

réalités

n° 346

CARDIOLOGIQUES



Le billet du mois de F. Diévert

Sécurité des antidotes des AOD

**Lésions du tronc commun coronaire gauche :
reste-t-il une place pour la chirurgie ?**

**Quelle imagerie en première ligne en cas de douleurs thoraciques
(troponines négatives) : troponines ultrasensibles et rien d'autre ?**

**Prise en charge de l'hypertension artérielle dans l'accident
vasculaire cérébral**

Sommaire complet en p. 2

www.realites-cardiologiques.com

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

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. Lesbire, Pr S. Levy, Pr J.M. McKenna,
Pr J.M. Mallion, Pr G. Motté, Pr A. Nitenberg,
Pr J.Y. Neveux, Dr J.P. Ollivier, Pr J. Puel,
Pr M. Safar, Pr K. Schwartz, Pr R.W. Serruys,
Pr R. Slama, Pr B. Swynghedauw,
Pr P. Touboul, Pr P.E. Valère

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

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

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Genest

DIRECTEUR DE LA RÉDACTION

Dr F. Diévert

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

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

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, M. Anglade

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

IMPRIMERIE

Impression: bialec
23, allée des Grands Pâquis
54180 Heillecourt
Commission Paritaire: 0122 T 81117
ISSN: 1145-1955
Dépôt légal: 2^e trimestre 2019

Sommaire

Juin 2019

n° 346



BILLET DU MOIS

- 3 L'antidote: restez calme et continuez (épisode 4)**
F. Diévert

REVUES GÉNÉRALES

- 11 Sécurité des antidotes des AOD**
P. Sié
- 16 Lésions du tronc commun coronaire gauche: reste-t-il une place pour la chirurgie?**
J.-C. Szychaj, P. Deharo, T. Cuisset
- 20 Quelle imagerie en première ligne en cas de douleurs thoraciques (troponines négatives): troponines ultrasensibles et rien d'autre?**
G. Barone-Rochette
- 24 Prise en charge de l'hypertension artérielle dans l'accident vasculaire cérébral**
A. Cinaud, R. Gdalia, J. Blacher
- 28 La réduction de l'hyperglycémie diminue-t-elle le risque cardiovasculaire?**
E. Paven, S. Manzo-Silberman

- 33 Quelle place pour l'ivabradine et la digoxine dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite?**
Y. Juillière

- 38 Non-reprise du travail: quelle responsabilité médicale?**
C. Monpère

ASTUCES POUR L'ANALYSE CRITIQUE D'ARTICLE SCIENTIFIQUE

- 42 Comprendre le choix du type d'analyse des résultats d'une étude randomisée**
T. Pezel

Un bulletin d'abonnement est en page 37.

Image de couverture:
©Life Science@shutterstock.com

■ Billet du mois

L'antidote : restez calme et continuez (épisode 4)



“On mesure l'intelligence d'un individu
à la quantité d'incertitudes qu'il est capable de supporter.”
~ Emmanuel Kant



F. DIÉVERT
ELSAN Clinique Villette, DUNKERQUE.

La publication en novembre 2018 du livre de Steven Pinker, “*Le triomphe des Lumières. Pourquoi il faut défendre la raison, la science et l’humanisme*”, a conduit à en proposer une mise en perspective à travers quatre billets dont voici le dernier. Après avoir abordé dans les trois précédents billets quelques notions sur la part individuelle de l’erreur humaine, notamment les biais cognitifs, puis le cadre structurel entretenant les erreurs et, enfin, les vérités méconnues fournies par la science quant à l’évolution du monde, il reste dans ce dernier billet à aborder certaines notions ayant permis et devant permettre de progresser vers l’établissement d’un jugement plus rationnel, c’est-à-dire concordant avec les réalités.

Le facteur principal permettant de progresser est d’abord individuel : il s’agit de l’esprit critique mettant en action le système 2 de David Kahneman ou raisonnement logique. Progressivement, c’est-à-dire sur une échelle de plusieurs siècles, cette mise en action du raisonnement a conduit à élaborer des stratégies globales permettant de créer des facteurs majeurs de progrès, généraux ou structurels, parmi lesquels trois sont essentiels : la philosophie, la science et la démocratie.

■ La philosophie

Pour certains, la philosophie est un processus rébarbatif, “qui brasse du vent”, discute de tout et de rien mais n’agit pas. D’ailleurs, certains disent qu’en philosophie, pour paraphraser Coluche, “*on ne comprend même pas la question posée*”. Il s’agit d’une vision triviale de la philosophie mais ô combien partagée.

De fait, il est admis que la philosophie, ou plutôt le raisonnement philosophique, est née en réaction contre des modes de raisonnement inappropriés et ce, afin d’élaborer un discours reposant sur la logique, c’est-à-dire sur des prémisses permettant par déduction de qualifier de vraie une conclusion (modèle du “si... alors”). Il s’agissait de trouver dans le langage et la communication les éléments qui relèvent d’une logique conférant au discours la plus grande véracité possible.

Ainsi, en réaction à une explication des phénomènes reposant sur la mythologie et surtout, en réaction à l’école des sophistes enseignant l’éloquence et la rhétorique dans la Grèce ancienne, dans l’objectif d’être persuasif même en utilisant de faux arguments, Aristote inventa la science de la logique pour classer les types de raisonnement

I Billet du mois

et montrer rigoureusement quelles sont les “logiques” fallacieuses à l’œuvre dans les sophismes communément utilisés. Pour lui, certains raisonnements sont fallacieux, soit volontairement (cas des sophismes), soit involontairement (cas des paralogismes). Depuis la publication par Aristote de son ouvrage *“Réfutations sophistiques”*, de nombreux autres philosophes, tels Francis Bacon, John Stuart Mill, Arthur Schopenhauer ou Jeremy Bentham notamment, ont poursuivi son travail afin d’établir une classification générale des sophismes et en expliquant en quoi ils constituent des raisonnements fallacieux, ceci afin de s’en prémunir.

Aristote a donc établi les principes de validité d’un syllogisme dont le plus célèbre est *“Tous les hommes sont mortels, Socrate est un homme, donc Socrate est mortel”* (si... alors).

Aujourd’hui, un autre syllogisme est devenu un classique bien que méconnu : *“Les roses sont des fleurs, certaines fleurs fanent rapidement, donc certaines roses fanent rapidement.”* Pourquoi est-il classique ? Parce que lorsqu’on le soumet à une assistance quelconque, plus de 80 % en acceptent la conclusion comme valide alors que les prémisses ne le permettent pas : la prémisse *“certaines fleurs fanent rapidement”* peut ainsi ne pas inclure les roses parmi les *“certaines fleurs”* et de ce fait ne permet pas de valider la conclusion comme étant soutenue par cette prémisse.

À quoi sert cet exemple ? À rappeler qu’il existe des biais cognitifs comme celui de représentativité qui explique que la majorité des personnes auxquelles est soumis ce syllogisme des roses en valident la conclusion et c’est en cela qu’il est un classique. Comme tout le monde a vu certaines roses faner rapidement, la conclusion est admise *a priori* par représentativité (biais cognitif mettant en œuvre le système 1 qui ne réfléchit alors pas suffisamment), mais ne l’est pas par le raisonnement logique

qui consiste à analyser la valeur des prémisses pour juger de celle de l’inférence.

Dans cet exemple, plus de 80 % des gens mettent donc en repos leur système 2. Olivier Houdé, professeur de psychologie du développement à l’Université Paris-Descartes, pense, d’après ses travaux en imagerie cérébrale fonctionnelle, qu’il existe un système 3 dont la fonction est d’inhiber le système 2, laissant ainsi le système 1 opérer pleinement dans de nombreuses situations. Il localise l’action de ce système 3 dans le cortex préfrontal et travaille actuellement à évaluer comment il pourrait être possible d’inhiber ce système 3 inhibiteur.

Les raisonnements fallacieux ou sophismes sont fréquemment utilisés dans la publicité et le commerce, et plus encore dans le discours politique.

En voici un classique en matière de publicité concernant le Loto : dans la publicité, il est dit *“100 % des gagnants ont tenté leur chance”* et de ce fait, par analogie et/ou représentativité, la cible de cette publicité retient le 100 % comme une promesse potentielle de gain un jour. Le piège, c’est que cette assertion est tout à fait vraie formellement mais trompeuse pour prendre une décision adaptée. En effet, ce qu’il est nécessaire de savoir, c’est combien ont tenté leur chance mais n’ont pas gagné le gros lot. Du fait de l’ensemble des combinaisons possibles en jouant 5 numéros et un numéro “Chance”, la probabilité de gagner est de 1 sur 19 068 840. Dans ce deuxième cas, il est vrai, cela incite beaucoup moins à tenter sa chance.

Et voici deux grands sophismes du domaine politique :

>>> Le premier est utilisé par presque tous les orateurs d’un certain parti politique familial français. Il consiste à commencer une prétendue démonstration par *“Tout le monde sait bien que...”* ou sa variante *“Les Français savent bien que...”* comme si, d’une part cela

était vrai (comment *“sait-on que tout le monde sait bien que...”*?) et comme si le fait que tout le monde sache constitue une preuve que ce qui suivra dans l’énoncé est vrai, notamment lorsque la notion de savoir est volontairement assimilée à celle de perception.

>>> Autre grand classique : *“Ainsi, vous ne voulez pas développer ce programme de construction d’un nouveau porte-avions. Je ne comprends pas pourquoi vous voulez laisser notre pays sans défense.”* En détournant la proposition d’un adversaire qui dit *“je suis contre la construction d’un porte-avions”* en un terme plus général *“je suis contre la défense de mon pays”*, l’argument de l’adversaire est plus facile à mettre en défaut sans avoir à prendre en compte de façon détaillée les arguments s’opposant au programme de construction d’un porte-avions. Cette méthode consiste, sans aucune valeur probante du raisonnement utilisé, à déformer l’argumentation d’un adversaire pour en faire un argument plus facilement réfutable en préparant le terrain pour un sophisme de déshonneur par association.

Enfin, autre grand classique qui intéresse aussi les politiques mais pas uniquement : *“Si la justice, qui établira la vérité, me demande des comptes, ce que je lui fournirai sans hésitation, c’est parce qu’il s’agit d’un complot à mon encontre dont voici le mobile...”* Cela laisse sous-entendre que l’on connaît déjà la décision de la justice, donc que l’innocence que l’on juge soi-même être la sienne sera établie, cela laisse sous-entendre que l’on n’a pas à expliquer en quoi la justice nous fait grief puisqu’il s’agit d’un complot, et que donc il n’y a pas lieu de reprendre les arguments (de toute façon trop complexes pour le commun des mortels) qui valent poursuites.

Ce raisonnement détourne l’attention des faits reprochés pour diriger l’attention ailleurs, notamment vers un adversaire qu’il suffirait alors de désigner pour rétablir une vérité. La vérité n’est

pas l'agissement de l'adversaire mais le grief qui vaut examen en justice. Cette technique a un autre avantage, celui de permettre à bon compte d'incriminer comme cause d'un jugement éventuellement défavorable la collusion entre les juges et les adversaires, sans jamais parler de la raison de la mise en accusation.

Un des problèmes soulevés par la démarche débutée par Aristote fut d'essayer de comprendre ce qui fonde la validité tout à la fois des prémisses et de la conclusion déduite. Ainsi, un syllogisme classique mais fallacieux des années 1970-1980 en cardiologie était le suivant : *"1. Plus il y a d'extrasystoles ventriculaires (ESV) au Holter effectué en post-infarctus du myocarde, plus le risque de mort subite est élevé ; 2. Les antiarythmiques diminuent significativement le nombre d'ESV donc 3. Les antiarythmiques réduisent le risque de mort subite."*

Le raisonnement paraît logique mais son analyse montre qu'il repose sur un biais classique qui confond corrélation et causalité. De fait, pour valider ce syllogisme, il faut une méthode expérimentale permettant de démontrer que les ESV sont des critères substitutifs de l'action des antiarythmiques, en d'autres termes qu'un antiarythmique qui réduit les ESV réduit aussi le risque de mort subite. Hélas, la vérification de la valeur de ce syllogisme fut apportée par l'étude CAST en 1989 démontrant qu'un antiarythmique qui diminue significativement le nombre d'ESV au Holter augmente significativement le risque de mort subite et par là même la mortalité totale. Combien de fois la décision médicale repose-t-elle encore sur l'utilisation de tels syllogismes fallacieux ?

Si la validité d'un raisonnement est parfois difficile à établir, l'avantage des travaux d'Aristote et de ses successeurs est d'avoir montré en quoi certains raisonnements sont d'emblée fallacieux. N'hésitons donc pas à lire les ouvrages concernant les sophismes pour déve-

lopper notre esprit critique, en retenant que certains sophismes sont particulièrement sournois.

■ La science

Pour plusieurs raisons, la science peut être perçue par certains comme un facteur perturbant dans la prise de décision. Ainsi, les réalités qu'elle établit peuvent être temporaires et remises en cause par de nouvelles données ; elle peut donc paraître relative et son utilité sembler négligeable. Surtout, pour certains, elle aurait le défaut d'être amoral, c'est-à-dire de ne pas prendre en compte la morale et ainsi pouvoir tout aussi bien conduire à la création d'une bombe atomique ou au clonage qu'à l'amélioration du rendement d'une parcelle agricole. Nous sommes encore là devant un sophisme : la science n'a pas à avoir de jugement moral, c'est une méthode expérimentale (qui doit cependant respecter certains principes éthiques), mais lorsqu'on parle de bombe atomique ou de clonage, il ne s'agit plus de science mais de son exploitation que l'on est en droit de juger ou non, non pas amoral mais immoral.

Enfin, elle pose aussi un autre problème à certains, car elle a progressivement perturbé des socles de croyances millénaires comme celles faisant de l'homme le centre de l'Univers, comme celle racontant un Univers où la Terre est plate et autour de laquelle tourne le Soleil... Lors des quelques siècles précédents, plusieurs scientifiques ont remis complètement en cause ces croyances, non pas en imposant d'autres croyances, mais en démontrant qu'elles n'étaient pas conformes aux réalités observables ou prédictibles. Leurs découvertes ont donc remis en cause les autorités qui faisaient voire font encore la promotion de croyances. Parmi ces scientifiques, il y a Copernic, Galilée, Darwin, Freud et Kahneman notamment.

On peut aussi envisager cette analyse de la science en jugeant qu'elle est en compétition avec les croyances sur le marché

des idées et que ce qui la différencie de celles-ci est qu'elle propose des théories testables quant à leur véracité et à la prédictibilité qu'elles apportent sur des événements, et qu'elle est en mesure de proposer de nombreuses améliorations des conditions de vie dans des délais relativement courts (en regard de l'histoire humaine). Elle a comme désavantage de nécessiter une éducation, un raisonnement, des remises en cause, des méthodes évolutives et de se confronter en permanence à des incertitudes là où certains préfèrent des explications simples et unicistes.

Le terme "science" est par ailleurs relativement impropre et il devrait lui être préféré celui de "méthodes scientifiques". Pourquoi ? Parce que la science est un mode opératoire reposant sur des expériences et expérimentations ayant pour objectif de juger de la façon la plus neutre possible, c'est-à-dire en dehors des croyances de l'observateur et de la validité d'une hypothèse. En science, le résultat d'une expérience compte de fait moins que la qualité de cette expérience, c'est-à-dire que les moyens qu'elle utilise pour qu'un résultat soit aussi fiable que possible, c'est-à-dire en concordance avec le réel. Il est ainsi estimé que la démarche scientifique est un processus à 5 grandes étapes qui sont :

- la collection systématique (c'est-à-dire la plus large et générale possible) des données, par l'observation ou l'expérimentation concernant le phénomène étudié ;
- la formulation de conclusions ou hypothèses provisoires inférées par les données ;
- l'évaluation des prédictions déduites de ces hypothèses par de nouvelles observations ou expérimentations ;
- l'établissement d'une théorie scientifique dans le cas où les évaluations confirment les hypothèses et que la confirmation est reproduite par des évaluateurs indépendants. L'hypothèse est alors acceptée comme une théorie scientifique jusqu'à ce que de nouvelles données entrent en conflit avec la théorie ;

■ Billet du mois

– la reformulation de la théorie lorsque de nouvelles données entrent en conflit avec la théorie dominante : la théorie est alors modifiée ou éliminée en faveur d’une nouvelle hypothèse qui est cohérente avec les nouvelles données...

C’est ainsi par exemple que, dans le syllogisme cité plus haut concernant les extrasystoles ventriculaires, la conclusion *“les antiarythmiques réduisent le risque de mort subite”* n’était qu’une théorie et il aurait fallu avec plus de justesse l’exprimer comme suit : *“donc les antiarythmiques pourraient réduire le risque de mort subite”*. La science ayant invalidé cette hypothèse, restait à reformuler la théorie comme par exemple : *“Les antiarythmiques pourraient réduire le risque de mort subite mais l’expérimentation démontre l’inverse. Ceci peut conduire à envisager que leurs effets adverses, notamment arythmogènes, les rendent dangereux globalement ou potentiellement uniquement en cas d’altération de la physiologie cellulaire.”*

Il s’agit d’une théorie explicative qu’il convient alors de démontrer pour évaluer si certains antiarythmiques différents pourraient être bénéfiques et/ou si, dans certaines situations cliniques, des antiarythmiques peuvent être utilisés sans risque. Nous sommes donc à nouveau dans le domaine de la théorie mais, en matière opérationnelle, que doit-on faire ? Si l’on juge que le syllogisme de départ n’était qu’une théorie non prouvée, il était à l’époque raisonnable d’attendre le résultat d’expérimentations comme l’étude CAST pour envisager ou non l’utilisation d’un antiarythmique. C’était alors l’attitude la plus raisonnable. Hélas, diverses pressions et biais cognitifs avaient conduit à envisager le syllogisme des antiarythmiques tellement plausible qu’il en paraissait intrinsèquement valide et qu’il pouvait alors guider la pratique. Une fois les résultats de l’étude CAST connus, que fallait-il faire ? Proscrire les antiarythmiques dans toutes les situations cliniques où ils n’ont pas été évalués en matière de rap-

port bénéfice/risque, y compris dans la prise en charge par exemple de la fibrillation atriale sur cœur sain ? Pourquoi pas ? Notamment si l’on croit aux valeurs de la science pour guider la pratique plutôt que de laisser agir encore une fois nos biais cognitifs.

Si la science est une méthode qui a été développée pour corriger nos erreurs de jugement et de raisonnement et que l’on reprend le concept développé plus haut d’une idée parmi d’autres en compétition dans le marché des idées, ce qui devient important c’est que la science puisse s’exprimer et faire valoir ses atouts dans une société, et donc il faut qu’il existe un cadre structurel offrant une telle garantie, celle d’un progrès fondé sur la raison et l’humanisme : la démocratie.

■ La démocratie

Si l’on demande *“qu’est-ce que la démocratie ?”* il est probable qu’un grand nombre de Français, se fiant à ce qu’ils observent où à ce qu’on leur dicte, répondent par une définition triviale : *“C’est un régime politique dans lequel il y a des élections au suffrage universel permettant au peuple de désigner ses dirigeants ou d’exprimer son avis sur certains points par le mode du référendum.”* Pour faire simple, la démocratie semblerait donc se résumer à un système organisant régulièrement des élections ayant recours au suffrage universel, c’est-à-dire où chacun peut apporter ou non sa voix, voire, en cas de complément de la définition par le terme de “participative”, à un système dans lequel il est demandé aux citoyens de participer à la décision.

Pour reprendre la notion développée par Alexis de Tocqueville, la démocratie est un régime où tous les citoyens sont égaux devant la loi, mais aussi en matière d’égalité des chances et de considération, et ce, même s’ils ne sont pas égaux en matière économique. De ce fait, tout adulte doit pouvoir voter, ce qui caractériserait donc la démocratie.

Mais, comme l’indiquent dans leurs écrits Karl Popper, Steven Pinker ou Paul Ricœur, cet aspect n’est que le plus visible du processus démocratique dans certains pays. L’égalité devant le vote ou suffrage universel n’est qu’un des modes opératoires potentiels de la démocratie mais ne doit surtout pas la résumer non plus qu’il ne garantit un système démocratique. Une société pourrait tout aussi bien être démocratique en désignant ses représentants par le tirage au sort parmi la population et ne pas l’être en organisant des élections au suffrage universel.

Pour les auteurs cités plus haut, la démocratie serait mieux définie comme devant être un système dans lequel le pouvoir et la prise de décision ne seraient pas “confisqués” par une seule personne et/ou un seul clan et/ou une seule idéologie aux dépens des autres et ce, afin de permettre à chacun de s’exprimer et donc notamment à la raison et à la science de faire valoir leurs qualités et valeurs.

Ainsi, pour Karl Popper, dans son livre *“La Société ouverte et ses ennemis”*, le problème que tente de résoudre un régime démocratique consiste à trouver et à tester les institutions qui permettent d’éviter les abus de pouvoir. L’important dans une démocratie ne serait pas de savoir qui va gouverner (les capitalistes, les ouvriers, les meilleurs, les plus sages...), mais de savoir comment on peut surveiller ou évincer les dirigeants sans avoir besoin de faire une révolution. Ce concept prolonge les dires suivants de Périclès : *“Bien que peu de gens puissent esquisser un programme politique, nous sommes en revanche tous capables de porter un jugement sur lui. Ce qui signifie que nous ne pouvons pas tous gouverner et diriger, en revanche nous pouvons tous juger le gouvernement, nous pouvons fonctionner comme jurés.”*

En d’autres termes, la démocratie doit reposer sur l’élaboration de processus de contre-pouvoirs évitant l’appropriation de la prise de décision par une seule fraction (voire faction) d’une population. La

Constitution est l'outil clé qui fixe cette régulation pour une société donnée. Elle est pleine des principes qui doivent régenter le fonctionnement d'une société mais elle n'a de valeur que si elle fixe les modalités permettant d'appliquer et de garantir l'effectivité de ces principes.

C'est à cette aune qu'il faut comprendre les propositions de Montesquieu jugeant qu'il faut une séparation entre les trois pouvoirs (le législatif, l'exécutif et le judiciaire) afin d'éviter qu'un clan ne domine en concentrant tous les pouvoirs. Et c'est en examinant trois caractéristiques d'un régime que l'on peut évaluer s'il est plus ou moins démocratique :

- la première est la manière dont est recruté l'exécutif (élection, nomination, pouvoir héréditaire, liberté des électeurs...);
- la deuxième est celle des moyens de contrôle sur l'action de l'exécutif (autres pouvoirs : législatif et judiciaire...);
- la troisième est la manière dont est traitée la concurrence politique (opposition des partis politiques, contre-pouvoirs comme la presse ou l'opinion publique...).

Le deuxième grande caractéristique de la démocratie est de reposer sur des principes humanistes, tel celui d'égalité et de tolérance, ce que Paul Ricœur résume par : *“Est démocratique une société qui se reconnaît divisée, c'est-à-dire traversée par des contradictions d'intérêts et qui se fixe comme modalité d'associer, à parts égales, chaque citoyen dans l'expression de ces contradictions, l'analyse de ces contradictions et la mise en délibération de ces contradictions, en vue d'arriver à un arbitrage.”* C'est en cela que la démocratie est forte puisqu'elle tend vers l'arbitrage mais c'est aussi en cela que certains la dénigrent car l'arbitrage est un processus long et complexe, et qui peut ainsi paraître inefficace.

Plus encore, ce processus reconnaît que la société est divisée. De ce fait, afin d'échapper aux incertitudes, tergiversations et avis contraires, certains préfèrent

être dirigés de façon autoritaire, ce qu'a encore démontré un sondage récent en France et ce qui est une solution proposée par certains gilets jaunes pour gouverner la France. Cette tendance est parfaitement illustrée par le mouvement l'Action française qui existe toujours et prône le retour à la monarchie dans l'objectif d'obtenir l'unité de la Nation, *“sans laquelle il ne saurait y avoir d'autorité véritable et qui est indispensable pour garantir l'indépendance nationale. Au contraire, la démocratie divise les Français et entretient un état de guerre civile larvée. Les intérêts supérieurs du pays sont sacrifiés aux luttes partisans”*. Mais on peut aussi penser que souhaiter être régi de façon autoritaire évite d'avoir à réfléchir à la complexité du monde, à l'incertitude et à la difficulté d'aboutir à des arbitrages avec le risque de ne satisfaire personne en voulant satisfaire le plus grand nombre.

Quoi qu'il en soit des sentiments que la démocratie engendre chez ceux qui favorisent l'efficacité apparente et la rapidité des décisions à l'évaluation de la valeur des décisions, et quoi qu'il en soit de ses modes opératoires, la démocratie fait partie des stratégies globales permettant, en respectant toutes les opinions, à la raison et à la science de s'exprimer.

■ L'esprit critique

Le facteur individuel qui est la source majeure du progrès est l'esprit critique, c'est-à-dire une forme de pensée qui n'accepte aucune assertion sans s'interroger sur sa valeur. Il consiste à prendre de la distance sur les émotions et sur la pensée intuitive (décrites comme le système 1 par David Kahneman) et à actionner le raisonnement et la logique (décrits comme le système 2 par David Kahneman).

Exercer son esprit critique est difficile et de très nombreuses expériences ont démontré la puissance du système 1, y compris chez les intellectuels, les

savants et les statisticiens. Une des expériences les plus emblématiques de David Kahneman pour démontrer cela est la suivante que je vous pose de façon abrégée : *“Linda est une étudiante très engagée à gauche aux États-Unis dans les années 1970. D'après vous, à la trentaine, une fois ses études finies, sera-t-elle : 1) employée dans une banque ou 2) employée dans une banque et militante dans un mouvement féministe?”*

À cette question, 80 % des personnes interrogées répondent *“employée et féministe”* et même 85 % des statisticiens de l'École de commerce de la faculté de Stanford. Et cela parce que les gens raisonnent avec un biais cognitif appelé *“biais de représentativité”*, conduisant à catégoriser l'énoncé, c'est-à-dire à établir une ressemblance immédiate avec un stéréotype social en mémoire associative (mise en action exclusive du système 1) en négligeant les probabilités de base (système 2), ce qui aurait dû conduire à conclure que la probabilité d'avoir une seule fonction (employée de banque) est obligatoirement plus élevée que celle d'avoir deux fonctions (employée de banque ET militante féministe).

En d'autres termes, la plupart des gens procèdent à un raisonnement basé sur les informations représentationnelles (le texte décrivant Linda) au lieu de construire leur réponse à partir d'un raisonnement logique et probabiliste (loi d'inclusion). En effet, en imaginant d'après les statistiques que la probabilité que Linda soit employée de banque soit très faible, égale à 0,05 par exemple, et que celle qu'elle soit militante dans un mouvement féministe soit très forte, égale à 0,9 par exemple, la probabilité que Linda soit à la fois employée de banque et féministe, en considérant que ces deux événements sont indépendants, est de $0,05 \times 0,9 = 0,045$ donc plus faible que celle d'être ou employée de banque ou militante dans un mouvement féministe.

L'esprit critique peut et doit s'exercer de multiples façons et, en cela, les

■ Billet du mois

quelques exemples suivants tirés du livre *Factfulness* de Hans Rosling sont instructifs.

Lorsqu'elles sont arrêtées pour un contrôle d'alcoolémie, certaines personnes jugent que la police aurait mieux à faire comme, par exemple, traquer les terroristes responsables de meurtres odieux. Voici un parfait sophisme puisque rien ne dit que la police ne traque pas en parallèle aussi les terroristes. De plus, il s'agit d'un jugement particulièrement inadapté aux faits si l'on prend en compte les risques encourus.

En analysant les statistiques des États-Unis lors des 20 dernières années, et donc en prenant aussi en compte le 11 septembre 2001, le terrorisme a été à l'origine de 3 172 décès, soit en moyenne, 159 décès annuels. De son côté, l'alcool a été à l'origine dans cette même période de 1,4 million de décès, soit en moyenne 69 000 par an. L'alcool serait donc plus dangereux, mais, répondront certains, peut-on comparer ces deux situations, car dans un cas, il s'agit de meurtres de victimes innocentes, alors que dans l'autre cas, c'est celui qui boit qui décède ? Alors, faisons le calcul des décès dus à l'alcool mais touchant ceux qui ne boivent pas (victimes d'accidents de la route, de violences conjugales...) : d'après les statistiques, ce chiffre aux États-Unis est de l'ordre de 7 500 personnes par an. En d'autres termes, la probabilité qu'un "innocent" soit une victime indirecte d'un "meurtre" lié à l'alcool est 50 fois plus élevée que celle d'être victime du terrorisme aux États-Unis.

Il y a eu, en 2016, 40 millions de vols aériens commerciaux qui ont atterri sans encombre et 10 vols ayant connu des accidents fatals. C'est bien sûr de ces 10 derniers que les médias ont parlé, c'est-à-dire qu'ils ont mis en avant les 0,000025 % de vols qui ont posé problème. Cela pourrait donc porter à croire que les vols en avion sont peu sûrs alors que le transport aérien est nettement plus sûr que le transport routier en matière

de taux de décès par kilomètre parcouru. Cela n'empêche pas certains, notamment parmi les plus anciens, de redouter de prendre l'avion. À cela, il y a au moins deux grandes raisons :

>>> La première est psychologique : le fait qu'en étant en l'air (contrairement au fait de se déplacer en voiture), on a vite l'impression de ne plus rien maîtriser. Pour les psychologues évolutionnistes, ceux qui proposent que nos biais cognitifs sont une résultante de l'évolution, cela se comprend aisément : l'homme ne peut voler (au moyen d'une machine) que depuis trop peu de temps pour que l'adaptation psychologique à cette condition particulière ait pu être faite.

>>> La deuxième raison est que, lors des débuts de l'aviation, les accidents étaient très fréquents. Ainsi, au tournant des années 1930, le nombre de décès dus aux vols aériens était de 2 100 pour 10 milliards de passagers-kilomètres. En 2016, ce chiffre est proche de zéro. Pourquoi ? Parce que, d'une part, il y a eu prise de conscience du risque et que, d'autre part, les compagnies aériennes sont des compagnies commerciales ayant un souci de rentabilité et ne pouvant perdre de la clientèle par crainte d'un accident : cela a conduit à développer des moyens de rendre les vols plus sûrs.

C'est ainsi qu'en 1944, les principaux dirigeants des compagnies aériennes se réunirent à Chicago pour définir une politique permettant de sécuriser les vols aériens afin que les gens aient moins peur de prendre l'avion et que les compagnies améliorent leur rentabilité. Elles signèrent donc un contrat contenant une annexe numéro 13 disant qu'elles allaient établir un formulaire commun pour les rapports en cas d'accident, rapports qu'elles partageraient toutes, afin de pouvoir toutes apprendre des erreurs des autres. Et comme l'a écrit Hans Rosling *"Depuis, chaque accident, chaque dysfonctionnement, a fait l'objet d'une enquête et d'un rapport : les facteurs de risque ont été systématiquement identi-*

fiés ; et des procédures de sécurité améliorées ont été systématiquement adoptées dans le monde entier. Incroyable !" À quand de telles procédures en médecine ?

Exercer son esprit critique, c'est donc changer de perspectives.

■ Changer de perspectives

Il semble donc utile pour progresser de savoir changer de perspective en adoptant plusieurs principes :

>>> Le premier est celui de la maxime d'Emmanuel Kant *"Aie le courage de te servir de ton propre entendement"*, en d'autres termes, d'utiliser le raisonnement et la logique, c'est-à-dire le système 2 sans laisser le système 1 diriger. Rester calme, prendre du recul et réfléchir. Cette voie est la plus difficile comme le montre l'exemple de "Linda" cité plus haut. Ainsi, le fait que des personnes rompues à la statistique commettent une erreur banale de jugement à propos de ce cas illustre le fait que l'esprit de ces personnes possède parfaitement les éléments qui devraient permettre de répondre correctement à ce cas (un système 2 entraîné) mais que, malgré tout, le système 1 l'emporte.

Plus encore, il a été démontré que le système 1 est si prégnant que, même placé devant la logique qui devrait prévaloir pour analyser une situation donnée, les personnes persistent dans l'erreur ou dans leurs croyances. En cela, les travaux d'Olivier Houdé, qui postule qu'il existe un système 3 inhibant le système 2, sont porteurs d'espoir : celui de trouver le moyen de désactiver ce système 3.

>>> Le deuxième est de nourrir le raisonnement et donc la prise de décision par l'accès à la compréhension de la logique et des méthodes de la science et par l'accès aux données acquises de la science. Pour cela, il n'y a pas d'autres moyens que le travail régulier et le choix des sources d'information.

>>> Le troisième est de ne pas prendre en considération que l'aspect potentiellement négatif des choses. Surtout, ne pas élever cet aspect potentiellement négatif au statut de témoin d'un déclin, d'une catastrophe imminente, d'une crise majeure... à moins de penser ou de faire semblant de penser comme cela, par habitude et par fonction, tel un journaliste ou un chroniqueur pour la télévision ou la radio. Ce que Hans Rosling résume dans son livre par cette façon de raisonner : nous devrions apprendre comment garder à l'esprit deux idées en même temps ("Oui, il y a des choses qui vont mal dans le monde, mais il y a beaucoup de choses qui vont mieux").

Prenons un exemple de retournement d'une perspective concernant l'Inde. Dans son livre *"Non, ce n'était pas mieux avant"*, Johan Norberg raconte l'histoire de Lasse Berg qui a effectué plusieurs voyages dans divers pays d'Asie, les premiers entre 1960 et 1970, les suivants dans les années 1990 et, enfin, un dernier en 2010. Lors des premiers voyages, il constata dans plusieurs pays un état de misère endémique et une culture dans laquelle la pauvreté semblait naturelle : *"Mes parents étaient pauvres, je suis pauvre, mes enfants seront pauvres : ça a toujours été comme ça et ça le sera toujours."* Dans les années 1990, la pauvreté avait nettement reculé dans ces mêmes régions au point que les mentalités avaient profondément changé : la pauvreté était désormais considérée comme scandaleuse, injuste et intolérable par les pauvres eux-mêmes. Enfin, quand il est revenu en Inde, en 2010, il y avait des motos, de grands marchés et tous les villageois étaient équipés d'un téléphone portable. Désormais, les plus pauvres vivaient dans des bâtiments en brique avec des barreaux aux fenêtres.

Et c'est là que s'opère un changement de perspective : faut-il envisager que les barreaux sont le signe que la criminalité est en hausse ? Ce que seraient tentés de dire les Cassandre professionnels. Mais une autre perspective n'est-elle pas d'y

voir le signe que maintenant, il y a des choses à voler, même chez les pauvres ? En résolvant pour partie et progressivement un premier problème majeur, la pauvreté, le problème s'est ainsi déplacé vers un autre problème : la possession de biens et les risques qui y sont associés. Mais, que préféreriez-vous ? Vivre dans la pauvreté sans savoir si demain ou ce soir vous pourrez manger, ou manger tous les jours et craindre pour votre téléphone portable ? Ainsi, comme l'indique le titre emblématique d'un ouvrage de Karl Popper, *"Toute vie est résolution de problèmes"*.

Autre exemple de changement de perspective en prenant le cas de personnages historiques. En France, et dans certains pays, Napoléon est considéré par certains comme un grand homme, un génie de l'humanité et il est glorifié. Le fait qu'il soit enterré aux Invalides est un signe distinctif de la grandeur qui lui est prêtée par la Nation. Certes, ne négligeons pas son intelligence militaire, organisationnelle et politique et le fait qu'au terme de plusieurs années de Terreur, il soit apparu comme un sauveur, notamment pour des personnes ayant soif d'autorité.

Mais regardons un autre bilan que celui attribué à son éventuel génie, c'est-à-dire celui d'un aventurier qui a voulu mettre tout ou partie de l'Europe sous sa coupe et celle de sa famille : quel est ce bilan ?

Pendant la période impériale uniquement et en ne prenant en compte que les guerres dites napoléoniennes et d'après une estimation basse : 371 000 tués au combat, 800 000 morts de maladie ou de froid, principalement lors de la campagne de Russie, 600 000 civils tués et 65 000 alliés des Français tués, soit un total de 1 800 000 Français et alliés (donc sans compter les ennemis) tués au combat, morts de maladie ou disparus.

D'autres chiffrent les morts des campagnes napoléoniennes en Europe entre 4 et 5 millions. Mais il est vrai que Napoléon avait une certaine expérience

en la matière comme en témoignent les massacres de Jaffa, lors de sa campagne d'Égypte en mars 1799. Ces massacres ont eu lieu en deux temps. Le premier est celui où les assiégés de Jaffa ont été exécutés à la baïonnette, les habitants massacrés et/ou violés, pendant 3 jours. Le second a résulté de la capture de 3 000 prisonniers ottomans. Bonaparte s'exprima alors ainsi, dans toute sa grandeur : *"Que veulent-ils que je fasse de tant de prisonniers ? Ai-je des vivres pour les nourrir, des bâtiments pour les déporter ? Que diable m'ont-ils fait là ?"*

Et malgré la promesse de les épargner lors de leur reddition, les 3 000 prisonniers furent exécutés sur ordre de Bonaparte à l'arme blanche sur la plage de Jaffa, le souci étant d'économiser les munitions. En France, il fut interdit de parler de ce massacre dès la prise du pouvoir par Bonaparte. Et d'ailleurs, qui a entendu parler de ce qui semble bien être un crime contre l'humanité dans le bilan des actions de Napoléon ? Pour la petite histoire, Napoléon commanda à Antoine-Jean Gros un tableau *"Bonaparte visitant les pestiférés de Jaffa"* laissant au contraire penser qu'il avait fait preuve d'humanisme en Égypte.

Changeons encore de perspective sur les personnages historiques en reprenant certaines données fournies par Steven Pinker. Si tout le monde connaît Napoléon mais pas forcément son bilan, qui sait qui sont et où sont enterrés Abel Wolman (1892-1989) et Linn Enslow (1891-1957) ? Leur bilan : 177 millions de vies sauvées. Comment ? Parce qu'ils sont à l'origine du traitement de l'eau par chloration. Qui sait qui est William Foege (1936-) ? Son bilan : 131 millions de vies sauvées. Comment ? Parce qu'il est à l'origine de la stratégie d'éradication de la variole. Et, encore plus d'actualité, qui sait qui est et où est enterré John Enders (1897-1985) ? Son bilan : 120 millions de vies sauvées. Comment ? Parce qu'il a découvert le vaccin contre la rougeole... Sachons donc choisir nos sources d'in-

■ Billet du mois

formation et changer de perspective sur les personnages historiques...

■ La rationalité en action

Enfin, pour terminer cette série, je citerai deux exemples de rationalité en action, exemples qui illustrent que la raison, même dans les pires moments, doit ou devrait commander la décision.

>>> Le premier exemple se passe le 30 juin 1940. Le général de Gaulle a déjà prononcé son appel du 18 juin et reste méconnu. Il reçoit la visite d'un journaliste diplomatique, Maurice Schumann, qui lui demande sa vision de l'avenir. Voici ce que lui répond de Gaulle : *"Je crois que la Russie entrera dans la guerre avant l'Amérique mais qu'elles y entreront l'une et l'autre. Avez-vous lu Mein Kampf? Hitler pense à l'Ukraine, il ne résistera pas à l'envie de régler le sort de la Russie, et ce sera le commencement de sa perte [...] En somme, la guerre est un problème terrible mais résolu. Il reste à ramener toute la France du bon côté."*

En d'autres termes, de Gaulle dit *"Moi qui ai lu Mein Kampf, je sais qu'un jour, et plus tôt que prévu, Hitler attaquera la Russie. Et dès lors qu'il devra se battre sur deux fronts il sera vaincu"*. Il peut alimenter son raisonnement de l'information qu'il possède parce qu'il y a accédé, a fait la démarche d'y accéder. Mais, là où il fait en sorte que le système 2 ne laisse pas le système 1, les émotions, guider sa pensée, c'est lorsqu'il dit en quelque sorte et de façon surprenante dans le contexte précis du mois de juin 1940 : *"Bon, maintenant le problème de la guerre résolu, la question est "que deviendra la France après la guerre?"* Il se projette tout à la fois dans l'action et dans ses conséquences.

>>> Le second exemple se passe à la même époque et explique le titre de cette série de billets. En 1939, en Angleterre, le gouvernement britannique décida de faire imprimer des affiches destinées à relever le moral de l'opinion en cas d'invasion par les troupes allemandes. L'une d'entre elles portait ce simple message *"Keep calm and carry on"*, soit *"Restez*

calme et continuez". Ce texte a été attribué par erreur à Winston Churchill, tellement il résumait son état d'esprit. Retenons pour notre part qu'il pourrait symboliser l'attitude à adopter pour éviter le plus possible les erreurs de jugement et de décision : *"Restez calme"*, en d'autres termes ne laissez pas les émotions et les biais cognitifs prendre le dessus, mettez en sommeil le système 1 et *"Continuez"* à essayer d'utiliser au maximum le système 2, c'est-à-dire le raisonnement logique appuyé sur des faits et non des impressions. C'est toute la leçon portée par le livre de Steven Pinker, *"Le triomphe des Lumières"*.

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.

■ Revues générales

Sécurité des antidotes des AOD

RÉSUMÉ : Les antidotes des AOD sont proposés pour la prise en charge d'une hémorragie active majeure ou avant un acte invasif urgent. À ce jour, seul l'antidote du dabigatran (idarucizumab) est disponible en France, l'antidote des xabans (andexanet α) a reçu une AMM conditionnelle en Europe. Les concentrés de complexe prothrombinique (CCP) restent une option hors AMM largement utilisée en pratique. Les données de sécurité de ces médicaments sont issues d'études de cohortes (CCP) ou d'essais cliniques contrôlés (antidotes).

Dans les deux cas, pour des raisons méthodologiques, les conclusions de ces rapports sur la sécurité de ces médicaments sont de faible niveau d'évidence et, pour ce qui concerne les antidotes, les études post-marketing devront venir confirmer l'impression globalement favorable mais fragile que l'on retient après une analyse critique des données disponibles.



P. SIÉ
Laboratoire d'Hématologie,
Hôpital Rangueil, CHU de TOULOUSE.

Les anticoagulants oraux directs (AOD), antithrombine (anti-IIa, dabigatran) ou antifacteur Xa (anti-Xa, rivaroxaban, apixaban et, prochainement, autres xabans), ont été introduits pour le traitement des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire (TVP/EP) ou la prévention des complications cardio-emboliques de la fibrillation atriale non valvulaire (FA), sans antidote disponible. Les résultats des essais pivots montrent un risque hémorragique assez proche du comparateur antivitamine K (AVK), à l'exception des saignements intracérébraux spontanés qui sont réduits de moitié [1]. Ces données ont été confirmées dans les registres de pratique courante [2, 3].

Cette mise au point se rapporte aux antidotes disponibles proposés dans les consensus récents pour la prise en charge des saignements susceptibles de survenir sous AOD [4].

prise en charge d'un accident hémorragique non majeur ou la réalisation d'un acte invasif semi-urgent. Ce délai est encore excessif si le pronostic vital ou fonctionnel est engagé à court terme ou si l'acte invasif ne peut être repoussé de quelques heures.

En outre, la pharmacocinétique des AOD est variable : le taux plasmatique de l'AOD peut être très élevé chez le patient au moment de l'événement ("surdosage") et/ou l'élimination de l'AOD peut être ralentie en cas d'insuffisance rénale sévère ou d'interaction médicamenteuse selon le médicament.

Dans ces conditions, qui définissent la population cible, la neutralisation immédiate de l'effet anticoagulant est souhaitable. Les risques majeurs d'une réversion par un AOD sont une efficacité insuffisante (persistance du risque hémorragique) et le risque thrombotique.

■ A-t-on besoin d'un antidote des AOD ?

La durée de l'effet anticoagulant des AOD est voisine de 12-18 heures, ce qui est un avantage par rapport aux AVK pour la

■ Comment neutraliser l'effet anticoagulant des AOD ?

Il existe deux approches possibles différentes : l'administration d'un agent procoagulant qui contre-balance l'effet

Revue générale

Agents procoagulants non spécifiques	Antidotes spécifiques
Concentrés de complexe prothrombinique (CCP-4F) ● Hors AMM pour la réversion des AOD ● Non évalués dans des essais contrôlés pour cette indication ● Présomption indirecte d'efficacité	Idarucizumab ● Spécifique du dabigatran ● Titulaire d'une AMM pour la réversion Andexanet α ● Tous xabans et possiblement héparines ● En phase réglementaire européenne

Tableau I : Agents de réversion des AOD.

de l'AOD de manière non spécifique (concentrés de complexe prothrombinique à 4 facteurs ou CCP-4F) ou celle d'un antidote de l'AOD qui rend celui-ci inopérant (**tableau I**).

Le mécanisme d'action des CCP-4F consiste à obtenir une concentration supra-physiologique de facteurs vitamine K-dépendants, dont la prothrombine (facteur II) et le facteur X. Au cours des traitements par un AOD, anti-IIa ou anti-Xa, les taux des facteurs de coagulation sont normaux. Il s'agit donc bien d'un traitement à visée procoagulante et non substitutive, suivant l'hypothèse qu'une augmentation du taux de plusieurs facteurs peut atténuer l'effet d'un inhibiteur de la coagulation.

Les mécanismes d'action des antidotes sont différents selon l'AOD (**tableau II**). Le seul antidote du dabigatran dispo-

nible (idarucizumab, titulaire d'une AMM depuis fin 2016) est un fragment Fab d'anticorps monoclonal humanisé qui se lie avec une forte affinité au dabigatran dans un rapport stœchiométrique molaire 1:1, en compétition avec la thrombine [5]. L'idarucizumab est administré par voie intraveineuse en 2 infusions lentes de 2,5 g à 15 minutes d'intervalle, et éliminé par le rein sous forme inchangée avec une demi-vie initiale de 45 minutes. Par nature, cet antagoniste est spécifique du dabigatran et ne saurait neutraliser d'autre anticoagulant.

L'antagoniste des anti-Xa (andexanet α , approuvé par la FDA aux États-Unis en mai 2018 et titulaire d'une AMM conditionnelle en Europe depuis avril 2019, sous le nom Ondexxya, non disponible en France à ce jour) est un facteur Xa humain recombinant modifié, dépourvu d'activité coagulante, mais

qui conserve une forte affinité pour les ligands du site actif de l'enzyme, dont les xabans, mais aussi l'antithrombine plasmatique associée aux héparines [6]. L'andexanet α peut donc neutraliser les différents xabans et les héparines de bas poids moléculaire. En raison de sa demi-vie courte, ce médicament est administré sous forme d'un bolus intraveineux de 400-800 mg suivi d'une perfusion de 480-960 mg pendant 2 heures (dose adaptée au temps ± 7 heures – écoulé depuis la dernière prise de rivaroxaban ou apixaban).

Un point commun au dabigatran et à l'andexanet α est leur distribution restreinte au secteur intravasculaire. Les AOD ayant une large diffusion extravasculaire, la captation de l'AOD plasmatique par l'antidote est suivie d'un effet de redistribution de l'AOD des espaces interstitiels vers le sang, qui explique la possibilité d'un rebond de concentration quelques heures après l'administration de l'antagoniste.

Le ciraparantag (PER977, en développement) est un polymère dendritique synthétique de bas poids moléculaire qui inactive un large spectre de molécules anticoagulantes (xabans, dabigatran et anticoagulants indirects, héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire),

	Idarucizumab	Andexanet α
Nature	Fragment Fab d'anticorps monoclonal recombinant humanisé (48 kDa)	Facteur Xa recombinant humain tronqué et muté (39 kDa), catalytiquement inactif
Spécificité	De drogue (dabigatran)	De classe (anti-Xa)
Cible alternative	Non connue	TFPI α
Mode d'action	Capture immunologique du dabigatran plasmatique, haute affinité en compétition avec la thrombine	Leurre des ligands du site actif du fXa (xabans, antithrombine/héparines)
Voie d'administration	IV	IV
Demi-vie initiale, espace de diffusion, élimination	45 min, volume plasmatique, filtration glomérulaire	20-40 min, volume plasmatique, non publiée
Essai pivot, référence	Reverse-AD, 12	Annexa-4, 15
AMM	Oui	Oui FDA, AMM conditionnelle européenne
Compagnie pharmaceutique	Boehringer-Ingelheim	Portola

Tableau II : Principales caractéristiques des antidotes des AOD.

en bloquant l'accès au site catalytique des facteurs IIa ou Xa selon un mécanisme mal identifié [7]. Le ciraparantag a été administré en bolus IV au cours des essais cliniques précoces chez le volontaire sain. On ne dispose pas pour cet agent de données cliniques dans la population cible telle que définie plus haut.

Quelles sont les données de sécurité des concentrés de complexe prothrombinique ?

Les seuls agents procoagulants évalués dans la prise en charge des accidents hémorragiques au cours d'un traitement par AOD sont les CCP-4F, anciennement désignés PPSB par les initiales des facteurs de coagulation qu'ils contiennent. Il existe en France 3 CCP-4F qui bénéficient d'une AMM pour le traitement des accidents des AVK. Les effets de 2 autres agents procoagulants (facteur VIIa recombinant humain) utilisés pour le traitement des hémophiles avec inhibiteurs ont été étudiés *in vitro* ou *ex vivo*, mais l'expérience *in vivo* dans la population cible est limitée.

Les CCP-4F sont des médicaments dérivés du sang. Leur sécurité vis-à-vis du risque de transmission de maladies et leur tolérance générale sont bien démontrées. Dans le traitement des accidents hémorragiques des AVK, le taux d'événement thromboembolique après administration de CCP-4F varie entre 1,8 et 5,2 % suivant les études (plus de 1 000 patients), 7,3 % dans les études contrôlées [8].

Dans une étude multicentrique prospective de cohorte chez 84 patients sous anti-Xa (rivaroxaban, apixaban) victimes d'une hémorragie majeure, dont 59 HIC (hémorragies intracrâniennes), 3 accidents thrombotiques ont été observés, tous dans les suites d'une HIC : 2 accidents vasculaires cérébraux et une – possible – embolie pulmonaire, respectivement 5, 10 et 15 jours après l'administration du médicament [9]. Le faible effectif d'évé-

nements et de la population traitée ne permet pas de connaître précisément le taux de risque, mais une incidence observée de 5 % est proche de celle de 7 % dans le bras placebo d'une large étude contrôlée dans les HIC spontanées [10].

Au total, l'administration de CCP-4F à la dose moyenne de 25 U/kg, éventuellement renouvelée une fois en cas d'efficacité insuffisante, ne semble pas majorer le risque thrombotique dans la population cible sous anti-Xa. On ne dispose pas de données prospectives équivalentes pour les patients traités par dabigatran.

Quelles sont les données de sécurité de l'antidote du dabigatran (idarucizumab) ?

Au cours des essais de phase I-II, la tolérance d'idarucizumab a été jugée excellente et aucune élévation des biomarqueurs d'activation de la coagulation (taux des F1 + 2 de la prothrombine et des D-dimères) n'a été observée [11]. Ce résultat est en accord avec le mode d'action du médicament, neutre sur l'hémostase en l'absence de sa cible antigénique. Dans l'essai pivot de phase III (Reverse-AD) chez 301 patients (groupe A) présentant un saignement majeur (dont 98 HIC et 78 trauma) et 202 actes invasifs urgents (groupe B) sous dabigatran pour FA, idarucizumab a satisfait au critère principal de l'étude (correction des tests d'hémostase) chez tous les patients [12].

Il faut noter qu'environ 20 % des patients avaient des tests d'hémostase indicateurs d'un taux très faible de dabigatran plasmatique au moment de l'administration de l'antidote. La mortalité à 30 jours était de 13,5 et 12,4 % dans les groupes A et B respectivement. L'arrêt du saignement actif (groupe A) a été obtenu dans les 24 heures chez 69 % des patients et la procédure invasive (groupe B) s'est déroulée sans saignement excessif selon l'équipe médicale chez 96 % des patients.

En dépit d'une reprise d'un traitement antithrombotique plus tardive dans le groupe A (13 jours en moyenne) que dans le groupe B (3,5 jours en moyenne), les taux d'événements thromboemboliques, également répartis entre infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique et thromboembolique veineux, étaient identiques dans les 2 groupes, voisins de 4,8 % à 30 jours et 6,8 % à 90 jours. La moitié des événements thrombotiques est survenue dans les 5 jours suivant l'administration d'idarucizumab. Ces taux sont proches de ceux (7-8 % à 45 jours) rapportés dans les essais contrôlés des CCP chez les patients sous AVK [8]. Cependant, ces données rassurantes demandent à être confortées dans la pratique hors essai, spécialement chez des patients à très haut risque thrombotique [13].

L'idarucizumab est peu immunogène. Des anticorps avec une réaction croisée préexistants au traitement ont été retrouvés chez environ 10 % des patients, à un titre faible et qui ne compromettrait pas l'efficacité du médicament. De rares cas d'hypersensibilité, rapidement résolutifs à l'arrêt de l'administration, ont été rapportés dans l'essai pivot et hors essai.

Quelles sont les données de sécurité de l'antidote des anti-Xa (andexanet α) ?

Au cours des essais de phase I-II, la tolérance d'andexanet α a été jugée excellente [14]. Une élévation transitoire des biomarqueurs d'activation de la coagulation est observée. La signification de ce signal, attribuable à la liaison du médicament à divers partenaires – inhibiteur du facteur tissulaire (TFPI α), facteur Va – et relié au mécanisme d'action du facteur Xa dans l'hémostase physiologique, ne traduit pas nécessairement l'induction d'un risque prothrombotique. Aucun accident thromboembolique n'a été observé chez les volontaires sains.

Revue générale

POINTS FORTS

- Les antidotes des AOD ont des indications limitées aux situations critiques sévères (saignements mettant en jeu le pronostic vital ou fonctionnel et préparation à un acte invasif urgent).
- À ce jour, seul le dabigatran dispose d'un antidote spécifique (idarucizumab) titulaire d'une AMM en France. Les xabans peuvent être antagonisés par des concentrés de complexe prothrombinique.
- L'efficacité des antidotes est bien établie sur la neutralisation immédiate et complète de l'effet anticoagulant, mais il s'agit d'un critère biologique intermédiaire qui n'intervient que pour partie dans les complications des situations critiques sévères. Les résultats cliniques sont de ce fait difficiles à interpréter car les essais ont été conduits sans comparateur.
- Sur la base de comparaisons historiques fragiles, les antidotes ne présentent pas de signal clinique indicateur d'un risque thrombotique propre ni d'un risque immunologique.

L'essai pivot de phase III chez des patients traités par rivaroxaban ou apixaban et victimes de saignements majeurs (Annexa-4) a été conduit chez 352 patients [15]. La population d'Annexa-4 diffère du groupe A de Reverse-AD par l'indication de l'anticoagulant (TVP/PE chez 17 % des patients vs < 2 %) et par davantage d'HIC (64 % vs 32 %). À 30 jours, la mortalité est de 4 % et le taux global d'accidents thromboemboliques (18 veineux, 14 AVC et 7 infarctus du myocarde) de 10 %, dont 1/3 survenu dans les 5 jours suivant l'administration d'andexanet α [15]. Aucun anticorps anti-andexanet neutralisant ni aucune réaction croisée avec la molécule parente endogène (fX, fXa) n'ont été rapportés.

Comment interpréter les résultats cliniques des essais ?

L'interprétation des résultats cliniques des agents de réversion des AOD dans les populations cibles est difficile pour plusieurs raisons d'ordre méthodologique.

● Les CCP-4F n'ont pas été évalués par un essai clinique mais, ayant longtemps été la seule option disponible, ils bénéficient d'une large expérience rétrospective et, plus rarement, prospective [8].

● Les antagonistes ont été évalués dans des essais prospectifs, multicentriques, ouverts et sans comparateur, les CCP-4F étant jugés d'efficacité incertaine et un placebo non éthique [12, 15]. Dans ces essais, le critère de jugement principal est un critère intermédiaire biologique, la neutralisation de l'effet anticoagulant de l'AOD. Or, dans un contexte aussi complexe, l'évolution clinique reflète une prise en charge globale et sa relation à l'hémostase biologique n'est que partielle, qu'il s'agisse du contrôle du saignement, de la survenue d'accidents thrombotiques, *a fortiori* de la mortalité.

● Par ailleurs, le traitement est prescrit dans l'urgence, sans connaissance du taux d'AOD, et une proportion significative de patients ne sont plus significativement anticoagulés lorsqu'ils le reçoivent.

● Pour ce qui concerne le risque thrombotique, l'interruption de la protection anticoagulante (éventuellement des antiplaquettaires associés), souvent prolongée après un saignement majeur, en particulier une HIC, est un facteur important. À cela s'ajoute le risque circonstanciel temporaire lié à l'immobilisation, au syndrome inflammatoire éventuel, à la chirurgie et, d'une manière générale, au contexte de réanimation. L'imputabilité de l'administration ponctuelle d'un agent de réversion dans ces accidents, artériels ou veineux, est donc difficile à évaluer.

Ainsi, les taux d'événements ne peuvent être appréciés que par comparaison historique chez les patients non traités par anticoagulants, ou sous AVK, ces derniers constituant une population voisine des patients sous AOD, mais loin d'être identique. Par exemple, la mortalité des patients présentant des saignements graves et traités en pratique courante avant l'ère des antidotes spécifiques est significativement plus faible chez les patients sous AOD par comparaison aux patients sous AVK [16, 17]. Les conclusions d'efficacité sont donc de faible niveau de preuve. En dépit d'une impression globalement rassurante, il en est de même pour les conclusions de sécurité.

BIBLIOGRAPHIE

1. LEVY JH, SPYROPOULOS AC, SAMAMA CM *et al.* Direct oral anticoagulants: new drugs and new concepts. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014;7:1333-1351.
2. BEYER-WESTENDORF J, FÖRSTER K, PANNACH S *et al.* Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the dresden NOAC registry. *Blood*, 2014;124:955-962.
3. BEYER-WESTENDORF J, EBERTZ F, FÖRSTER K *et al.* Effectiveness and safety of dabigatran therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the dresden NOAC registry. *Thromb Haemost*, 2015;113:1247-1257.
4. TOMASELLI GF, MAHAFFEY KW, CUKER A *et al.* 2017 ACC expert consensus deci-

- sion pathway on management of bleeding in patients on oral anticoagulants: a report of the american college of cardiology task force on expert consensus decision pathways. *J Am Coll Cardiol*, 2017;70:3042-3067.
5. SCHIELE F, VAN RYN J, CANADA K *et al.* A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*, 2013;121:3554-3562.
 6. LU G, DE GUZMAN FR, HOLLENBACH SJ *et al.* A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med*, 2013;19:446-451.
 7. KALATHOTTUKAREN MT, CREAGH AL, ABBINA S *et al.* Comparison of reversal activity and mechanism of action of UHRA, andexanet, and PER977 on heparin and oral FXa inhibitors. *Blood Adv*, 2018;2:2104-2114.
 8. MILLING TJ, REFAAI MA, SARODE R *et al.* Safety of a four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for vitamin K antagonist reversal: an integrated analysis of two phase IIIb clinical trials. *Acad Emerg Med*, 2016;23:466-475.
 9. MAJEED A, ÅGREN A, HOLMSTRÖM M *et al.* Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood*, 2017;130:1706-1712.
 10. DIRINGER MN, SKOLNICK BE, MAYER SA *et al.* Thromboembolic events with recombinant activated factor VII in spontaneous intracerebral hemorrhage: results from the Factor Seven for Acute Hemorrhagic Stroke (FAST) trial. *Stroke*, 2010;41:48-53.
 11. SCHMOHL M, GLUND S, HARADA A *et al.* Idarucizumab does not have procoagulant effects: Assessment of thrombosis biomarkers in healthy volunteers. *Thromb Haemost*, 2017;117:269-276.
 12. POLLACK CV JR, REILLY PA, VAN RYN J *et al.* Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis. *N Engl J Med*, 2017;377:431-441.
 13. RAGO V, AHUJA T, GREEN D. Assessment of patients post reversal with idarucizumab. *J Thromb Thrombolysis*, 2018;46:466-472.
 14. SIEGAL D, LU G, LEEDS JM *et al.* Safety, pharmacokinetics, and reversal of apixaban anticoagulation with andexanet alfa. *Blood Adv*, 2017;1:1827-1838.
 15. CONNOLLY SJ, CROWTHER M, EIKELBOOM JW *et al.* ANNEXA-4 Investigators. Full study report Andexanet alfa for major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med*, 2019;380:1326-1335.
 16. XU Y, SCHULMAN S, DOWLATSHAHI D *et al.* Bleeding effected by direct oral anticoagulants (BLED-AC) study group. Direct oral anticoagulant- or warfarin-related major bleeding: characteristics, reversal strategies, and outcomes from a multicenter observational Study. *Chest*, 2017;152:81-91.
 17. BECATTINI C, FRANCO L, BEYER-WESTENDORF J *et al.* Major bleeding with vitamin K antagonists or direct oral anticoagulants in real-life. *Int J Cardiol*, 2017;227:261-266.

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

I Revues générales

Lésions du tronc commun coronaire gauche : reste-t-il une place pour la chirurgie ?

RÉSUMÉ : Les lésions du tronc commun coronaire gauche de 50 %, avec mise en évidence d'une ischémie par FFR ou test non invasif, ou supérieures à 90 % nécessitent une revascularisation (recommandation ESC classe IA). Grâce au perfectionnement des techniques et à l'avènement des stents actifs, l'angioplastie coronaire percutanée apparaît comme une alternative validée à la revascularisation chirurgicale, qui était initialement le *gold standard*.

Forts des recommandations ESC 2014 et des deux dernières études NOBLE et EXCEL datant de 2016 utilisant des stents de dernière génération, il est licite de proposer, à partir du calcul du score SYNTAX, une revascularisation percutanée en classe IB pour les patients ayant un score SYNTAX < 22, et en classe IIA pour ceux ayant un score SYNTAX entre 22 et 32. Une *Heart Team* est indispensable pour évaluer au mieux les paramètres anatomiques des lésions, les facteurs cliniques et de l'environnement technique afin de définir la meilleure stratégie de revascularisation pour chaque patient.



J.-C. SPYCHAJ, P. DEHARO, T. CUISSET
Service de Cardiologie, Hôpital de la Timone, MARSEILLE.

Les lésions significatives du tronc commun coronaire gauche (TCG) représentent environ 5 % des lésions retrouvées en angiographie coronaire, avec une atteinte prédominante (environ 80 %) sur la bifurcation distale [1]. Les recommandations européennes indiquent la revascularisation de ces lésions en classe IA pour des sténoses > 90 % ou de 50 % avec mise en évidence d'une ischémie par FFR ou test non invasif [2].

La revascularisation chirurgicale, ayant démontré sa supériorité en comparaison au traitement médical en termes de mortalité [3], a été considérée depuis les années 1990 comme le *gold standard* chez les patients éligibles. Néanmoins, l'évolution continue des technologies d'angioplastie percutanée (PCI) (*fig. 1*) et l'avènement des stents actifs ont imposé cette technique comme une alternative possible à la chirurgie cardiaque.

Ainsi, en 2014, la Société européenne de cardiologie recommande la revascularisation percutanée des lésions du tronc commun en classe IB pour les patients ayant un score SYNTAX < 22, en classe IIA pour ceux ayant un score SYNTAX entre 22 et 32 et en classe III pour ceux ayant un score SYNTAX > 32. La revascularisation chirurgicale s'inscrit quant à elle en classe IB quel que soit le score SYNTAX du patient [2].

Pour rappel, le score SYNTAX (*Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery*) [4] est un score morphologique évaluant la complexité anatomique de l'atteinte coronaire, mis en place en 2005 et validé par l'étude du même nom. Il doit permettre d'évaluer les patients à haut risque pour l'angioplastie, selon les résultats de cette étude. Les principaux écueils de ce score sont la difficulté de reproductibilité, le temps important



Fig. 1 : Angioplastie du tronc commun gauche distal (MEDINA 1-1-0) guidée par IVUS. Pré-dilatation TCG/IVA 3,0 × 20 mm; DES 4,0 × 23 mm, 20 s, 14 ATM; POT 5,0 x 15 mm NC; échange de guides; réouverture de mailles C × 2,5 × 12 mm; rePOT 5,0 × 15 mm NC.

que nécessite sa réalisation, le fait qu'il n'inclut pas de données cliniques ni de données ischémiques et qu'il n'a pas de valeur pronostique calibrée [5].

Quatre études randomisées comparant la chirurgie conventionnelle et l'angioplastie avec utilisation de stents actifs de 1^{re} génération, montrant la non-infériorité de cette dernière, ont contribué à l'écriture de ces recommandations [6-9], et notamment l'analyse du sous-groupe de 705 patients avec lésion du tronc commun de l'étude SYNTAX, publiée dans le *New England Journal of Medicine* en 2009, randomisant la revascularisation des lésions tritronculaires par chirurgie coronaire *versus* angioplastie percutanée. Dans ce sous-groupe était utilisé le stent actif

de 1^{re} génération au paclitaxel TAXUS Express (Boston Scientific Corporation).

À 1 an, le critère composite de MACCE (décès, infarctus du myocarde [IDM], accidents vasculaires cérébraux [AVC] et revascularisations répétées) était comparable pour les deux stratégies de revascularisation (CABG 13,7 % *vs* PCI 15,8 % ; $p = 0,44$) [9]. À 5 ans, pas de différence significative en termes de mortalité ($p = 0,53$) et d'infarctus du myocarde ($p = 0,10$), tandis que le pontage était associé à un taux plus élevé d'AVC (4,3 % *vs* 1,5 % ; $p = 0,03$) et à un risque plus faible de revascularisation répétée (15,5 % *vs* 26,7 % ; $p = 0,001$), mais sans différence significative dans le taux global de MACCE (31,0 % *vs* 36,9 % ; $p = 0,12$) [10, 11]. De plus, les

résultats sur les MACCE étaient comparables entre les deux techniques pour les patients présentant un score SYNTAX inférieur à 22 (30,4 % *vs* 31,5 % ; $p = 0,74$) et ceux présentant un score entre 23 et 32 (32,7 % *vs* 32,3 % ; $p = 0,88$). Chez les patients ayant un score SYNTAX supérieur à 32, la revascularisation chirurgicale était associée à une mortalité plus faible (14,1 % *vs* 20,9 % ; $p = 0,11$) et à un taux plus faible de revascularisations répétées (11,6 % *vs* 34,1 % ; $p < 0,001$), mais avec un risque plus élevé d'AVC (4,9 % *vs* 1,6 % ; $p = 0,13$).

Les recommandations ESC se sont basées sur les résultats de cet essai pour indiquer la technique de revascularisation des lésions du tronc commun, le score SYNTAX permettant d'opter pour une chirurgie ou une revascularisation percutanée. Il semblait toutefois évident que nos décisions cliniques ne pouvaient reposer sur un seul score, celles-ci intégrant de multiples paramètres cliniques et angiographiques notamment. L'avènement de stents actifs de dernière génération avec des performances nettement supérieures aux stents de 1^{re} génération en termes de thrombose et resténose a contribué à la remise en question de ces recommandations. Fin 2016, les résultats de deux essais randomisés ont été publiés simultanément, comparant chirurgie de pontage *versus* angioplasties avec stents actifs de 2^e génération.

L'étude EXCEL [12] était un essai de non-infériorité qui a évalué 1 905 patients présentant une atteinte isolée du tronc commun. Le stent actif utilisé dans le bras angioplastie était un stent de dernière génération à l'évérolimus (XIENCE Abbott). Les patients avec un score SYNTAX < 32 ont été inclus. Le critère de jugement principal était un critère composite de MACCE comprenant les décès toutes causes, les AVC et les infarctus du myocarde. À 3 ans, le critère de jugement principal est survenu chez 15,4 % des patients du groupe angioplastie et 14,7 % des

Revue générale

patients du groupe chirurgie ($p = 0,02$), permettant de conclure à la non-infériorité de la revascularisation percutanée. Il est à noter que les critères de jugement secondaires de décès, d'AVC ou d'infarctus du myocarde à 30 jours sont survenus chez 4,9 % des patients du groupe stent et chez 7,9 % des patients du groupe chirurgie ($p < 0,001$ pour la non-infériorité; $p = 0,008$ pour la supériorité). Cette tendance s'inverse après le 1^{er} mois avec des MACCE survenant chez 23,1 % des patients du groupe stent et chez 19,1 % des patients du groupe chirurgie ($p = 0,01$ pour la non-infériorité; $p = 0,10$ pour la supériorité).

L'étude NOBLE [13] était un essai de non-infériorité randomisant 1 201 patients entre revascularisation chirurgicale *versus* angioplastie pour lésion du tronc commun. Le critère principal de jugement (MACCE) incluait les revascularisations coronaires répétées, les infarctus non procéduraux, la mortalité toutes causes et les AVC. Contrairement à la précédente, cette étude conclut à la supériorité de la revascularisation coronaire chirurgicale. En effet, à 5 ans, les événements cardiovasculaires étaient de 28 % pour le bras angioplastie et de 18 % pour le bras chirurgical (HR: 1,51; IC 95 % : 1,3-2,00), dépassant la limite de non-infériorité ($p = 0,044$). Les résultats en intention de traiter ont été de 28 % contre 18 % ($p = 0,069$). Ces résultats sont liés à un surrisque de revascularisations répétées ($p = 0,0304$) et d'infarctus non procéduraux ($p = 0,0040$) en cas d'angioplastie, ces revascularisations répétées étant incluses dans le critère principal de l'étude, à l'inverse de l'étude EXCEL [10].

Les résultats en apparence contradictoires de ces deux études, évaluant *a priori* la même problématique, s'expliquent principalement par le *design* des études. En effet, l'étude EXCEL a un suivi plus court, son critère de jugement n'inclut pas les revascularisations répétées (que l'on sait être systématiquement plus élevées en cas d'angioplastie *versus*

chirurgie) mais inclut les infarctus procéduraux (définis par une élévation de la troponine à 5 fois le seuil et quasi systématiques après chirurgie de pontage). Dans ces conditions, l'angioplastie est non inférieure à la chirurgie pour la revascularisation des lésions du tronc commun. Il est à noter que, dans ces deux essais avec des stents actifs de nouvelle génération, le taux de revascularisation du vaisseau était presque 2 fois plus faible que les résultats rapportés dans l'étude SYNTAX, confirmant l'amélioration des performances des nouveaux stents actifs.

En conclusion, l'angioplastie des lésions du tronc commun apparaît comme une alternative validée à la revascularisation chirurgicale. Cependant, la chirurgie coronaire garde encore un bénéfice à long terme, notamment sur la nécessité de nouvelle revascularisation. Pour cela, il est démontré qu'elle doit être le plus fréquemment possible "tout artérielle". Une *Heart Team* est indispensable pour évaluer au mieux les paramètres anatomiques des lésions, les facteurs cliniques et de l'environnement technique afin de définir la meilleure stratégie de revascularisation pour chaque patient.

POINTS FORTS

- Choix de la stratégie de revascularisation en *Heart Team*.
- L'angioplastie percutanée est l'alternative validée à la revascularisation chirurgicale des lésions du tronc commun.
- Les études EXCEL et NOBLE confirment l'amélioration des performances des nouveaux stents actifs.
- Il y a un bénéfice à long terme sur la nécessité de nouvelle revascularisation de la chirurgie, qui doit être le plus fréquemment possible "tout artérielle".
- Recommandation ESC 2014 de l'angioplastie des lésions du TCG : score SYNTAX < 22 (classe IB), score SYNTAX entre 22 et 32 (classe IIA) et score SYNTAX > 32 (classe III).

BIBLIOGRAPHIE

1. DeMots H, Röscher J, McAnulty JH *et al.* Left main coronary artery disease. *Cardiovasc Clin*, 1977;8:201-211.
2. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*, 2014;35:2541-2619.
3. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P *et al.* Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet*, 1994;344:563-570.
4. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP *et al.* The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*, 2005;1:219-227.
5. Garg S, Girasis C, Sarno G *et al.* The SYNTAX score revisited: a reassessment of the SYNTAX score reproducibility. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2010;75:946-952.
6. Buszman PE, Kiesz SR, Bochenek A *et al.* Acute and late outcomes of unprotected left main stenting in comparison

- with surgical revascularization. *J Am Coll Cardiol*, 2008;51:538-545.
7. BOUDRIOT E, THIELE H, WALTHER T *et al*. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with sirolimus-eluting stents *versus* coronary artery bypass grafting in unprotected left main stem stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 2011;57:538-545.
 8. PARK SJ, KIM YH, PARK DW *et al*. Randomized trial of stents *versus* bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2011;364:1718-1727.
 9. MORICE MC, SERRUYS PW, KAPPETEIN AP *et al*. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation*, 2010;121:2645-2653.
 10. MOHR FW, MORICE MC, KAPPETEIN AP *et al*. Coronary artery bypass graft surgery *versus* percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*, 2013;381:629-638.
 11. MORICE MC, SERRUYS PW, KAPPETEIN AP *et al*. Five-year outcomes in patients with left main disease treated with either percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery trial. *Circulation*, 2014;129:2388-2394.
 12. STONE GW, SABIK JF, SERRUYS PW *et al*. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2016;375:2223-2235.
 13. MÄKIKALLIO T, HOLM NR, LINDSAY M *et al*. Percutaneous coronary angioplasty *versus* coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*, 2016;388:2743-2752.

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

I Revues générales

Quelle imagerie en première ligne en cas de douleurs thoraciques (troponines négatives) : troponines ultrasensibles et rien d'autre ?

RÉSUMÉ : Plusieurs techniques d'imagerie permettent d'aider au diagnostic de la maladie coronaire chez les patients hospitalisés aux urgences pour douleur thoracique aiguë, avec ECG et troponines "classiques" normales.

Les troponines ultrasensibles ou hautement sensibles (HS-TN) permettent quant à elles d'améliorer la sensibilité du test au prix d'une perte de la spécificité. Cependant, ce dosage utilisé en respectant les algorithmes des recommandations européennes et en l'intégrant notamment à l'évaluation clinique, permet de trier plus de 50 % des patients.



G. BARONE-ROCHETTE

Cardiologie interventionnelle et imagerie cardiaque, UMR Inserm 1039, FACT (French Alliance for Cardiovascular clinical Trials), an F-CRIN network, Service Universitaire de Cardiologie, Pôle thorax et vaisseaux, CHU Grenoble-Alpes, GRENoble.

La prise en charge aux urgences pour une symptomatologie de douleur thoracique aiguë reste très fréquente. Dans tous les cas, le patient doit bénéficier d'un interrogatoire, d'un examen clinique et d'un électrocardiogramme permettant d'orienter le diagnostic. Si l'électrocardiogramme ne présente pas d'anomalies évidentes, un dosage des troponines est prescrit. Puis, en fonction des données cliniques et paracliniques – notamment de l'échographie de repos – et si tous les éléments sont rassurants, le patient pourra bénéficier des examens d'imagerie (test d'ischémie ou imagerie de l'anatomie coronaire) durant cette même hospitalisation.

L'imagerie cardiaque, notamment coronaire, a beaucoup évolué grâce aux progrès technologiques. Il y a encore de nombreux débats pour déterminer quelle imagerie (médecine nucléaire, échographie d'effort ou de stress, IRM cardiaque ou scanner cardiaque) serait la plus per-

formante dans cette indication. Comme d'habitude, la littérature indique que le test doit être adapté au contexte clinique et que sa réalisation doit être maîtrisée par le centre qui le pratique. Cependant, on peut se demander si l'arrivée des troponines ultrasensibles, ou plutôt à haute sensibilité (HS-TN), ne permettrait pas de se passer d'imagerie au cours de l'hospitalisation initiale.

Changement des seuils de détection

Le dosage des HS-TN a été développé pour détecter des concentrations 10 fois plus faibles que les techniques précédentes. Là encore, ce sont les progrès technologiques (diminution du bruit de fond par détection de fluorescence photonique, utilisation de nanoparticules) qui, en augmentant la surface d'interaction entre l'anticorps et l'antigène, ont permis d'accroître la sensibilité d'un

facteur 10. Les HS-TN sont ainsi plus précises et plus fiables et c'est justement ce qui faisait défaut au précédent dosage pour respecter la définition de l'infarctus du myocarde (IDM) dont la 4^e version vient d'être présentée à l'ESC [1]. Cette définition de l'IDM admet l'utilisation de marqueurs détectant des variations de troponines supérieures au 99^e percentile d'une population témoin avec un coefficient de variation n'excédant pas 10 %. C'est ce dernier paramètre qui n'était pas respecté avec les précédents dosages.

La définition de la HS-TN fait appel à 2 critères :

- la précision du test au 99^e percentile, puisque ce test doit avoir un coefficient de variation maximal de 10 % ;
- l'autre critère, que l'on oublie parfois, est d'être dosable chez plus de 50 % des sujets sains.

C'est donc la limite de détection avec les HS-TN qui va être abaissée par rapport aux troponines classiques, celle-ci étant la valeur au-dessous de laquelle le signal obtenu ne permet plus de distinguer le résultat de 0. On pourra ainsi détecter des troponines dans le sang de patients indemnes de pathologies.

Diverses causes ont été suggérées pour expliquer la présence de troponines dans le sang de sujets sains comme la libération de protéines structurales du myocarde, y compris le renouvellement normal des cellules myocardiques, l'apoptose, la libération cellulaire de produits de dégradation de la troponine, l'augmentation de la perméabilité des parois des cellules... Il est donc inapproprié avec les HS-TN de parler de "troponines positives" mais plutôt d'un taux anormal défini par des valeurs supérieures au 99^e percentile dans une population saine. Par rapport aux troponines classiques, ce seuil du 99^e percentile sera donc plus bas.

La souffrance myocardique est considérée aiguë s'il y a une élévation et/ou une baisse des valeurs des troponines [1]. L'IDM est, quant à lui, défini

par l'augmentation ou la baisse de la concentration sanguine des troponines **accompagnée** d'au moins un des critères suivants :

- symptômes d'ischémie ;
- modifications pathognomoniques dans le tracé électrocardiographique ;
- évidences en imagerie de lésions cardiaques ;
- identification angiographique d'un thrombus intracoronarien.

Ainsi, en fonction du type de dosage utilisé, les seuils diagnostiques ne seront pas les mêmes selon l'industriel fournissant le dosage ou s'il s'agit d'un dosage de troponine I ou T.

■ Intérêt des HS-TN

Les HS-TN ont permis :

- de réduire le délai entre les deux prélèvements sanguins aux urgences et donc le niveau d'anxiété des patients ;
- de prescrire plus précocement la thérapeutique adéquate, réduisant la mortalité ainsi que les coûts en écourtant par exemple le temps d'hospitalisation.

Alors qu'avec les premières troponines, il fallait attendre 6 heures pour éliminer un syndrome coronarien aigu, ce délai est avec les HS-TN de 3 heures, voire de 1 heure pour certains dosages [2]. Les HS-TN dépistent donc des taux de troponines proches de la normale, offrant ainsi une meilleure sensibilité [3]. Grâce à des algorithmes, ils peuvent aider à reconnaître les patients présentant une maladie coronaire instable ou, si les examens sont rassurants, à éliminer (*rule out*) ceux ne nécessitant pas d'hospitalisation.

■ HS-TN et souffrance myocardique

Cette plus grande sensibilité du test se fait au détriment d'une moins bonne spécificité. Plusieurs patients vont en effet être diagnostiqués en souffrance myocardique alors que leur tableau clinique n'est pas lié à un problème coronarien en premier lieu. Il faut cependant savoir que dans toutes les pathologies, même extracardiaques (sepsis, AVC, embolie pulmonaire...), le taux de HS-TN a une valeur pronostique [4] et donc s'en servir

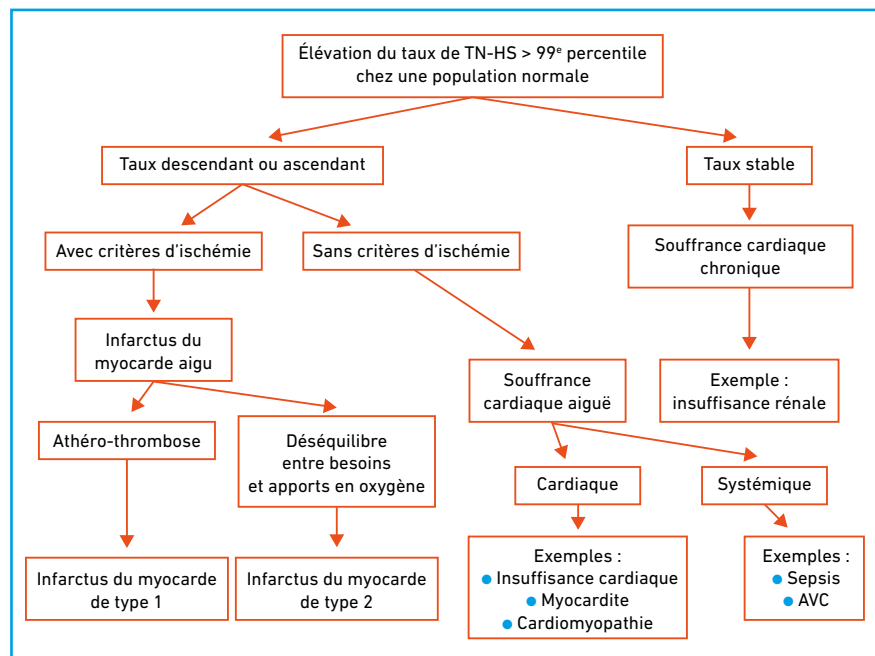


Fig. 1 : Algorithme d'interprétation de la souffrance myocardique.

Revue générale

comme d'un outil à intégrer à l'ensemble des données du dossier du patient. Si ce taux est supérieur au 99^e percentile de la normale, alors le patient présente une souffrance myocardique et les autres éléments du dossier vont permettre de conclure à une souffrance cardiaque avec ischémie ou sans ischémie myocardique (**fig. 1**).

Il a été montré que la plupart des patients présentant une maladie coronarienne stable avaient un taux de HS-TN normal avec, pour ceux ayant des taux mesurés dans le quartile le plus élevé, davantage d'événements au cours du suivi. C'est donc en s'appuyant sur l'ensemble des données du dossier (clinique, ECG) que les HS-TN aideront à déterminer si la maladie coronaire est stable ou instable.

HS-TN normales : excellent pronostic

Si les taux de troponines sont normaux, on peut, selon les recommandations, se poser la question de l'indication d'un test d'imagerie complémentaire ou décider de laisser sortir le patient et de le réévaluer secondairement en ambulatoire. Si les HS-TN restent à des niveaux normaux, nous avons vu qu'il était possible de conclure, pour le diagnostic de douleur thoracique, à une cause extracardiaque ou à une maladie coronaire stable, l'une comme l'autre n'engageant pas le pronostic vital du patient. Cela a été montré par plusieurs études pronostiques ayant évalué le devenir des patients en fonction du taux de TN-HS. On retiendra que le pronostic à 30 jours, 180 jours et 365 jours est excellent chez ces patients avec une valeur prédictive négative de 100, 99,8 et 99,6 respectivement [6].

HS-TN : trop sensibles pour trier correctement les patients ?

On peut se demander si le nombre de patients présentant une douleur thora-

cique avec des taux normaux de HS-TN n'est pas très faible, nous obligeant au final à garder en hospitalisation la plupart des patients. Ce n'est pas le cas, plusieurs études montrent en effet que 57 à 59 % des patients présentant des taux normaux de TN-HS peuvent quitter les urgences [7, 8].

Imagerie à l'ère des HS-TN

Concernant les tests d'imagerie coronaire à l'ère des HS-TN, une étude sur le scanner coronaire illustre bien les changements observés. La réalisation d'un scanner coronaire aux urgences chez les patients ayant un ECG et des troponines classiques normales a montré son intérêt dans plusieurs essais. On s'aperçoit qu'en utilisant les HS-TN, le bénéfice du scanner coronaire n'apparaît plus supérieur à la prise en charge conventionnelle pour identifier un plus grand nombre de patients atteints de coronaropathie significative nécessitant une revascularisation coronaire et ne raccourcit plus le séjour à l'hôpital. En effet, un patient avec

POINTS FORTS

- Les HS-TN sont plus précises et fiables que les anciennes troponines, avec une sensibilité augmentée.
- Cette sensibilité accrue du test se fait au prix d'une perte de spécificité.
- Cette perte de spécificité est notamment due au diagnostic accru de souffrances myocardiques qu'il faut différencier de l'infarctus du myocarde, lequel associe plusieurs éléments.
- Une souffrance myocardique est toujours pronostique quelle que soit la pathologie sous-jacente, même si elle est non cardiaque.
- Un taux normal de TN-HS est extrêmement rassurant sur le plan coronarien car il témoigne d'un excellent pronostic autorisant la sortie du patient des urgences après avoir éliminé les diagnostics différentiels, sans tests complémentaires d'imagerie de la cardiopathie ischémique qui pourront être réalisés dans un second temps.

un taux normal de HS-TN peut quitter les urgences et bénéficier des examens dans un second temps [9].

Toutefois, comme n'importe quel outil, les HS-TN doivent être utilisées dans le cadre d'une évaluation adaptée au contexte clinique. Il ne faut pas sauter d'étape ! Une utilisation systématique des HS-TN sans prise en compte du contexte clinique montrera des taux anormaux dans plus de 57 % des cas pour des causes non cardiaques et diminuera les performances du test pour trier correctement les patients [10].

Conclusion

En accord avec les recommandations européennes, si un patient présente un tableau clinique rassurant, un ECG normal et un cycle de HS-TN normal, il peut quitter les urgences, une fois les diagnostics différentiels éliminés bien sûr. Le fait que le cycle soit normal élimine la souffrance myocardique et le pronostic est de ce fait excellent : soit le patient présente une cause extra-

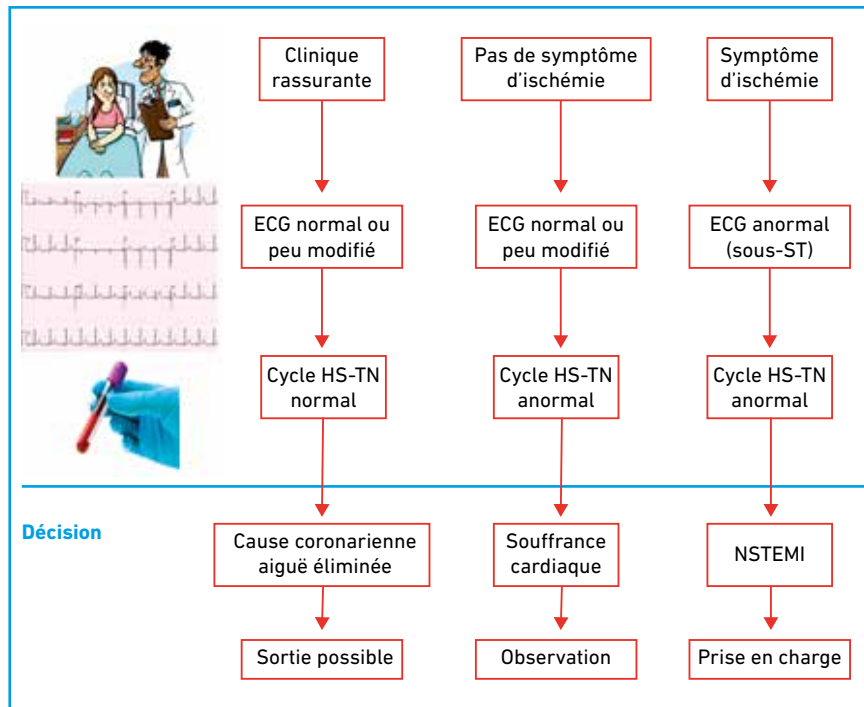


Fig. 2 : Algorithme de prise en charge des douleurs thoraciques aux urgences à l'ère des troponines ultrasensibles.

cardiaque n'engageant pas son pronostic vital immédiat, soit il s'agit d'une éventuelle maladie coronaire que l'on peut considérer comme stable. Ici, les différents tests de dépistage de la maladie coronaire pourront être utilisés secondairement lors d'une prise en charge en externe, en fonction de la probabilité pré-test du patient (**fig. 2**). À noter que l'utilité des HS-TN pour faciliter le tri des patients aux urgences ne peut se faire que si ces résultats sont intégrés à l'ensemble des éléments du dossier, et notamment au bon sens clinique !

BIBLIOGRAPHIE

1. THYGESEN K, ALPERT JS, JAFFE AS *et al.* ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2019;40:237-269.
2. ROFFI M, PATRONO C, COLLET JP *et al.* ESC Scientific Document Group . 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2016;37:267-315.
3. TWERENBOLD R, JAFFE A, REICHLIN T *et al.* High-sensitive troponin T measurements: what do we gain and what are the challenges? *Eur Heart J*, 2012; 33:579-586.
4. HOLLANDER JE. Managing troponin testing. *Ann Emerg Med*, 2016;68:690-694.
5. OMLAND T, DE LEMOS JA, SABATINE MS *et al.* Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition (PEACE) Trial Investigators. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2009;361:2538-2547.
6. BANDSTEIN N, LJUNG R, JOHANSSON M *et al.* Undetectable high-sensitivity cardiac troponin T level in the emergency department and risk of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2014;63:2569-2578.
7. BANDSTEIN N, LJUNG R, JOHANSSON M *et al.* Undetectable high-sensitivity cardiac troponin T level in the emergency department and risk of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2014;63:2569-2578.
8. NESTELBERGER T, WILDI K, BOEDDINGHAUS J *et al.* Characterization of the observe zone of the ESC 2015 high-sensitivity cardiac troponin 0h/1h-algorithm for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*, 2016;207:238-245.
9. DEDIC A, LUBBERS MM, SCHAAP J *et al.* Coronary CT Angiography for Suspected ACS in the Era of High-Sensitivity Troponins: Randomized Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol*, 2016;67:16-26.
10. YIADOM MY, JAROLIM P, JENKINS C *et al.* Diagnostic implications of an elevated troponin in the emergency department. *Dis Markers*, 2015;2015:157812.

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

I Revues générales

Prise en charge de l'hypertension artérielle dans l'accident vasculaire cérébral

RÉSUMÉ : L'hypertension artérielle (HTA) est le premier facteur de risque modifiable des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques et des hémorragies intracérébrales (HIC). Son traitement en prévention primaire ou secondaire permet une réduction de la survenue d'AVC, mais les bénéfices de sa prise en charge en phase aiguë ou au décours immédiat d'un AVC sont moins bien connus.

Dans l'AVC ischémique, l'HTA sera le plus souvent respectée sauf en cas de revascularisation et d'HTA supérieure à 185/110 mmHg ou, en l'absence de revascularisation, en présence d'une HTA supérieure à 220/120 mmHg ou d'une autre urgence hypertensive associée menaçant le pronostic vital. Dans l'HIC, seule l'HTA systolique sévère (> 220 mmHg) sera traitée.



A. CINAUD, R. GDALIA, J. BLACHER

Centre de Diagnostic et de Thérapeutique, Unité Fonctionnelle Hypertension Artérielle, Prévention et Thérapeutique Cardiovasculaires, Hôtel-Dieu ; Université Paris-Descartes, PARIS.

Les AVC représentent la deuxième cause de décès dans le monde, derrière les coronaropathies, et la première cause de handicap acquis [1]. L'hypertension artérielle (HTA) est le facteur de risque le plus fortement lié à leur survenue, expliquant l'importance d'une prise en charge de l'HTA en prévention primaire et secondaire. En phase aiguë d'AVC, du fait d'une relation linéaire entre la pression artérielle (PA) moyenne et le débit sanguin cérébral (DSC) par perte de l'autorégulation de la pression de perfusion cérébrale, l'HTA est à la fois délétère, en favorisant les transformations hémorragiques dans l'AVC ischémique (en particulier thrombolysé) et les extensions d'hématome dans l'HIC, et bénéfique, en permettant le maintien d'un DSC suffisant pour prévenir l'infarctus des zones de pénombre ischémique dans l'AVC ischémique et l'ischémie périlésionnelle dans l'HIC [1].

De plus, les poussées hypertensives sont fréquentes (60-80 % des patients), multifactorielles (atteinte des centres

régulateurs de la PA, hyperactivité sympathique liée au stress de l'hospitalisation ou aux céphalées) et régressent spontanément dans 2/3 des cas au cours d'un AVC, complexifiant l'étude du bénéfice de la réduction tensionnelle dans ces situations.

Prise en charge chronique de l'HTA

Si la prise en charge de l'HTA en prévention primaire d'événements cardiovasculaires majeurs, incluant les AVC, n'est plus discutée, elle est encore plus importante en prévention secondaire, en matière de bénéfice absolu, puisque le risque de récurrence d'AVC est élevé (4 % par an), avec un risque de mortalité multiplié par 6 lors d'une récurrence d'AVC par rapport à un premier épisode [1].

L'instauration ou la reprise des traitements antihypertenseurs se fait chez l'hypertendu neurologiquement stable quelques jours après l'AVC, défini à plus

de 72 h dans les recommandations européennes de 2018 [2]. Dans cette indication, l'utilisation en première intention d'un bloqueur du système rénine-angiotensine-aldostérone, d'un diurétique ou d'un inhibiteur calcique est recommandée [2]. Dans ce sens, l'étude PROGRESS [3] a montré une réduction de 28 % du risque de récurrence d'AVC par une association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et d'un diurétique (périndopril et indapamide) contre placebo.

Si la PA optimale pour la prévention primaire ou secondaire des AVC n'est pas connue, les AVC sont les événements cardiovasculaires majeurs les plus sensibles à la réduction tensionnelle. Plusieurs études vont dans le sens d'une cible tensionnelle plus basse que 140/90 mmHg.

En prévention primaire, les résultats combinés des études ACCORD et SPRINT, comparant une cible tensionnelle inférieure à 120 mmHg de pression artérielle systolique (PAS) contre l'ob-

jectif standard de moins de 140 mmHg de PAS sur la survenue d'événements cardiovasculaires, sont en faveur d'une réduction significative des AVC sous traitement intensif de l'HTA [4]. Néanmoins, les populations de ces deux études sont différentes (diabétique dans ACCORD, non diabétique dans SPRINT), la réduction des AVC n'était pas significative dans SPRINT et, dans les deux études, la réduction des AVC constituait un critère de jugement secondaire.

En prévention secondaire, une analyse *post-hoc* de l'étude PROGRESS montre que le risque de récurrence d'AVC le plus bas est obtenu dans le sous-groupe des patients avec une PAS inférieure à 120 mmHg (PA médiane à 112/72 mmHg) [3]. Inversement, une analyse *post-hoc* de l'étude PROFESS, comparant telmisartan 80 mg contre placebo en prévention secondaire des AVC chez des patients ayant fait un AVC ischémique dans les 120 jours précédant la randomisation, est plus nuancée puisqu'il semble exister une courbe en J

entre la PA et le risque de récurrence d'AVC, avec une PAS optimale entre 120 et 140 mmHg [5].

Il convient aussi de noter que, dans les études sus-citées, les patients étaient relativement jeunes, l'âge médian allant de 60 à 69 ans.

Selon l'ESC 2018, il est donc actuellement recommandé de cibler :

- une PA entre 120-129/70-79 mmHg en prévention primaire chez les patients de moins de 65 ans et en prévention secondaire d'un AVC [2];
- une PA entre 130-139/70-79 mmHg en prévention primaire chez les patients de plus de 65 ans [4].

Prise en charge de l'HTA en phase aiguë d'AVC

La prise en charge de l'HTA en phase aiguë d'un AVC est résumée dans la **figure 1**, et se base principalement sur le type d'AVC et le niveau de PA initial.

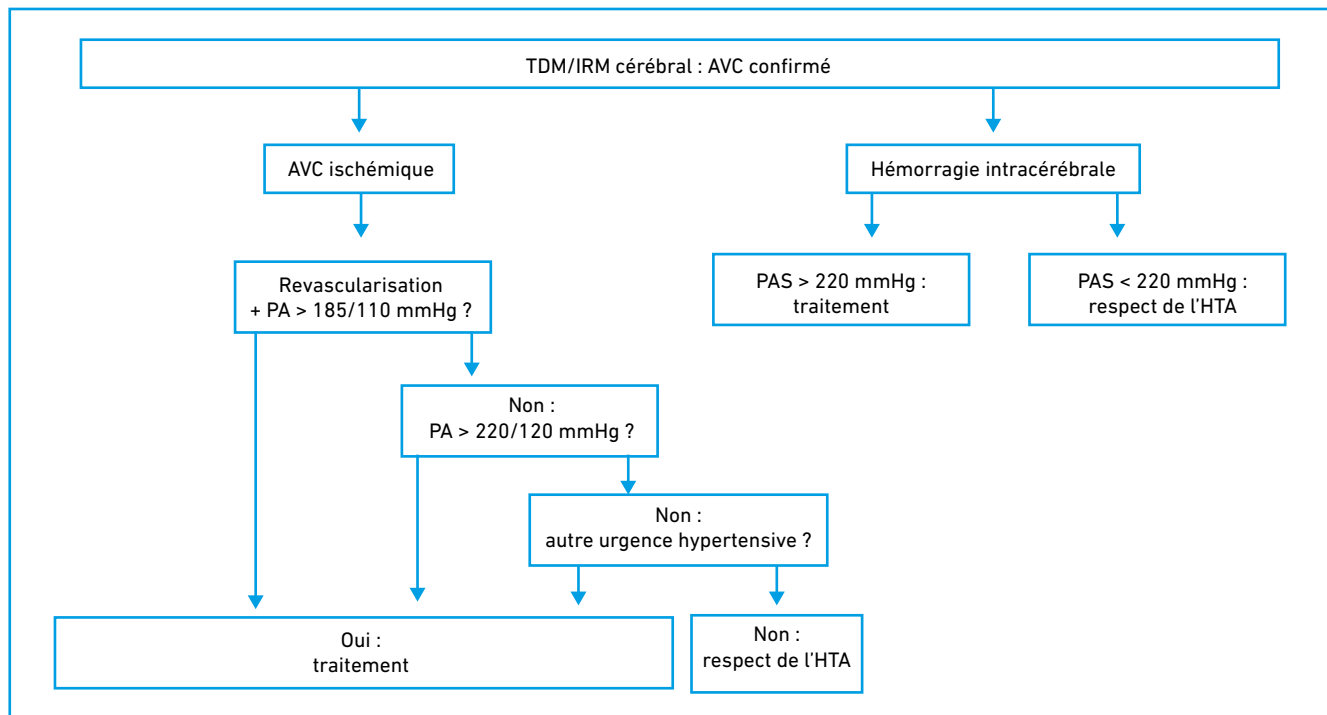


Fig. 1 : Arbre décisionnel pour la prise en charge de l'HTA en phase aiguë d'un AVC. AVC : accident vasculaire cérébral ; PA : pression artérielle ; PAS : pression artérielle systolique.

Revue générale

1. Prise en charge de l'HTA au cours d'un AVC ischémique

En cas de revascularisation par thrombolyse ou thrombectomie, un traitement antihypertenseur est débuté lorsque la PA est supérieure à 185/110 mmHg, avec pour objectif une PA inférieure à 185/110 mmHg avant revascularisation et maintien d'une PA inférieure à 180/105 mmHg les 24 h suivantes [6]. La question du niveau de PA optimal au cours et au décours de la thrombolyse reste discutée. Selon l'étude observationnelle SITS-ISTR [7], la relation entre niveaux de PA, mortalité et handicap fonctionnel (évalué par un score de Rankin ≤ 2) suit une courbe en J, avec un pronostic vital et fonctionnel le plus favorable pour une PAS entre 141 et 150 mmHg dans les 24 h suivant la thrombolyse. L'étude ENCHANTED [8], comparant chez les patients thrombolysés un objectif tensionnel entre 120-140 mmHg de PAS à un objectif de PAS inférieur à 180 mmHg, est en cours. Concernant la thrombectomie, la plupart des études portant sur ce sujet excluaient les patients avec une PA supérieure à 185/110 mmHg, justifiant la réduction de la PA avant intervention au-dessus de ce seuil [6].

En cas de PA supérieure à 220/120 mmHg, une réduction de PA de 15 % sur 24 h est préconisée (consensus d'experts) [6]. Le rationnel de cette conduite est physiopathologique, reposant sur l'équilibre entre la réduction du risque d'HIC secondaire à l'HTA et le maintien d'une pression de perfusion cérébrale suffisante pour empêcher l'évolution de la pénombre ischémique vers la nécrose [1].

L'association d'une urgence hypertensive cardiovasculaire menaçant le pronostic vital (syndrome coronarien aigu, dissection aortique, insuffisance cardiaque) impose le traitement de l'HTA indépendamment de l'AVC. Une réduction initiale de la PA de 15 % paraît raisonnable, la prise en charge de l'HTA dans ce contexte se faisant au cas par cas,

selon la balance bénéfique/risque entre aggravation de l'AVC et aggravation de la pathologie aiguë associée (consensus d'experts) [6].

En dessous de 220/120 mmHg dans les 24-48 h suivant l'AVC ischémique non revascularisé, il n'y a pas de bénéfice démontré de la réduction tensionnelle sur la mortalité, le handicap et la survenue d'autres événements cardiovasculaires. Dans l'étude CATIS [9], la réduction de la PAS de 166,7 mmHg à 135,2 mmHg en moyenne dans le groupe intervention ne diminuait pas significativement la mortalité ou le pronostic neurologique à court et moyen terme (à 14 jours et 3 mois) chez les patients atteints d'AVC ischémique mineur (NIHSS médian à 4) [9]. À long terme, l'étude SCATS [10] incluant des hypertendus souffrant principalement d'AVC ischémique (85 % de la population) n'a montré aucun bénéfice d'un traitement précoce par candésartan sur la récurrence d'AVC, la survenue d'infarctus du myocarde ou de décès d'origine vasculaire à 3 ans.

2. Prise en charge de l'HTA au cours des hémorragies intracérébrales

En dessous de 220 mmHg de PAS, le bénéfice sur la mortalité et le pronostic fonctionnel du traitement de l'HTA dans

POINTS FORTS

- En prévention primaire et secondaire, un contrôle intensif de la PA semble réduire d'autant plus le risque d'accidents vasculaires cérébraux.
- Dans l'AVC ischémique, l'HTA sera le plus souvent respectée sauf :
 - en cas de revascularisation et de PA > 185/110 mmHg ;
 - en présence d'une HTA > 220/120 mmHg sans revascularisation ;
 - en présence d'une autre urgence hypertensive associée menaçant le pronostic vital.
- Dans l'hémorragie intracérébrale, seule l'HTA systolique sévère (> 220 mmHg) sera traitée.

l'HIC est controversé. Les résultats de l'essai INTERACT 2 [11] montrent une tendance à la réduction de la mortalité et du handicap majeur à 3 mois chez les patients hypertendus entre 150 et 220 mmHg de PAS (OR = 0,87 ; IC 95 % : 0,75-1,01 ; p = 0,06), liée à une réduction significative du handicap majeur à 3 mois (OR = 0,87 ; IC 95 % : 0,77-1,00 ; p = 0,04) lorsque la PAS est réduite à moins de 150 mmHg en 1 heure. Ces résultats ont servi de support aux recommandations 2015 [12] de la prise en charge des HIC, préconisant une réduction rapide de la PA pour un objectif de moins de 140 mmHg de PAS dans les HIC de moins de 6 h non traumatiques et non malformatives. À l'opposé, l'étude ATACH 2 [13] n'a pas retrouvé d'amélioration de la mortalité et du handicap à 3 mois, avec une majoration significative des effets indésirables rénaux à 7 jours (9,0 % contre 4,0 % ; p = 0,002) lorsque la PAS est abaissée à 110-139 mmHg dans les 4,5 h suivant l'admission.

S'appuyant sur les résultats négatifs de l'étude ATACH 2 et un bénéfice discuté de la réduction de la PA dans l'étude INTERACT 2, les recommandations ESC de 2018 ne préconisent plus de traiter la PAS en dessous de 220 mmHg en situation d'HIC [2]. Au-delà de 220 mmHg, il est recommandé de réduire la PA pour obtenir une PAS cible inférieure à

180 mmHg, mais aucune étude n'a étudié spécifiquement cette situation [2, 13].

3. Gestion du traitement antihypertenseur lors d'un AVC chez l'hypertendu connu

Il n'y a actuellement pas de bénéfice à poursuivre le traitement antihypertenseur d'un hypertendu connu présentant un AVC [4]. L'étude COSSACS, évaluant la poursuite ou l'arrêt du traitement hypertenseur lors d'un AVC, n'a pas montré chez des patients avec un AVC mineur de différence significative de mortalité ou de dépendance à 2 semaines, ni de réduction significative des événements cardiovasculaires ou des décès à 6 mois [14].

■ Conclusion

La prise en charge chronique de l'HTA en prévention primaire et secondaire réduit la survenue et la récurrence d'AVC. En dehors de situations spécifiques de revascularisation d'AVC ischémique, d'HTA sévère ou d'association à l'AVC d'une autre urgence hypertensive nécessitant une réduction tensionnelle, la prise en charge de l'HTA en phase aiguë ou au décours immédiat d'un AVC n'améliore pas le pronostic vital et neurologique des patients, et reste mal connue. Le niveau de réduction de la PA, le moment de l'administration du traitement antihypertenseur et la rapidité de la réduction de la PA restent à étudier.

BIBLIOGRAPHIE

1. TIKHONOFF V, ZHANG H, RICHART T *et al.* Blood pressure as a prognostic factor after acute stroke. *Lancet Neurol*, 2009;8:938-948.
2. WILLIAMS B, MANCIA G, SPIERING W *et al.* 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*, 2018;39:3021-3104.
3. ARIMA H, CHALMERS J, WOODWARD M *et al.* Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens*, 2006;24:1201-1208.
4. PERKOVIC V, RODGERS A. Redefining blood-pressure targets - SPRINT starts the marathon. *N Engl J Med*, 2015;373:2175-2178.
5. OVBIAGELE B, DIENER H, YUSUF S *et al.* Level of systolic blood pressure within the normal range and risk of recurrent stroke. *JAMA*, 2011;306:2137-2144.
6. POWERS W, RABINSTEIN A, ACKERSON T *et al.* 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2018;49:e46-e99.
7. AHMED N, WAHLGREN N, BRAININ M *et al.* Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: retrospective analysis from safe implementation of thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Stroke*, 2009;40:2442-2449.
8. HUANG Y, SHARMA V, ROBINSON T *et al.* Rationale, design, and progress of the ENhanced Control of Hypertension ANd Thrombolysis Stroke Study (ENCHANTED) trial: an international multicenter 2 × 2 quasi-factorial randomized controlled trial of low- vs standard-dose rt-PA and early intensive vs guideline-recommended blood pressure lowering in patients with acute ischaemic stroke eligible for thrombolysis treatment. *Int J Stroke*, 2015;10:778-788.
9. HE J, ZHANG Y, XU T *et al.* Effects of immediate blood pressure reduction on death and major disability in patients with acute ischemic stroke: the CATIS randomized clinical trial. *JAMA*, 2014;311:479-489.
10. HORNSLIEN A, SANDSET E, IGLAND J *et al.* Effects of candesartan in acute stroke on vascular events during long-term follow-up: results from the Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial (SCAST). *Int J Stroke*, 2015;10:830-835.
11. ANDERSON C, HEELEY E, HUANG Y *et al.* Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*, 2013;368:2355-2365.
12. HEMPHILL J, GREENBERG S, ANDERSON C *et al.* Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2015;46:2032-2060.
13. QURESHI A, PALESCH Y, BARSAN W *et al.* Intensive blood-pressure lowering in patients with acute cerebral hemorrhage. *N Engl J Med*, 2016;375:1033-1043.
14. ROBINSON TG, POTTER JF, FORD GA *et al.* Effects of antihypertensive treatment after acute stroke in the Continue Or Stop post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study (COSSACS): a prospective, randomised, open, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol*, 2010;9:767-775.

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

I Revues générales

La réduction de l'hyperglycémie diminue-t-elle le risque cardiovasculaire ?

RÉSUMÉ : Le diabète est un facteur de risque cardiovasculaire majeur. L'hyperglycémie chronique favorise le développement des lésions athérosclérotiques et la survenue d'événements cardiovasculaires. Depuis 20 ans, la réduction de l'hyperglycémie a été montrée comme un élément majeur de la réduction des événements cardiovasculaires chez les diabétiques de type 1 ou 2. Néanmoins, un contrôle glycémique trop strict entraîne un surrisque chez les diabétiques de type 2.

L'hypoglycémie est également un marqueur de risque cardiovasculaire et de fragilité chez les diabétiques de type 2, associé à une mortalité plus importante. À ce titre, il est donc essentiel d'adapter l'objectif glycémique au profil du patient. Bien évidemment, la réduction du risque cardiovasculaire nécessite aussi un contrôle des autres facteurs de risque associés et une hygiène de vie correcte.

Enfin, de nouvelles classes thérapeutiques ont un potentiel bénéfice cardiovasculaire propre, relançant l'intérêt de la prévention des événements cardiovasculaires dans cette population.



E. PAVEN, S. MANZO-SILBERMAN
Service de Cardiologie,
Hôpital Lariboisière, PARIS.

Le diabète est un facteur de risque cardiovasculaire majeur. Les dernières données épidémiologiques montrent que le diabète, et surtout le diabète de type 2, est une pathologie en croissante augmentation et touche près de 8,5 % de la population mondiale. Sa prévalence a doublé en 20 ans. Le diabète a été directement responsable de 1,6 million de décès dans le monde en 2015. La première cause de mortalité des patients diabétiques est cardiovasculaire. Les patients diabétiques de type 2 depuis plus de 5 ans âgés de 55 à 65 ans ont un risque cardiovasculaire identique à celui de la population de coronariens.

L'âge au diagnostic, la durée de diabète, la fibrillation auriculaire, l'existence de complications microangiopathiques telles que la rétinopathie diabétique ou la néphropathie diabétique, le taux de non-HDL cholestérol, le taux d'hémoglobine glyquée, l'existence d'une hypertension artérielle traitée et la pression pulsée permettent de prédire l'existence d'une maladie cardiovasculaire à 4 ans dans

cette population, d'après les résultats extraits de l'étude ADVANCE (*fig. 1*).

■ Physiopathologie

Sur le plan physiopathologique, l'hyperglycémie chronique entraîne une dysfonction endothéliale favorisant le développement des lésions d'athérome sur les vaisseaux. C'est un des éléments du développement de l'athérosclérose chez le diabétique. De plus, l'hyperglycémie chronique altère le fonctionnement des plaquettes et altère le glycocalyx sur les vaisseaux avec un risque prothrombotique. En effet, le diabète est également une maladie systémique inflammatoire favorisant la dysfonction endothéliale.

Réduction de l'hyperglycémie et réduction du risque cardiovasculaire chez le diabétique de type 1

L'essai princeps concernant l'impact de la réduction de la glycémie chez le

Étape 1		Étape 3		Étape 8		Risque de maladie cardiovasculaire à 4 ans	
Âge au diagnostic (années)	Points	Sexe	Points	HbA1c (%)	Points	Total des points	Risque à 4 ans (%)
29-34	0	Homme	0	< 6	0	≤ 6	< 0,5
35-39	1	Femme	-1	6-9	1	7	0,5
40-44	2			≥ 9	2	8	0,7
45-50	3					9	1,4
51-56	4					10	2,1
57-62	5					11	3
63-68	6					12	4,3
69-74	7					13	6,2
75-80	8					14	8,9
81-86	9					15	12,6
Étape 2		Étape 4		Étape 9		16	17,8
Durée de diabète (années)	Points	FA	Points	Albuminurie	Points	17	24,7
0	0	Non	0	Normale	0	18	33,7
1-5	1	Oui	2	Microalbuminurie	2	19	41,9
6-10	2			Macroalbuminurie	3	20	57,8
11-15	3					21	71,4
16-20	4					22	≥ 83
21-25	5						
26-30	6						
31-35	7						
≥ 38	8						
Étape 5		Étape 6		Étape 10			
Rétinopathie	Points	HTA traitée	Points	Non-HDL c	Points		
Non	0	Non	0	< 3	0		
Oui	1	Oui	1	3-<6	1		
				6- <9	2		
				≥ 9	5		
Étape 7		Étape 11					
Pression pulsée (mmHg)	Points	● Additionner les points des étapes 1 à 10 ● Se référer ensuite à la table du risque de maladie cardiovasculaire à 4 ans					
< 50	0						
50-110	1						
≥ 111	2						

Fig. 1 : Prédiction de la maladie cardiovasculaire à 4 ans chez les sujets diabétiques, d'après Kengne *et al.*

patient diabétique de type 1 est l'essai DCCT en 2005. Sur 1 441 patients diabétiques de type 1 randomisés entre contrôle intensif ou conventionnel de la glycémie, la stratégie de contrôle intensif réduisait de 42 % les événements cardiovasculaires au cours d'un suivi de 17 ans avec une réduction de 57 % du critère composite infarctus du myocarde non fatal, AVC ou mortalité cardiovasculaire.

Il existait par ailleurs une association significative entre diminution de l'HbA1c et risque cardiovasculaire [1]. Une méta-analyse plus récente, regroupant 18 essais, confirme que le contrôle glycémique intensif diminue la survenue de complications cardiovasculaires sans toutefois diminuer la mortalité et notamment la mortalité cardiovasculaire [2].

Réduction de l'hyperglycémie et réduction du risque cardiovasculaire chez le diabétique de type 2

Si les données de la littérature sont assez claires sur l'impact du contrôle glycémique sur la réduction du risque cardiovasculaire chez le patient diabétique de type 1, le sujet reste controversé chez le diabétique de type 2. Les premières données concernant l'impact du contrôle glycémique sur le risque cardiovasculaire dans cette population datent de 1970. Avant le milieu des années 2000, l'idée principale était qu'une augmentation de 1 % de l'hémoglobine glyquée augmentait de 18 % le risque d'événement cardiovasculaire et de 12 à 14 % celui de la mortalité.

Toutefois, pendant 30 ans, les résultats de différents essais, résumés dans

le **tableau I**, étaient controversés sur l'impact du contrôle glycémique. En 2006, l'essai ADVANCE portant sur 11 140 patients diabétiques de type 2 a étudié l'effet d'un contrôle intensif du diabète, défini par un objectif d'HbA1c < 6,5 %, sur la survenue d'événements micro- et macrovasculaires. Au bout de 5 ans de suivi, les patients du bras intensif avaient une HbA1c de 6,5 % et ceux du bras conventionnel une HbA1c de 7,3 %. Le contrôle intensif de la glycémie limitait la survenue de complications microvasculaires. Néanmoins, il n'y avait pas de différence significative en termes de complications macrovasculaires, de mortalité cardiovasculaire ou de mortalité toutes causes entre les 2 groupes (**fig. 2**) [3].

Ces résultats ont été corroborés par les résultats de l'essai VADT en 2009

Revue générale

Étude	Année	Conclusion
Schichiri et al., <i>Long term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients</i>	2006	Le contrôle intensif limite le développement et la progression des complications microvasculaires.
UKPSD Group, <i>Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPSD 33)</i>	1998	Le contrôle intensif diminue le risque de survenue de complications microvasculaires mais pas de complications macrovasculaires chez les diabétiques de type 2. Majoration du risque d'hypoglycémie.
Abraira et al., <i>Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs diabetes feasibility trial - Veterans Affairs Cooperative Study on glycemic control and complications in type II diabetes</i>	1997	Corrélation entre HbA1c et événements cardiovasculaires au cours du suivi.
Stettler et al., <i>Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials</i>	2006	Le contrôle glycémique limite l'incidence des événements macrovasculaires chez les diabétiques de type 1 et de type 2.

Tableau 1 : Données de la littérature jusqu'en 2006.

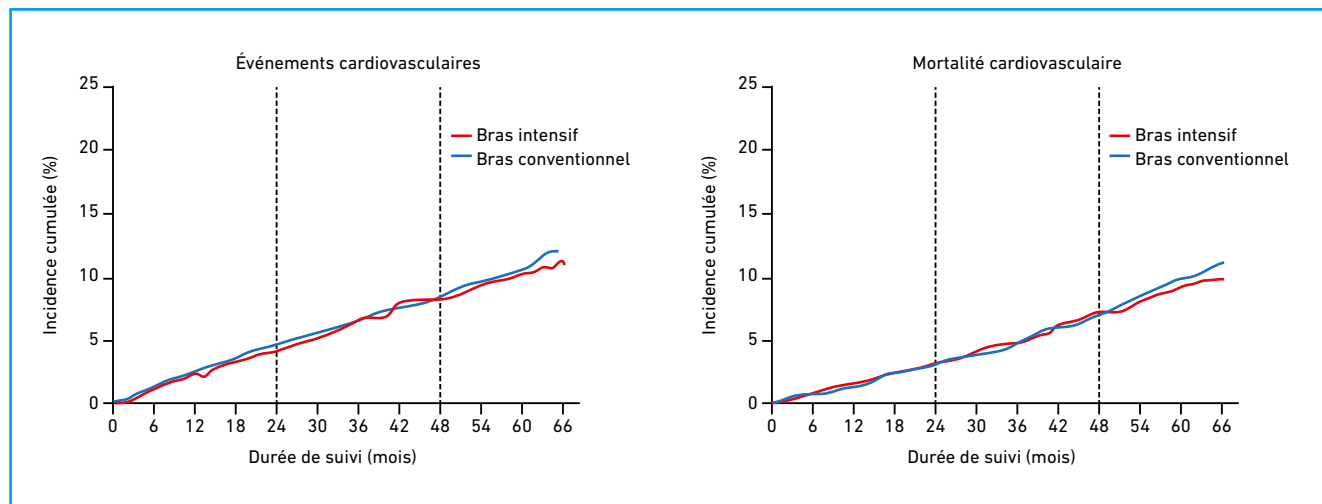


Fig. 2 : Événements cardiovasculaires et mortalité cardiovasculaire dans l'essai ADVANCE.

chez des patients diabétiques de type 2 mal équilibrés [4]. Une fois encore, un contrôle glycémique strict défini par une HbA1c < 6 % ne permettait pas de réduire de façon significative les événements cardiovasculaires ou la mortalité toutes causes.

Plus encore, l'essai ACCORD en 2008 augmente le flou quant à la stratégie à adopter. En effet, cet essai randomisé comparant à nouveau le contrôle glycémique strict (HbA1c < 6 %) ne réduisait pas les événements cardiovasculaires graves mais augmentait de façon significative la mortalité toutes causes (HR : 1,22 ; IC 95 % : 1,01-1,46 ; p = 0,04)

dans le bras contrôle strict, entraînant un arrêt prématuré de l'étude (fig. 3) [5].

La controverse n'est pour autant pas close. Des résultats secondaires de l'étude ACCORD mettaient en évidence une réduction du risque d'infarctus du myocarde non fatals dans le groupe traitement intensif (HR : 0,76 ; IC 95 % : 0,62-0,92 ; p = 0,004) [6]. Ces résultats sont confortés en 2009 par des méta-analyses plus récentes [7].

Des analyses en sous-groupe ont toutefois montré que ce sont les patients les plus jeunes, avec une durée de diabète plus courte et sans maladie cardiovas-

culaire préalable, qui bénéficient le plus d'une stratégie de contrôle strict de la glycémie en termes de survenue de complications.

Hypoglycémie et risque cardiovasculaire

Le deuxième enseignement de ces essais est que la stratégie de contrôle strict de la glycémie augmente le risque d'hypoglycémie. Le lien entre mortalité et hypoglycémie était un des éléments mis en avant pour expliquer les résultats d'ACCORD. Des analyses post-hoc des précédents grands essais mettaient en

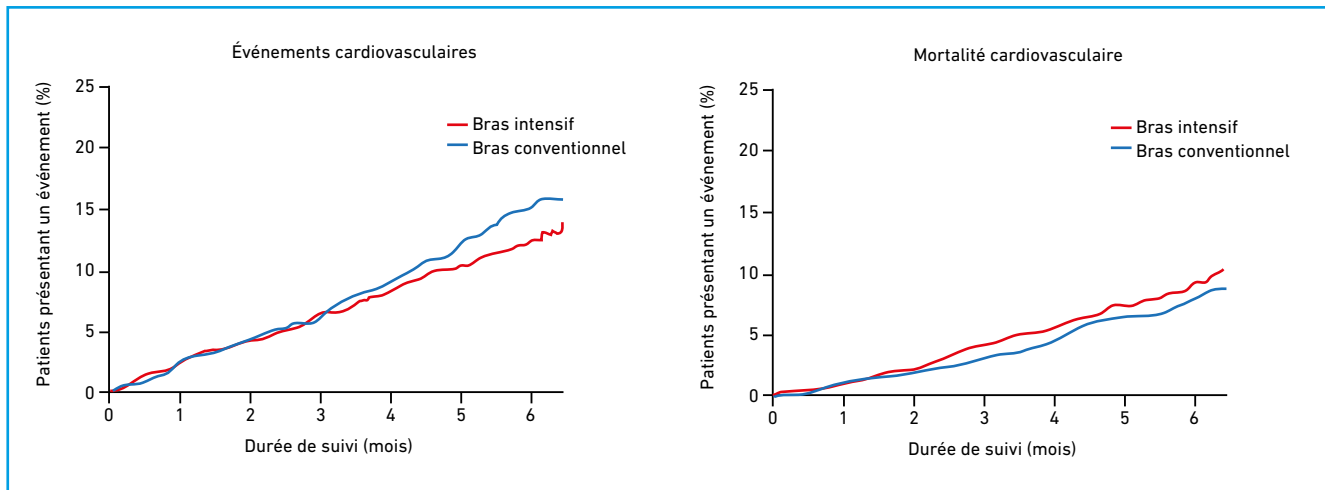


Fig. 3 : Évenements cardiovasculaires et mortalité cardiovasculaire dans l'essai ACCORD.

évidence que les hypoglycémies sont des marqueurs de risque de survenue de complications cardiovasculaires et de mortalité toutes causes, sans toutefois qu'un lien causal puisse être mis en évidence. L'hypoglycémie est donc perçue comme un marqueur de risque [8]. De plus, les hypoglycémies semblent être associées à la survenue de troubles du rythme, notamment ventriculaire *via* un allongement du QT, une hypokaliémie ou une prolongation de la repolarisation [9]

Nouvelles molécules et réduction du risque cardiovasculaire

Le débat sur la réduction du risque cardiovasculaire des patients diabétiques a été relancé avec les essais sur les nouvelles classes thérapeutiques et inhibiteurs de la DPP4. Ces essais sur le risque cardiovasculaire des nouvelles classes thérapeutiques répondent à la demande de la FDA suite à la mise en évidence d'un surrisque d'infarctus du myocarde avec la rosiglitazone.

L'essai LEADER étudiant le bénéfice cardiovasculaire du liraglutide, un agoniste du récepteur du GLP1, a retrouvé une réduction significative de mortalité

cardiovasculaire, d'infarctus non fatals et d'AVC non fatals chez les patients traités par liraglutide par rapport au groupe contrôle traité par placebo [10].

Un essai similaire avec le semaglutide (SUSTAIN-6), un autre agoniste du récepteur du GLP1, retrouvait un bénéfice en termes d'événements cardiovasculaires majeurs mais pas en termes de mortalité.

Enfin, l'essai EMPA-REG OUTCOME étudiait l'effet de l'empagliflozine (un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2) en addition du traitement habituel sur la morbi-mortalité cardiovasculaire chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire. Sur 7 020 patients, le traitement par empagliflozine réduisait significativement le critère composite mortalité cardiovasculaire, infarctus non fatals et AVC non fatals (HR : 0,86 ; IC 95 % : 0,74-0,99 ; p = 0,04) avec une diminution significative de la mortalité cardiovasculaire, de la mortalité toutes causes et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque [11].

Il existait dans ces 3 études une différence importante entre le gain en termes d'événements cardiovasculaires et celui en termes de contrôle glycémique sug-

gerant que le bénéfice ne serait pas uniquement lié au contrôle de la glycémie ou de la correction des facteurs de risque cardiovasculaire. Pour autant, les mécanismes potentiels sont pour l'heure non élucidés [12].

■ Que faire en pratique ?

En pratique, la mesure semble la meilleure stratégie. Alors qu'un diabète très déséquilibré est un facteur de risque d'événement cardiovasculaire majeur, un contrôle trop strict apparaît plus délétère à moyen terme. Les recommandations françaises récentes de la Société francophone du diabète (SFD) rappellent que la prise en charge du sujet diabétique est globale avec un objectif glycémique adapté au profil du patient et en prenant en charge également tous les facteurs de risque associés pour limiter le risque d'événement cardiovasculaire (**tableau II**).

Chez le diabétique de type 1, l'insulinothérapie est la règle. Chez le diabétique de type 2, la SFD recommande principalement une monothérapie par metformine en première intention après 3 à 6 mois de mise en œuvre de règles hygiéno-diététiques à dose maximale tolérée. En cas d'HbA1c supérieure à 9 %,

Revue générale

Profil de patient	Objectif HbA1c
Diabétique de type 1	
Cas général (adulte)	≤ 7 %
En présence de comorbidités, d'atteintes vasculaires sévères ou d'hypoglycémies sévères sous traitement	≤ 8 %
Diabétique de type 2	
Cas général	≤ 7 %
En présence de comorbidités ou d'hypoglycémies sévères sous traitement	≤ 8 %
Diabète nouvellement diagnostiqué avec espérance de vie supérieure à 15 ans et sans antécédent cardiovasculaire	≤ 6,5 %
Antécédent de maladie cardiovasculaire	
● Non évoluée	≤ 7 %
● Évoluée (coronarographie tritonculaire ou avec atteinte de l'IVA proximale ou du tronc commun, infarctus avec insuffisance cardiaque, AOMI symptomatique, AVC récent)	≤ 8 %
Personne âgée	
● En bonne santé avec une espérance de vie satisfaisante	≤ 7 %
● Fragile	≤ 8 %
● Dépendante/santé très altérée	≤ 9 %
Insuffisance rénale chronique	
● Modérée (DFG 30 à 60 mL/min/1,73m ²)	≤ 7 %
● Sévère (DFG < 30 mL/min/1,73m ²)	≤ 8 %

Tableau II : Objectifs glycémiques selon le profil de patient, d'après les recommandations de la SFD.

une bithérapie d'emblée peut être proposée et, en cas d'HbA1c supérieure à 10 % ou de syndrome cardinal, une insulinothérapie initialement avec relais secondaire par des thérapeutiques hypoglycémiantes.

En cas d'objectif non atteint sous monothérapie, une bithérapie associant metformine et inhibiteur de la DPP4 ou sulfamide hypoglycémiant est à privilégier. Les agonistes du récepteur GLP1 sont envisageables en cas d'obésité ou en prévention cardiovasculaire secondaire.

En cas d'échec d'obtention de l'objectif glycémique sous bithérapie par metformine et inhibiteur de la DPP4, plusieurs options sont envisagées : un switch pour une bithérapie metformine et agoniste du récepteur du GLP1, une trithérapie associant metformine, inhibiteur de DPP4 et sulfamide hypoglycémiant ou l'instauration d'une insulinothérapie basale en association avec la metformine et les autres traitements.

En cas d'échec d'obtention de l'objectif glycémique sous bithérapie par metformine et agoniste du récepteur du GLP1, plusieurs options sont envisagées : en priorité, une trithérapie associant metformine, agoniste du récepteur du GLP1 et sulfamide hypoglycémiant ou l'instauration d'une insulinothérapie basale en association avec la metformine et les autres traitements (sulfamides hypoglycémiantes ou inhibiteurs de la DPP4 en priorité).

BIBLIOGRAPHIE

1. NATHAN DM, CLEARY PA, BACKLUND JY *et al.* Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 2005;353:2643-2653.
2. KÄHLER P, GREVSTAD B, ALMDAL T *et al.* Targeting intensive versus conventional glycaemic control for type 1 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials. *BMJ Open*, 2014;4:e004806.

3. ADVANCE Collaborative Group, PATEL A, MACMAHON S, CHALMERS J *et al.* Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008;358:2560-2572.
4. DUCKWORTH W, ABRAIRA C, MORITZ T *et al.* Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2009;360:129-139.
5. MARGOLIS KL, O'CONNOR PJ, MORGAN TM *et al.* Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 2 diabetes: the ACCORD randomized trial. *Diabetes Care*, 2014;37:1721-1728.
6. ACCORD Study Group, GERSTEIN HC, MILLER ME, GENUITH S *et al.* Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*, 2011;364:818-828.
7. HEMMINGSEN B, LUND SS, GLUUD C *et al.* Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013;CD008143.
8. ZOUNGAS S, PATEL A, CHALMERS J *et al.* Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med*, 2010;363:1410-1418.
9. CHOW E, BERNJAK A, WILLIAMS S *et al.* Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes*, 2014;63:1738-1747.
10. ÁLVAREZ-VILLALOBOS NA, TREVIÑO-ÁLVAREZ AM, GONZÁLEZ-GONZÁLEZ JG. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2016;375:1797-1798.
11. ZINMAN B, WANNER C, LACHIN JM *et al.* Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2015;373:2117-2128.
12. KAUL S. Mitigating Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes With Antidiabetes Drugs: A Review of Principal Cardiovascular Outcome Results of EMPA-REG OUTCOME, LEADER, and SUSTAIN-6 Trials. *Diabetes Care*, 2017;40:821-831.

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

■ Revues générales

Quelle place pour l'ivabradine et la digoxine dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite ?

RÉSUMÉ : Dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, un des facteurs pronostiques importants à prendre en compte est la fréquence cardiaque. Pour la contrôler, le traitement recommandé de base est représenté par les bêtabloquants. Mais si elle persiste au-delà de 70 battements par minute, l'ivabradine a démontré un effet favorable sur la morbi-mortalité qui s'ajoute à celui des bêtabloquants, sans compter son intérêt dans l'étiologie ischémique.

La digoxine peut être envisagée en cas de fibrillation atriale mais aussi en rythme sinusal, même si les recommandations européennes la considèrent comme une thérapie de dernier recours. Il conviendra seulement de maintenir la digoxinémie $\leq 0,9$ ng/mL.



Y. JUILLIÈRE

Cardiologie, Institut Lorrain du Cœur et des Vaisseaux, CHRU Nancy-Brabois, VANDŒUVRE-LES-NANCY.

Le traitement de l'insuffisance cardiaque (IC) à fraction d'éjection réduite (IC-FER) s'est compliqué au fil du temps, du fait des nombreux résultats positifs des grands essais thérapeutiques concernant les grandes classes médicamenteuses ou les nouvelles technologies. Si les buts physiopathologiques sont d'éviter les apports hydrosodés trop importants, faciliter le travail cardiaque, augmenter la contractilité myocardique et éviter l'effort cardiaque excessif tout en traitant les facteurs responsables, le but principal du traitement reste la réduction de morbi-mortalité ainsi que la prévention des pathologies conduisant à l'IC ou de la survenue de l'IC lorsque ces pathologies existent.

Les recommandations thérapeutiques imposent la triple association diurétique, bêtabloquant et inhibiteur de l'enzyme de conversion à laquelle on associe, si les patients sont toujours symptomatiques

avec une fraction d'éjection ≤ 35 %, la prescription d'un antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes. Ensuite, en cas de persistance des symptômes, le schéma thérapeutique propose un choix entre trois possibilités : les nouveaux inhibiteurs mixtes des récepteurs à l'angiotensine 2 et de la néprilysine, la resynchronisation et l'ivabradine [1].

■ Importance du contrôle de la fréquence cardiaque

La prise en compte de la persistance d'une fréquence cardiaque élevée ≥ 70 bpm chez des patients en rythme sinusal est nécessaire dans la stratégie thérapeutique de l'IC-FER. L'étude SHIFT a bien démontré le rôle prédictif de mortalité de la fréquence cardiaque dans l'IC-FER avec une mortalité qui s'élève en fonction de l'accroissement de la valeur de fréquence cardiaque [2]. Si

Revue générale

on prend en compte le groupe placebo de l'étude BEAUTIFUL comparant placebo et ivabradine chez des patients coronariens avec dysfonction ventriculaire gauche, on constate que les patients avec une fréquence cardiaque ≥ 70 bpm ont une morbi-mortalité significativement plus sévère que les patients avec une fréquence cardiaque < 70 bpm [3].

De même, dans l'IC aiguë, selon les données du registre français OFICA, la mortalité est dépendante de la valeur de fréquence cardiaque du patient à sa sortie de l'hôpital avec 40 % d'augmentation de mortalité à 1 an entre les patients sortant avec une fréquence cardiaque ≥ 65 bpm et ceux sortant avec plus de 80 bpm (**fig. 1**). On retrouve des résultats similaires dans l'étude EVEREST avec, à partir d'une fréquence cardiaque de 70 bpm, un risque de mortalité globale progressivement incrémenté pour chaque augmentation de 5 bpm de fréquence cardiaque à 1 ou 4 semaines après la sortie de l'hôpital [4].

Les bêtabloquants ont un rôle incontestable dans le contrôle de la fréquence cardiaque. Toutefois, pour un même

bêtabloquant, la posologie nécessaire pour un contrôle efficace est extrêmement variable en fonction des patients. Dans MERIT-HF [5], la baisse d'une fréquence cardiaque en dessous de 70 bpm pouvait être obtenue pour une posologie moyenne de 75 mg/j pour certains patients alors que d'autres nécessitaient une posologie moyenne de 192 mg/j. Ces différences de sensibilité à l'action bêtabloquante expliquent pourquoi certains patients en rythme sinusal continuent à présenter une fréquence cardiaque ≥ 70 bpm malgré une posologie considérée comme optimale. La stratégie thérapeutique recommandée propose plusieurs solutions d'importance apparemment inégale.

Prescription d'ivabradine

Les recommandations européennes proposent l'utilisation de l'ivabradine chez les patients toujours symptomatiques malgré les 4 classes majeures recommandées et en rythme sinusal avec une fréquence cardiaque ≥ 70 bpm. Cette recommandation est basée sur l'étude SHIFT [6] démontrant une réduction de

morbi-mortalité extrêmement importante avec l'ivabradine en relation avec la réduction de la fréquence cardiaque obtenue dans le groupe traité. Ces données ont été validées par une étude *post-hoc* confirmant l'existence d'une efficacité croissante de l'ivabradine au fil du temps sur la réduction des hospitalisations de toutes causes [7].

Le ralentissement de la fréquence cardiaque par l'ivabradine est dû à un ralentissement de la pente de dépolarisation diastolique lente induite par le médicament en inhibant le canal If. Les effets de l'ivabradine diffèrent de ceux des bêtabloquants. Les bêtabloquants diminuent la fréquence cardiaque mais réduisent également le volume d'éjection, le débit cardiaque et la pression artérielle alors que l'ivabradine, malgré son action sur la fréquence cardiaque, augmente le volume d'éjection et n'a pas d'effet sur le débit cardiaque et la pression artérielle. Mais en associant les deux classes médicamenteuses, on constate un effet accru sur la réduction de fréquence cardiaque avec amélioration des symptômes, de la distance de marche de 6 minutes et de la fraction d'éjection.

C'est pourquoi les recommandations proposent d'utiliser l'ivabradine pour réduire le risque d'hospitalisation pour IC ou de mortalité cardiovasculaire chez les patients qui demeurent symptomatiques avec une fraction d'éjection ≥ 35 %, en rythme sinusal, avec une fréquence cardiaque de repos ≥ 70 bpm malgré un traitement standard optimal. L'ivabradine est aussi recommandée chez les patients qui ne tolèrent pas, ou qui ont des contre-indications aux bêtabloquants.

De plus, l'étiologie principale dans l'IC-FER est la cardiopathie ischémique dans 40 à 45 % des cas. Or, l'ivabradine a montré son efficacité chez les patients coronariens stables avec dysfonction ventriculaire gauche systolique en termes de réduction des hospitalisations pour infarctus du myocarde ou

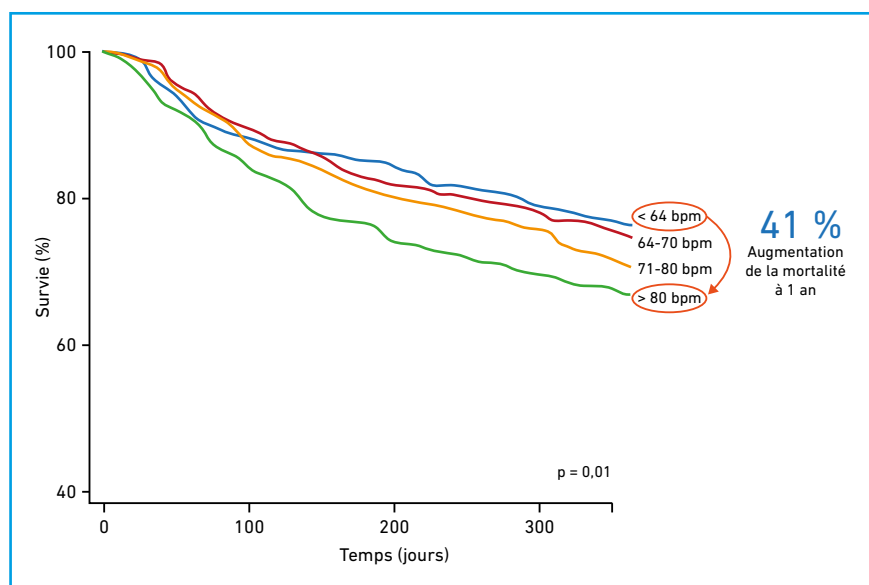


Fig. 1 : L'augmentation de la fréquence cardiaque à la sortie de l'hôpital après insuffisance cardiaque aiguë est un facteur prédictif indépendant de la mortalité à 1 an (selon Logeart D *et al.*, pour les investigateurs du registre OFICA. *Eur Heart J*, 2012;33 (abstr suppl): 485).

angor instable avec une diminution du recours à une revascularisation coronarienne, même s'il existe un effet neutre sur les critères durs de morbi-mortalité. Cela a abouti à recommander l'ivabradine en tant que traitement anti-angineux chez les patients IC avec cardiopathie ischémique [1].

■ Prescription de digoxine

En matière de réduction de fréquence cardiaque, il existe aussi la possibilité d'utiliser la digoxine. Cependant, les recommandations européennes proposent cet usage en tout dernier recours, au même titre que la transplantation cardiaque ou l'assistance ventriculaire. Pourtant, elle est recommandée en cas de fibrillation atriale. Et depuis l'étude DIG [8], on sait que la digoxine diminue très largement la mortalité par IC et le critère mixte mortalité ou hospitalisations pour IC dans l'IC-FER en rythme sinusal, même s'il n'existe qu'un effet neutre sur la mortalité globale.

On peut noter une évolution curieuse des recommandations européennes concernant la digoxine dans l'IC au cours des 15 dernières années [9]. En 2001, la Société Européenne recommandait uniquement la digoxine en cas de fibrillation atriale. En 2005, en plus de son utilisation en fibrillation atriale, la digoxine était recommandée pour réduire les hospitalisations chez les patients en rythme sinusal (classe IIa, niveau d'évidence A). En 2008, la recommandation perdure avec toutefois un niveau d'évidence qui devient de grade B. En 2012, la digoxine figure toujours dans les recommandations européennes mais apparaît en tout dernier recours de la stratégie thérapeutique proposée. Ces dernières recommandations ont été maintenues pour 2016.

On peut se demander ce qui explique toutes ces variations de recommandations et de niveaux de preuve quand on sait qu'il n'y a eu aucune nouvelle étude

avec la digoxine depuis 1997. Soit les recommandations considèrent l'étude DIG comme significativement intéressante à prendre en compte et le niveau de recommandation doit être celui de 2005 mais dès le début des années 2000, soit elles ne retiennent pas l'étude DIG et le niveau de recommandation doit être celui de 2016. Il faut bien reconnaître que toutes ces fluctuations constatées apparaissent largement infondées !

Ces recommandations peu favorables au produit expliquent pourquoi les taux de prescription de digoxine diminuent au fil des années, que ce soit chez les patients en fibrillation atriale ou chez les patients en rythme sinusal [10]. Pourtant, la digoxine a été utilisée comme traitement de base dans tous les grands essais qui ont mené à la démonstration de l'efficacité de tous les produits recommandés dans l'IC, qu'il s'agisse des bloqueurs du système rénine-angiotensine, des bêtabloquants ou même des produits technologiques (stimulateurs multisites ou défibrillateurs implantables) (fig. 2).

Depuis le début des années 1990, on sait très bien que les patients IC qui reçoivent de la digoxine et chez lesquels on l'arrête présentent une dégradation de leur état clinique et de leur capacité à

l'effort [9]. De même, lors d'un traitement chronique par digoxine, la fraction d'éjection est discrètement augmentée chez les patients avec digoxinémie < 1,2 ng/L, mais elle s'effondre lorsqu'on arrête la digoxine avec aggravation de l'IC [9]. Il a bien été montré que l'efficacité de la digoxine s'exerce à des valeurs de digoxinémie très basses, entre 0,5 et 0,9 ng/mL, entraînant alors réduction de mortalité toutes causes, réduction des hospitalisations toutes causes et réduction des hospitalisations pour IC. Cette valeur seuil de 0,9 ng/mL est valable pour tous les patients, sachant que les femmes sont plus sensibles à la digoxinémie imposant de ne pas dépasser ce seuil de 0,9 ng/mL alors que, chez les hommes, celui-ci peut-être discrètement plus élevé allant jusqu'à 1,1 ng/mL [11].

Finalement, l'efficacité de la digoxine s'apparente étroitement à celle que l'on peut obtenir avec l'ivabradine en termes de réduction de morbi-mortalité si on compare les 2 grands essais SHIFT et DIG [12]. Toutefois, l'ivabradine présente l'avantage d'avoir été testée chez des patients recevant les drogues classiques recommandées, ce qui n'était pas le cas dans l'étude DIG, même si la digoxine représentait le traitement de base associé à tous les traitements recommandés lors des grands essais positifs.

CONSENSUS	92 %	CIBIS II	53 %	ELITE II	50 %	MADIT	58 %
V-HeFT-I	100 %	CIBIS III	33 %	Val-HeFT	67 %	MADIT-II	57 %
V-HeFTII	100 %	MERIT-HF	63 %	VALIANT	?? %	AVID	46 %
SOLVD T	66 %	US Carv Trial	91 %	CHARM-A	45 %	SCD-HeFT	63 %
SOLVD P	12 %	COPERNICUS	67 %	CHARM-I	58 %	COMPANION	?? %
SAVE	25 %	CAPRICORN	?? %	CHARM-P	28 %	CARE-HF	43 %
AIRE	12 %	SENIORS	39 %	I-Preserve	13 %	SHIFT	22 %
TRACE	26 %	BEST	93 %	RALES	75 %	A-HeFT	59 %
ATLAS	?? %	COMET	61 %	EPHESUS	?? %	GESICA	77 %
OVERTURE	59 %	RECOVER	55 %	EMPHASIS	27 %	CORONA	34 %
PEP-CHF	11 %	RENAISSANCE	83 %			ANDROMEDA	31 %
		V-HeFT-III	75 %			HF-Action	43 %
		PRAISE	99 %				

Fig. 2: Pourcentage de prescription de la digoxine dans les études cliniques dans l'insuffisance cardiaque (pourcentage moyen : 55 %).

Revue générale

POINTS FORTS

- La fréquence cardiaque est un facteur pronostique majeur dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite.
- Les bêtabloquants constituent le traitement recommandé de base en association aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion.
- L'ivabradine réduit la morbi-mortalité en cas de rythme sinusal et de fréquence cardiaque ≥ 70 bpm avec un rôle anti-angineux dans l'étiologie ischémique.
- La digoxine doit être considérée en cas de fibrillation atriale.
- La digoxine peut avoir un intérêt en rythme sinusal si on s'assure d'une digoxinémie $\leq 0,9$ ng/mL.

Ces dernières années, de nombreuses méta-analyses ou analyses par score de propension ont cherché à confirmer ou infirmer le rôle de la digoxine dans l'IC en rythme sinusal. Certaines montrent que, quelle que soit la sévérité des patients, la prescription de digoxine est associée à une diminution de la survie. Ainsi, une méta-analyse très importante, regroupant tous les grands essais utilisant la digoxine chez des patients en fibrillation atriale ou en IC et rythme sinusal [13], retrouve une surmortalité en cas de prescription de digoxine. Toutefois, si on ne prend en compte que les patients en rythme sinusal avec IC, l'effet délétère sur la mortalité apparaît non significatif.

À l'opposé, certaines autres études montrent une réduction très nette de la mortalité chez des patients recevant de la digoxine [14]. L'ensemble de ces résultats discordants pourrait être lié à un effet différent de la digoxine chez les patients en IC ou en fibrillation atriale [15]. En IC, la digoxine diminue la fréquence cardiaque, a un effet neutre sur la mortalité mais réduit les hospitalisations. En présence d'une fibrillation atriale, la digoxine réduit aussi la fréquence cardiaque mais n'a pas d'effet démontré sur la mortalité ou les hospitalisations. Les différences d'effet pourraient s'expli-

quer par la différence des taux sériques nécessaires à atteindre pour obtenir l'effet recherché : une faible digoxinémie (0,5 à 0,9 ng/mL) pour obtenir un effet favorable dans l'IC mais un taux plus élevé (1,2 à 1,4 ng/mL) pour pouvoir contrôler le rythme en cas de fibrillation atriale [16]. La vraie question demeure : "Que faire pour les patients en IC avec fibrillation atriale ?" La digoxine baisse la fréquence cardiaque avec un effet probablement neutre sur la mortalité et sans effet démontré sur les hospitalisations du fait de variations importantes entre les digoxinémies.

Il convient enfin de savoir que l'utilisation conjointe d'ivabradine permet de réduire le risque de toxicité de la digoxine en matière d'arythmie ventriculaire, ce qui pourrait être un élément supplémentaire pour associer les 2 produits [17].

Conclusion

Il est important de contrôler la fréquence cardiaque dans l'IC-FER. Il ne faut donc pas hésiter à prescrire de l'ivabradine ou de la digoxine en association aux autres drogues recommandées s'il persiste des symptômes et si la fréquence cardiaque demeure ≥ 70 bpm. L'effet sera

favorable sur la morbi-mortalité. Mais pour cela, il faut absolument suivre les recommandations pour n'utiliser l'ivabradine que lorsque la fréquence cardiaque est ≥ 70 bpm et viser une digoxinémie $\leq 0,9$ ng/mL quand on prescrit la digoxine.

BIBLIOGRAPHIE

1. PONIKOWSKI P, VOORS AA, ANKER SD *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2016;37:2129-2200.
2. BÖHM M, SWEDBERG K, KOMAJDA M *et al.* on behalf of the SHIFT Investigators. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2010;376:886-894.
3. FOX K, FORD I, STEG, PG *et al.* on behalf of the BEAUTIFUL Investigators. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with CAD and LV systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*, 2008;372:817-821.
4. GREENE SJ, VADUGANATHAN M, WILCOX JE *et al.* for the EVEREST Trial Investigators. The prognostic significance of heart rate in pts hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction in sinus rhythm: insights from the EVEREST trial. *JACC Heart Fail*, 2013;1:488-496.
5. WIKSTRAND J, HJALMARSON A, WAAGSTEIN F *et al.* for the MERIT-HF Study Group. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in pts with heart failure. Analysis of the experience in MERIT-HF. *J Am Coll Cardiol*, 2002;40:491-498.
6. SWEDBERG K, KOMAJDA M, BÖHM M *et al.* on behalf of the SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 2010;376:875-885.

7. KOMAJDA M, TAVAZZI L, SWEDBERG K *et al.* Chronic exposure to ivabradine reduces readmissions in the vulnerable phase after hospitalization for worsening systolic HF: a post-hoc analysis of SHIFT. *Eur J Heart Fail*, 2016;18:1182-1189.
 8. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*, 1997;336:525-533.
 9. JUILLIERE Y, SELTON-SUTY C. Digoxin therapy: a persisting interest despite contrary winds. *Arch Cardiovasc Dis*, 2010;103:281-284.
 10. PATEL N, JU C, MACON C *et al.* Temporal trends of digoxin use in patients hospitalized with heart failure. Analysis from the American Heart Association Get With The Guidelines Heart Failure Registry. *JACC Heart Fail*, 2016;4:346-358.
 11. ADAMS KF, BUTLER J, PATTERSON JH *et al.* Dose response characterization of the association of serum digoxin concentration with mortality outcomes in the DIG trial. *Eur J Heart Fail*, 2016;18:1072-1081.
 12. CASTAGNO D, PETRIE MC, CLAGGETT B *et al.* Should we SHIFT our thinking about digoxin? Observations on ivabradine and heart rate reduction in heart failure. *Eur Heart J*, 2012;33:1137-1141.
 13. VAMOS M, ERATH JW, HOHNLOSER SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J*, 2015;36:1831-1838.
 14. ANDREY JL, ROMERO S, GARCIA-EGIDO L *et al.* Mortality and morbidity of heart failure treated with digoxin. A propensity-matched study. *Int J Clin Pract*, 2011;65:1250-1258.
 15. ZIFF OJ, LANE DA, SAMRA M *et al.* Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ*, 2015;351:h4451 doi: 10.1136/bmj.h4451.
 16. MAURY P, ROLLIN A, GALINIER M *et al.* Role of digoxin in controlling the ventricular rate during atrial fibrillation: a systematic review and a rethinking. *Res Rep Clin Cardiol*, 2014;5:93-101.
 17. FROMMEYER G, WELLER J, ELLERMANN C *et al.* Ivabradine reduces digitalis-induced ventricular arrhythmias. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2017;121:526-530.
-
- L'auteur a déclaré avoir des relations professionnelles avec les compagnies industrielles suivantes: Abbott Vascular, Bayer, Boston Scientific, Saint-Jude Medical, et Novartis pour la participation à des boards sur l'insuffisance cardiaque; Abbott Vascular, Amgen, Bayer, Bristol-Myers-Squibb, Boston Scientific, GSK, Medicines Company, MSD-Schering-Plough, Novartis, Roche Diagnostics, Sanofi-Aventis, Servier, Saint-Jude Medical pour la participation à des essais internationaux en tant que coordinateur national français et/ou des réunions en tant qu'orateur ou président de séance.

réalités

CARDIOLOGIQUES

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

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:



I Revues générales

Non-reprise du travail : quelle responsabilité médicale ?

RÉSUMÉ : L'avis médical sur l'aptitude professionnelle est indispensable après un accident cardiaque et doit être argumenté, une décision de non-reprise du travail risquant d'entraîner des conséquences préjudiciables sur le plan humain mais également sur le plan médico-économique.

Il s'agit d'un travail médical collaboratif incluant le patient, tenant compte des paramètres cliniques et fonctionnels, des caractéristiques du poste et du stress psychosocial.

La reprise est possible dans la majorité des cas, une attention toute particulière devant être portée sur la durée de l'arrêt de travail, souvent trop longue, et sur le repérage des patients à risque de non-reprise. Le rôle des centres de réadaptation cardiaque est à cet égard fondamental en permettant l'optimisation des possibilités de reprise dans ces populations vulnérables.



C. MONPÈRE

Cardiologue consultante, TOURS.

L'avis médical sur l'aptitude professionnelle est indispensable après un accident cardiaque, en particulier en cas de séquelles graves et/ou de poste à risques. Une décision de non-reprise du travail risque d'entraîner des conséquences préjudiciables sur le plan humain (dépression, mauvaise estime de soi, perte financière, perte de liens sociaux...), mais également sur le plan médico-économique : 43 % des dépenses de santé dans les pathologies cardiovasculaires sont générées par des coûts indirects, notamment liés à la perte d'heures de travail. Cet avis d'aptitude engage donc la responsabilité du médecin et doit être argumenté.

L'aptitude professionnelle : un travail médical collaboratif incluant le patient

Le statut de la personne cardiaque est en effet envisagé de différentes façons : comme patient avec ses praticiens traitants, comme salarié par le médecin du travail et comme assuré social par le médecin-conseil des Caisses d'Assurance

Maladie. Néanmoins, tous travaillent dans un seul objectif, qui est la prévention de la désinsertion professionnelle et sociale.

Cela est particulièrement important à notre époque où les taux de chômage restent élevés et où les compensations financières liées à la perte d'un emploi sont en diminution. C'est dire que tout avis d'inaptitude à la reprise d'un poste de travail devra être particulièrement expliqué au patient et formalisé, celui-ci pouvant se retourner contre le médecin s'il juge que cet avis est injustifié et préjudiciable à son statut socio-économique.

In fine, la décision, pour les salariés, revient au médecin du travail. Celui-ci aura donc besoin des avis de ses confrères (cardiologue, médecin généraliste) qu'il devra confronter aux exigences du poste de travail avant de conclure sur l'aptitude professionnelle du patient.

Enfin, *last but not least*, l'avis du patient sur ses possibilités de reprise est déterminant et sera le premier paramètre à rechercher.

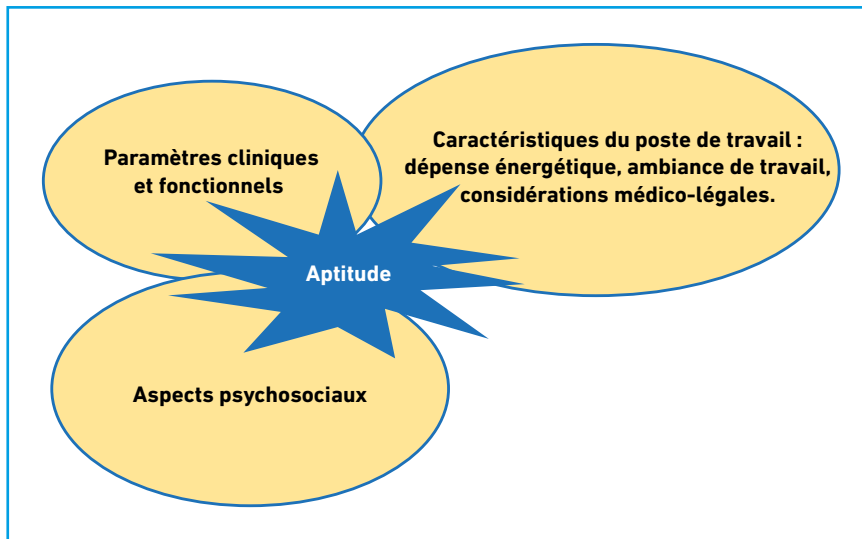


Fig. 1 : Les critères de décision de l'aptitude professionnelle.

■ Les critères de décision

Les paramètres pesant sur la décision et les modalités de reprise professionnelle vont être la résultante des paramètres cliniques et fonctionnels du patient, de la demande énergétique du poste de travail (et dans certains cas des considérations médico-légales liées à ce poste) et des aspects psychosociaux (fig. 1).

1. Paramètres cliniques et fonctionnels

Concernant les paramètres cliniques et fonctionnels, ceux-ci vont être déterminés à partir de critères cliniques (angor résiduel, fatigabilité, stade NYHA de la dyspnée...) et d'examens complémentaires, notamment échocardiographie (mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, des pressions de remplissage), Holter ECG des 24 heures en cas de dysfonction ventriculaire gauche, de mort subite récupérée ou de notion de troubles rythmiques en phase aiguë.

Les capacités fonctionnelles seront évaluées par un test d'effort cardiorespiratoire permettant une évaluation objective des capacités physiques aérobies du patient, avec une bonne reproductibilité. Néanmoins, ce test est souvent éloigné des conditions de travail réelles,

en particulier celles liées aux efforts statiques. Ce test d'effort est cependant la pierre angulaire de la décision de réinsertion professionnelle : en effet, aucun autre paramètre, y compris le degré de dysfonction ventriculaire gauche, n'est prédictif des capacités à l'effort.

Les paramètres à recueillir au cours de ce test d'effort sont, bien sûr, l'existence de symptômes, les profils chronotrope et tensionnel au cours du test, l'existence d'une ischémie résiduelle, de troubles rythmiques ventriculaires, mais également les capacités maximales atteintes (puissance, pic de VO_2) ainsi que les critères sous-maximaux dont l'apparition du premier seuil d'adaptation ventilatoire.

2. Le poste de travail et son adéquation avec les capacités du patient

Des abaques permettent d'évaluer l'adéquation entre les résultats du test d'effort et les caractéristiques du poste de travail. Cette évaluation est à relativiser car ces valeurs sont déterminées à partir de personnes saines. D'autres paramètres seront à prendre en considération : les conditions environnementales, de température, de pollution, de bruit, les heures de travail en soulignant l'effet

délétère du travail posté. Dans quelques cas, il sera nécessaire de recourir à la simulation du poste de travail, voire à l'évaluation sur site, pour déterminer les réponses cardiovasculaires aux tâches spécifiques du poste. Pour permettre une bonne tolérance physique, la dépense énergétique maximale atteinte au test d'effort doit être au moins le double de celle de la moyenne du poste occupé.

Enfin, pour quelques professions, des considérations légales et de sécurité sont à prendre en compte. Cela concerne tout particulièrement les chauffeurs professionnels qui sont soumis à un contrôle médical obligatoire. Dans ce contexte, l'arrêt du 16 décembre 2017 modifiant l'arrêt du 21 décembre 2005 fixe la liste des affections médicales incompatibles avec l'obtention ou le maintien du permis de conduire, tant pour les véhicules légers que pour les conducteurs professionnels, notamment dans le cas de pathologies cardiovasculaires qui peuvent être un motif de restriction temporaire ou permanente à la conduite. Ce décret s'applique non seulement aux médecins agréés, mais également *"pour les médecins intervenant dans le parcours de soins, ces mêmes critères doivent guider les recommandations à leurs patients sur la compatibilité de leur pathologie avec la conduite et l'orientation vers un médecin agréé pour évaluer l'aptitude"*.

3. Aspects psychosociaux

Le stress psychosocial (dépression, anxiété généralisée...) est reconnu comme un facteur aggravant le risque de récurrence de maladie coronaire et représente un critère déterminant dans la réinsertion professionnelle [1, 2]. Il devra donc être recherché à l'interrogatoire lors des consultations, en utilisant le cas échéant des auto-questionnaires. À noter, l'intérêt pour quantifier le stress au travail du score de Karasek, évaluant à la fois la demande psychologique, la latitude décisionnelle et le soutien social dans le milieu professionnel.

Revue générale

Enfin, et plus simplement, le doute ou les craintes du patient dans ses possibilités de reprise professionnelle sont un des critères les plus puissants de non-réinsertion [3].

Mark, en 1992 [4], avait déjà noté que les causes médicales ne représentaient que 20 % des raisons de non-reprise contre 69 % de raisons sociodémographiques ou psychologiques.

Le rôle des services de réadaptation

Les services de soins de suite et de réadaptation (SSR), dont ceux spécialisés dans la prise en charge des pathologies cardiovasculaires, ont statutairement l'obligation de conseiller le patient sur son aptitude à la reprise du travail.

La participation à un programme de réadaptation cardiaque offre aux patients une réelle opportunité d'optimiser leurs possibilités de réinsertion professionnelle. En effet, ce séjour de 3 à 4 semaines permet la stabilisation de l'état clinique et l'amélioration des capacités physiques grâce au reconditionnement. Les résultats des épreuves d'effort (notamment charge maximale atteinte et pente ven-

tilatoire VE/VCO₂) sont des paramètres indépendants de retour au travail [5].

Parallèlement, un soutien psychologique permet le cas échéant de diminuer la crainte du retour au travail.

Enfin, l'approche pluri-professionnelle et le contact éventuel (si le patient est consentant) avec son médecin du travail permettent de mieux appréhender les caractéristiques du poste, du stress psychosocial et ainsi d'identifier d'éventuelles barrières à la reprise. Cela est particulièrement important en cas de séquelles cardiaques importantes ou de poste à risques.

Le courrier de sortie (lettre de liaison) doit faire mention des conclusions de l'équipe de réadaptation sur l'aptitude professionnelle. Un double de ce courrier doit être remis au patient pour transmission à son médecin du travail : en effet, sur le plan médico-légal, le cardiologue ne peut transmettre directement ce document au service de médecine du travail. Le patient est en droit de refuser que cette mention apparaisse sur ce courrier : dans cette éventualité, surtout en cas de poste à risques, l'avis du cardiologue et le refus du patient doivent figurer clairement dans le dossier médical.

Quels résultats ?

1. Les taux de reprise

Les décisions possibles après une consultation d'aptitude sont :

- la reprise possible au même poste (cas le plus fréquent) ;
- la reprise possible mais avec des aménagements temporaires (temps partiel thérapeutique) ou permanents ;
- le changement de poste ;
- la contre-indication à la reprise du travail.

L'étude que nous avons menée en 2012 sur 217 patients suivis 2 ans après réadaptation pour un syndrome coronarien aigu retrouvait un taux de reprise de travail de 78 % [6]. L'analyse multivariée des facteurs prédictifs de non-reprise retrouve un âge élevé, la persistance de signes fonctionnels (angor, dyspnée) et un test d'effort positif. À l'inverse, un statut socio-professionnel élevé et une ambiance de travail jugée détendue par le patient constituaient des facteurs de reprise. Ces résultats sont en concordance avec ceux de la littérature (*tableau I*).

2. Les délais de reprise

Une attention particulière doit être portée aux délais de reprise, qui sont par-

Auteur / Année	Nombre de points	% retour au travail / délai (mois)	Suivi (années)	Facteurs prédictifs positifs	Facteurs prédictifs négatifs
Bhattacharyya MR (GB) 2007 [2]	126	80,2 % (3,4)	1		● Arrhythmies ● Récidives ● Dépression
Isaaz K (F) 2010 [7]	200	76 % (4,5)	? > 0,5		● Âge avancé ● Travail manuel ● Célibat
Monpère C Rebotier N (F) 2012 [6]	143	78 % (4,1)	2	● Catégorie socio-professionnelle élevée ● Ambiance de travail détendue	● Âge avancé ● Dyspnée ● Test d'effort positif
Worcester MA (AUS) 2015 [3]	401	79,9 % (4)	1		● Pas d'intention du patient ● Comorbidités (autres que diabète) ● Perception négative de son état de santé
Salzwedel A (D) 2015 [5]	489	76,3 % (2,6)	2	Capacités maximales d'effort élevées	● Pente VE/VCO₂ élevée ● Demande énergétique forte du poste de travail

Tableau I : Taux et délais moyens de reprise du travail : facteurs prédictifs.

POINTS FORTS

- L'aptitude professionnelle résulte d'un travail collaboratif médical.
- Les déterminants en sont les paramètres cliniques et fonctionnels du patient, la nature du poste de travail, mais aussi et surtout le "vécu" professionnel du patient.
- Le taux de reprise moyen est de 80 %, la réadaptation cardiaque permettant d'optimiser le retour au travail, notamment en cas de séquelles importantes.

peuvent être majeures : une attention toute particulière devra être portée sur la durée de l'arrêt de travail, souvent trop longue, et sur le repérage des patients à risque de non-reprise. Le rôle des centres de réadaptation cardiaque est à cet égard fondamental en permettant l'optimisation des possibilités de reprise dans ces populations vulnérables.

BIBLIOGRAPHIE

1. HOUPPE JP. "Comment mettre en œuvre la prise en charge psycho sociale". Cœur et Travail, éditions Frison Roche (2^e édition), 2013.
2. BHATTACHARYYA MR, PERKINS-PORRAS L, WHITEHEAD DL *et al.* Psychological and clinical predictors of return to work after acute coronary syndrome. *Eur Heart J*, 2007;28:160-165.
3. WORCESTER MU, ELLIOTT PC, TURNER A *et al.* Resumption of work after acute coronary syndrome or coronary artery bypass graft surgery. *Heart Lung Circ*, 2014;23:444-453.
4. MARK DB, LAM LC, LEE KL *et al.* Identification of patients with coronary disease at high risk for loss of employment. A prospective validation study. *Circulation*, 1992;86:1485-1489.
5. SALZWEDEL A, REIBIS R, WEGSCHEIDER K *et al.* Cardiopulmonary exercise testing is predictive of return to work in cardiac patients after multicomponent rehabilitation. *Clin Res Cardiol*, 2016;105:257-267.
6. REBOTIER N. Facteurs influençant la réinsertion socio-professionnelle après syndrome coronarien aigu : résultats à deux ans d'une population après réadaptation cardiaque. Thèse présentée et soutenue publiquement le 1^{er} Octobre 2012 (Faculté de Tours).
7. ISAAZ K, COUDROT M, SABRY MH *et al.* Return to work after acute ST-segment elevation myocardial infarction in the modern era of reperfusion by direct percutaneous coronary intervention. *Arch Cardiovasc Dis*, 2010;103:310-316.

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

Caractéristiques énergétiques du poste de travail	Durées d'arrêt de travail après événement cardiaque aigu (en jours)		
	Préconisations		
	Syndrome coronarien aigu (SCA)	Angioplastie programmée (sans SCA)	Pontages coronariens
Sédentaire	28	7	42
Léger	35	7	56
Modéré	42	14	70
Lourd	60	21	90

Tableau II : Durées moyennes conseillées d'arrêt de travail (d'après CPAM, HAS).

fois prolongés sans réelle justification médicale. Notre étude avait montré qu'un arrêt de travail dépassant 6 mois compromettait gravement les possibilités de reprise ultérieure. La visite de pré-reprise de médecine du travail, qui doit être préconisée chez tout patient après un accident cardiaque, permet de pallier ce risque en préparant les modalités du retour au travail, notamment en cas de nécessité d'aménagement de poste.

La Caisse Primaire d'Assurance Maladie a émis des préconisations sur les délais moyens d'arrêt de travail à observer après un événement cardiaque (**tableau II**). La situation des centres de réadaptation est paradoxale à cet égard car, si de nombreuses études concluent à l'optimisation des taux de reprise par la réadaptation, les délais sont en revanche allongés en raison essentielle-

ment des temps d'attente liés au manque de places dans les structures [3-7]. Ces délais font que nombre de patients actifs renoncent à la réadaptation de peur de perdre leur emploi, s'exposant ainsi à un risque accru de récurrence. De nouveaux modèles de réadaptation cardiaque devront être proposés pour permettre aux patients de travailler tout en suivant un programme de réadaptation : horaires adaptés, réadaptation "hybride" (phase courte ambulatoire puis réadaptation à domicile), télé-réadaptation...

Conclusion

La reprise du travail est le plus souvent possible après un accident cardiaque. Néanmoins, pour les 20 % de patients ne reprenant pas le travail, les conséquences sur le plan individuel ou social

I Astuces pour l'analyse critique d'article scientifique

Comprendre le choix du type d'analyse des résultats d'une étude randomisée

À partir des mêmes données brutes d'une étude clinique randomisée, il est possible de "raconter une dizaine d'histoires différentes" en fonction de la façon d'analyser ces données. Ainsi, afin de garantir une certaine constance et robustesse dans la façon de présenter ces résultats, des recommandations internationales ont été émises. Parmi elles, le choix du type d'analyse des résultats est un élément capital à étudier car souvent pris à défaut dans certaines situations.



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

Principe du type d'analyse des résultats en général

Avant que l'étude ne commence, les auteurs doivent décider *a priori* selon quelles règles ils devront analyser leurs résultats : on appelle cela le type d'analyse des résultats, propre à la mesure de chaque critère de jugement. Cela signifie que **chacun des critères de jugement d'une étude aura son propre type d'analyse des résultats**. On pourra ainsi avoir une étude avec un critère de jugement

principal de type mortalité, évalué selon une analyse en intention de traiter (ITT), et un critère de jugement secondaire de type tolérance, évalué selon une analyse en per-protocole.

Les deux paramètres qui permettent de définir ce qu'est un type d'analyse des résultats en pratique sont :

- **le choix des patients analysés** dans l'analyse du critère de jugement ;
- **le choix du bras dans lequel chaque patient sera analysé** dans l'analyse du critère de jugement (les auteurs doivent choisir *a priori* pour chaque patient s'il sera analysé dans son bras de randomisation ou dans son bras de traitement effectivement reçu).

Définition des trois grands types d'analyse des résultats

1. Analyse en intention de traiter (ITT)

Il s'agit d'un type d'analyse très codifié correspondant à l'analyse de **tous les patients randomisés, dans leur bras initial de randomisation**, avec analyse de **tous les perdus de vue** par une technique de gestion des données manquantes (hypothèse de biais maximum en général).

2. Analyse per-protocole

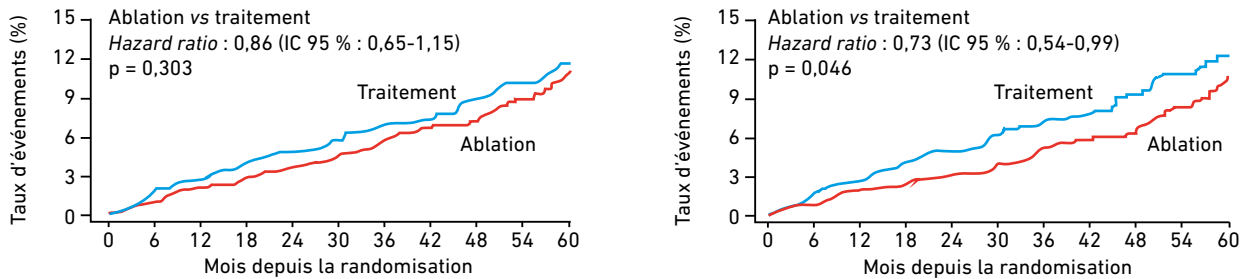
C'est l'analyse uniquement des patients qui ont suivi le protocole défini *a priori*.

3. Analyse en traitement reçu

Il s'agit de l'analyse de tous les patients randomisés, sauf des perdus de vue, dans leur bras de traitement effectivement reçu.

Intérêt en pratique de l'analyse en ITT

L'analyse en ITT est la méthode de **référence à utiliser pour évaluer le critère de jugement principal lié à l'efficacité du traitement pour une étude de supériorité**. En effet, cela permet d'éviter le biais d'attrition lié aux perdus de vue en les prenant tous en compte dans l'analyse. Enfin, cette façon de traiter les données correspond à **un reflet plus pragmatique de la vraie vie** car cela représente les erreurs de prescription, d'administration, de problèmes de tolérance ou d'observance des médicaments au quotidien. Il est donc capital de toujours être attentif au type d'analyse des résultats du critère de jugement (**encadré 1**).



Dans cette étude évaluant l'efficacité de l'ablation de FA comparée au traitement antiarythmique, le critère de jugement principal est évalué de deux façons :

- **courbe de gauche** : analyse en ITT (comme cela est recommandé) avec un résultat non statistiquement significatif ;
- **courbe de droite** : analyse per-protocole avec un résultat qui devient statistiquement significatif en éliminant les perdus de vue et écarts au protocole. Les auteurs utilisent ces données analysées en per-protocole pour discuter leurs résultats dans l'article. Cependant, ce type de résultat doit être étudié avec la plus grande précaution car le risque de biais d'attrition est non négligeable.

Encadré 1 : Exemple de différents types d'analyse des résultats pour un même critère de jugement (étude CABANA, *NEJM*, 2018).

Quand utiliser les analyses en per-protocole ou traitement reçu ?

Ces deux analyses ont l'intérêt d'offrir **une meilleure estimation de l'effet propre du traitement** (permettant de se concentrer sur les effets du traitement uniquement).

De ce fait, les deux situations indiquées pour l'utilisation de ces analyses sont :

- L'étude thérapeutique de **non-infériorité ou d'équivalence** (car renforce la non-infériorité/équivalence).
- L'évaluation de **la tolérance** dans les essais thérapeutiques.

POUR EN SAVOIR PLUS

- SCHULZ KF, ALTMAN DG, MOHER D.; the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *PLoS Med*, 2010;375:e1000251.
- MARROUCHE NF, BRACHMANN J, ANDRESEN D. *et al.* Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *New Engl J Med*, 2018;378:417-427.
- PEZEL T. Réussite à la lecture critique d'article scientifique. Paris, Estem-Vuibert, 2018 ; 4^e édition.

ILS COMPTENT
POUR MOI...

... JE COMPTE SUR LUI.

Cosimprel®

Fumarate de

1^{re} association fixe **BISOPROLOL** **PÉRINDOPRIL**

arginine



COSIMPREL® 5/5, 5/10, 10/5 et 10/10 sont indiqués en substitution dans le traitement de l'**hypertension artérielle** et/ou de la **maladie coronaire stable** (chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation), chez les patients adultes déjà contrôlés par périndopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies.

COSIMPREL® 5/5 et 10/5 sont indiqués en substitution dans le traitement de l'**insuffisance cardiaque chronique stable avec réduction de la fonction ventriculaire systolique gauche**, chez les patients adultes déjà contrôlés par périndopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies.

Dans l'hypertension artérielle, la mise en place de mesures hygiéno-diététiques est recommandée avant de débiter le traitement.

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

