des biomarqueurs serait d'ailleurs plus logique, notamment quand d'autres comorbidités (telles que l'insuffisance rénale par exemple) pourraient interférer en augmentant la troponine.

Enfin, des travaux en cours suggèrent que le traitement cardioprotecteur pourrait être mis en œuvre dès l'altération de ces derniers paramètres, sans attendre l'altération de la FEVG ou l'apparition des symptômes cardiaques.

BIBLIOGRAPHIE

1. National Cancer Institute, NIH, DHHS. Cancer Trends Progress Report 2011-2012. http://progressreport.cancer.gov.
2. Simunek T, Klimtova I, Adamcova M *et al.* Cardiac troponin T as an indicator of reduced left ventricular contractility in experimental anthracycline-induced cardiomyopathy. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2003;52:431-434.
3. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A *et al.* Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*, 2004;109:2749-2754.
4. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A *et al.* Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*, 2000;36:517-522.
5. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC *et al.* Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2012;5:596-603.
6. Blaes AH, Rehman A, Vock DM *et al.* Utility of high-sensitivity cardiac troponin T in patients receiving anthracycline chemotherapy. *Vasc Health Risk Manag*, 2015;11:591-594.
7. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT *et al.* Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*, 2006;114:2474-2481.
8. Kalay N, Basar E, Ozdogru I *et al.* Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2006;48: 2258-2262.
9. Cowie MR, Jourdain P, Maisel A *et al.* Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J*, 2003;24:1710-1718.
10. Maisel AS, Daniels LB. Breathing not properly 10 years later: what we have learned and what we still need to learn. *J Am Coll Cardiol*, 2012;60:277-282.
11. Lenihan DJ, Stevens PL, Massey M *et al.* The Utility of Point-of-Care Biomarkers to Detect Cardiotoxicity During Anthracycline Chemotherapy: A Feasibility Study. *J Card Fail*, 2016;22:433-438.
12. Palumbo I, Palumbo B, Fravolini ML *et al.* Brain natriuretic peptide as a cardiac marker of transient radiotherapy-related damage in left-sided breast cancer patients: A prospective study. *Breast*, 2016;25:45-50.
13. Sandri MT, Salvatici M, Cardinale D *et al.* N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? *Clin Chem*, 2005;51:1405-1410.
14. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D *et al.* 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2016;37:2768-2801.
15. Anatoliotakis N, Deftereos S, Bouras G *et al.* Myeloperoxidase: expressing inflammation and oxidative stress in cardiovascular disease. *Curr Top Med Chem*, 2013;13:115-138.
16. Ky B, Putt M, Sawaya H *et al.* Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol*, 2014;63:809-816.
17. Plana JC, Galderisi M, Barac A *et al.* Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 2014;27:911-939.
18. Curigliano G, Cardinale D, Suter T *et al.* Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*, 2012;23 Suppl 7:vii155-66.

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

Astuces pour l'analyse critique d'article scientifique

Savoir analyser une courbe de survie de Kaplan-Meier avec *Landmark analysis*

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

De nombreuses études thérapeutiques utilisent comme critère de jugement principal un critère binaire de type "variable censurée" que l'on représente par une courbe de survie de Kaplan-Meier. Cet article revient sur cette figure incontournable ainsi que sur l'un de ses outils assez techniques : la *Landmark analysis*.

Principe de la courbe de survie de Kaplan-Meier

La courbe de survie correspond à la représentation graphique d'un critère de jugement de type **variable censurée.** Cela correspond simplement au suivi d'un groupe de patients, en **recherchant la survenue d'un événement binaire** (par exemple "mort" ou "pas mort") chez les patients encore à risque jusqu'à une date de fin de suivi que l'on appelle **la date de point.** Le "nombre de patients à risque" dans chaque groupe doit être précisé à chaque instant de l'étude sous la courbe de survie, permettant ainsi de s'assurer qu'il reste suffisamment de patients à risque pour qu'il y ait une pertinence clinique à étudier la survenue de l'événement étudié.

Critère composite et courbe de survie

Nous venons de voir que la courbe de survie de Kaplan-Meier permettait une représentation efficace d'une variable binaire. Or, par définition, un critère composite est une variable binaire définie par la réalisation ou non du composite (cf. article précédent de cette rubrique, *Réalités Cardiologiques* n° 343). Ainsi, il est **très fréquent que les critères composites soient présentés sous forme de courbe de survie de Kaplan-Meier !**

Principe de la *Landmark analysis*

Il s'agit d'un outil puissant des courbes de survie que l'on rencontre de plus en plus souvent dans la littérature. En effet, son principe est de permettre **un calcul de risque relatif (RR) sur une période limitée du suivi de la courbe de survie.** Ainsi, cela sera utilisé pour montrer l'efficacité d'une intervention sur la période initiale de l'étude (***encadré I***).

Cependant, attention si l'étude est négative sur le critère principal pendant tout le suivi, nous ne serons pas autorisés à conclure sur une *Landmark analysis* isolément, son rôle étant alors seulement exploratoire.

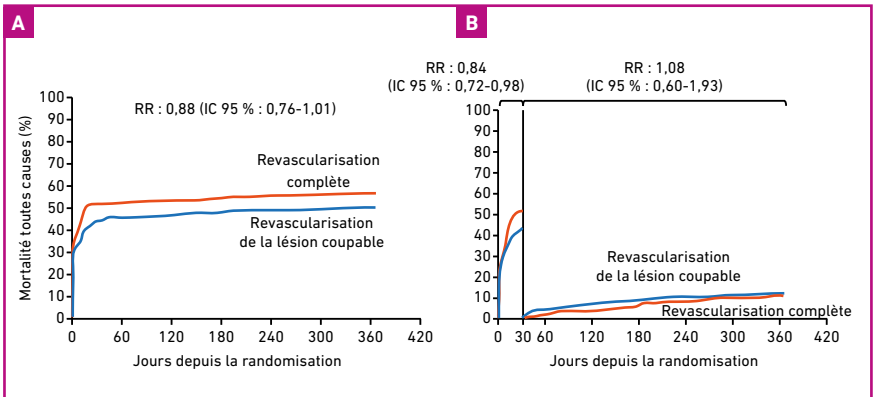


Fig. A : Il n'y a **pas de différence significative** entre le bras "revascularisation de la lésion coupable" et "revascularisation de toutes les lésions" sur les 360 jours de suivi (avec un intervalle de confiance du RR qui comprend 1). Cependant, on a l'impression visuellement qu'il y a une différence entre les 2 groupes sur les 30 premiers jours de l'étude, laquelle ne persiste pas.
Fig. B : Il s'agit de la "***Landmark analysis***" permettant d'avoir un calcul de RR sur la période de 0 à 30 jours. Puis, le modèle statistique revient à 0 (retour des courbes à 0 à J30) afin de calculer un second RR sur la période de 30 à 360 jours. On note alors que **le résultat devient statistiquement significatif entre J0 et J30** suggérant une différence entre les 2 bras uniquement sur les 30 premiers jours de l'essai.

Encadré I : Exemple de l'étude CULPRIT-SHOCK (*NEJM*, 2018) comparant la stratégie de "revascularisation de l'artère coupable uniquement" *versus* "revascularisation la plus complète possible" en phase aiguë d'infarctus du myocarde en choc cardiogénique.

NOUVEAU

ASSOCIÉS POUR GAGNER

Liporosa®

1 gélule par jour
2 dosages : 10 mg/10 mg et 20 mg/10 mg

1re association fixe Rosuvastatine - Ezétimibe

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

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

Syneos Health Communications 19 RZ 1575 IF - 18/07/60481517/PM/006 - 12/2018

SERVIER