

réalités

n° 367

CARDIOLOGIQUES

Billet du mois : santé connectée, médecin déconnecté ?

Dépistage du syndrome d'apnées du sommeil par le cardiologue

Hypertriglycéridémie chez un patient diabétique

Occlusion percutanée de l'auricule gauche : pour qui et comment ?

**Comment améliorer la contractilité myocardique
dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite ?**

Infarctus du sujet jeune

Quelles cardiopathies congénitales opérer et quand ?



COMITÉ D'HONNEUR

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

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J. Amar, Pr P. 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 R.J. Guillausseau,
Pr A. Hagège, Pr T. Hannedouche,
Pr O. Hanon, Pr L. Hittinger, Pr B. Lung,
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. Foul, Dr D. Himbert,
Pr Ph. Hoang The Dan, Pr P. Jourdain,
Dr J.M. Juillard, Dr D. Karila-Cohen,
Pr J.P. Laissy, Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart,
Dr D. Marcadet, Dr P.L. Massoué,
Pr J.L. Monin, Dr M.C. Morice, Pr A. Pathak,
Dr J.F. Paul, Dr D. Payen, Dr O. Paziand,
Dr F. Philippe, Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant,
Dr Ph. Ritter, Pr J. Roncalli, Dr C. Scheublé,
Dr L. Tafanelli, Dr B. Vaisse, Pr B. Verges

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Genest

DIRECTEUR DE LA RÉDACTION

Dr F. Diévert

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

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

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, M. Anglade

PUBLICITÉ

D. Chargy
C. Poussin (assistante)

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

IMPRIMERIE

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

Sommaire

Décembre 2021

n° 367



BILLET DU MOIS

- 3 Santé connectée, médecin déconnecté ? Chroniques automnales**
F. Diévert

CAS CLINIQUES EN LIPOLOGIE

- 9 Hypertriglycéridémie chez un patient diabétique**
E. Bruckert

REVUES GÉNÉRALES

- 11 Comment améliorer la contractilité myocardique dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite ?**
M. Galinier, C. Delmas, P. Fournier, C. Biendel-Picquet, R. Itier, O. Lairez, J. Roncalli
- 19 Infarctus du sujet jeune: quel bilan étiologique spécifique ? Quel suivi ?**
M. Zeitouni, J.-P. Collet

- 25 Dépistage du syndrome d'apnées du sommeil par le cardiologue: de la théorie à la pratique**
M. Marazanof

- 31 Quelles cardiopathies congénitales opérer et quand ?**
D. Laux

- 39 Occlusion percutanée de l'auricule gauche: pour qui et comment ?**
P. Defaye

ASTUCES POUR L'ANALYSE CRITIQUE D'ARTICLE SCIENTIFIQUE

- 45 Comprendre le principe des "modèles de risque compétitif": nouveau gold standard dans les études pronostiques ?**
T. Pezel

Un bulletin d'abonnement est en page 8.
Image de couverture:
©santoelia/shutterstock.com

Billet du mois

Santé connectée, médecin déconnecté ? Chroniques automnales

“La numérisation des êtres humains fera de l’expression ‘le médecin sait tout’ une parodie.”

~ Eric Topol



F. DIÉVART
ELSAN clinique Villette, DUNKERQUE.

Hasard ou pas, à peine écrite, la prédiction terminant le billet paru dans le numéro précédent de *Réalités Cardiológicas* s’est trouvée réalisée. En effet, les résultats – ou plutôt la méthode – de l’étude STEP, présentés lors des sessions scientifiques de la Société européenne de cardiologie (ESC) en septembre 2021, laissaient envisager qu’il pourrait être possible de traiter l’hypertension artérielle (HTA) sans avoir recours au médecin (*fig. 1*). Or, à peine cette perspective envisagée, que s’est-il passé, en novembre 2021, lors des sessions scientifiques de l’American Heart Association (AHA) ? Une étude a été présentée, dans laquelle 10 000 patients ont été inclus et qui démontre qu’il est possible de traiter l’hypertension artérielle et l’hypercholestérolémie... sans recours à la présence d’un médecin. Du moins à ce qu’affirment ses auteurs.

Ce billet, plutôt que de proposer l’analyse d’une telle évolution, sera écrit sous forme de chroniques, celles d’événements reflétant le monde qui change, celui de l’immixtion du numérique dans la relation médecin-patient.

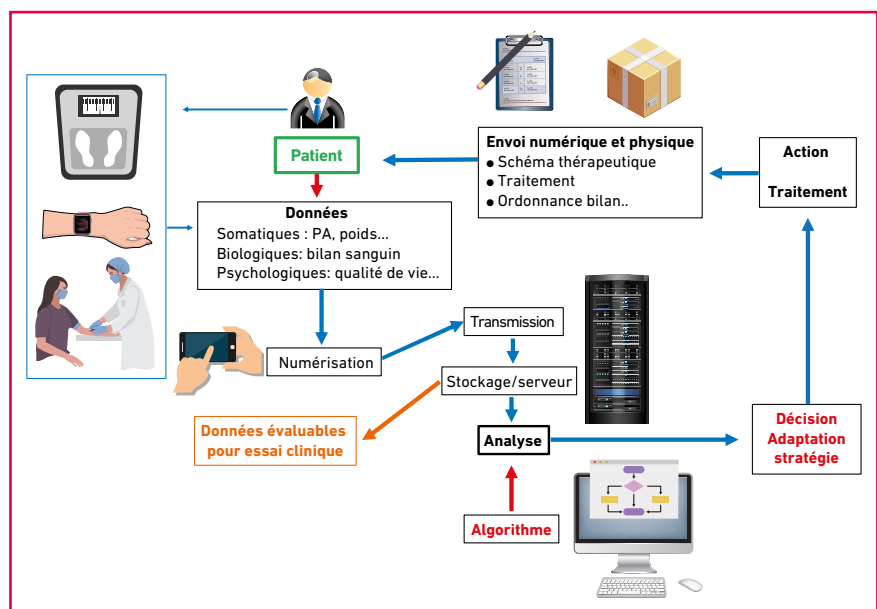


Fig. 1.

Billet du mois

La médecine avec les médecins : une réunion médicale post-pandémie... ou presque

La pandémie de COVID-19, débutée en décembre 2019 en Chine, a fait que les réunions physiques médicales, locales, régionales, nationales ou internationales, ont disparu pendant presque 18 mois, ne laissant place qu'à une multitude de réunions virtuelles. Et ce n'est pas si simple à vivre, même si cela délivre du temps de transport.

Ainsi, à titre indicatif, j'ai pu, par la bonne grâce d'un ami (merci Marc) et par l'issue favorable d'un vote, intégrer il y a 2 ans le bureau d'une filiale d'une société savante européenne. Mais dans le cours de ce qui aurait dû être un moment intéressant voire passionnant, avec des échanges riches et constructifs, toutes les réunions n'ont été que virtuelles et je suis relativement démotivé : je n'ai toujours pas rencontré physiquement un des membres de ce bureau. Autrement dit, je ne les connais toujours pas, vous savez, à travers ce qui fait qu'à la pause-café ou lors du repas, les propos font qu'on partage avec les autres.

Pendant ces temps numérisés, la vie professionnelle et physique des médecins a continué et plusieurs jeunes médecins se sont installés sans avoir la possibilité de faire la connaissance de leurs confrères, ce que permettaient les réunions physiques, tout comme le permettaient les réunions effectuées en présentiel et ayant pour objectif d'établir des tours de garde.

Aussi, lorsque l'on m'a proposé d'animer une réunion médicale locale à l'automne 2021, j'ai souhaité que le sponsor de cette réunion puisse tout à la fois inviter des médecins installés depuis moins de 5 ans et des médecins installés depuis plus longtemps. Et, le soir venu, avant de commencer ma présentation, j'ai souhaité que chacun se présente – nom, lieu et date d'installation – et j'ai souhaité que les générations se mélangent autour des tables.

Cela a permis quelques constatations, probablement superficielles mais concordantes avec diverses données disponibles. La première, même si ce mode de réunion a un biais, est qu'il y a une répartition de l'âge moyen des médecins avec deux courbes de Gauss séparées par un espace : celle de ceux dont la moyenne d'âge est supérieure à 50 ans et celle de ceux dont la moyenne est proche de 35 ans, avec donc un creux entre les deux. La deuxième est que les jeunes installés, tout au moins ceux présents, gardent foi dans la médecine pluridisciplinaire, la médecine de contact avec le patient, certains ayant fait d'emblée le choix de la médecine générale lors du concours classant de fin d'études. Mais ils sont déjà débordés par la demande et ont organisé leur mode d'activité en conséquence afin de se ménager des plages horaires personnelles ou des journées familiales. La troisième est que les médecins plus anciens, du moins ceux présents, exercent toujours avec un certain plaisir leur art, dans un rapport humain développé au fil du temps avec leurs patients. Ainsi, un médecin indiqua avoir posé sa plaque en 1974. Il exerce encore mais à son rythme et toujours avec le plaisir de voir des patients qu'il suit depuis plus de 40 ans, même s'ils sont en Ehpad, juste parfois pour leur dire bonjour et pour montrer que le lien est toujours là, ce qui réchauffe le cœur tant du médecin que, il en est certain, de ces patients : *“depuis le temps que je les connais, ce n'est plus de la médecine...”*

La médecine sans les médecins

Donc, pour revenir à l'introduction, l'AHA a été l'occasion de la présentation des résultats d'une étude faite sans médecin. Et il ne s'agit pas d'une étude anecdotique. Non, elle est coordonnée par un des plus grands hôpitaux universitaires au monde, le Brigham and Women's Hospital de la Harvard Medical School de Boston, États-Unis, et elle a inclus 10 000 patients. Pour bien faire valoir son originalité, elle a été dénommée par

ses concepteurs “Transformation numérique des soins”. Tout un programme.

>>> Quel en est le principe ?

Des patients recrutés sur des bases numériques de données de santé sont invités à être pris en charge pour le contrôle de leurs paramètres lipidiques ou tensionnels uniquement par voie numérique, après avoir reçu les conseils et informations utiles par un personnel dédié mais non médecin.

Pour le contrôle de la pression artérielle, les patients mesurent eux-mêmes leurs chiffres tensionnels avec un appareil d'automesure connecté, les mesures sont envoyées à un serveur qui, à partir d'un algorithme, détermine la stratégie de traitement. Pour le contrôle lipidique, le patient reçoit des ordonnances pour effectuer des bilans sanguins dont les résultats sont transmis à un serveur qui, de même, à partir d'un algorithme, détermine la conduite à tenir.

Pour les traitements, il y a trois possibilités. Il peut y avoir un envoi d'ordonnance et le patient peut aller chercher le traitement en pharmacie, le traitement peut être envoyé au patient ou un pharmacien peut débiter et titrer le traitement tel qu'il a été déterminé par l'algorithme.

>>> Quels sont les résultats ?

Au terme du suivi (dont on comprend qu'il semble être en moyenne de 3 mois) et par rapport aux valeurs initiales, pour la pression artérielle, les chiffres avaient significativement diminué de 10/6 mmHg, valeurs atteignant 12/7 mmHg chez les patients observants et, pour le LDL, la diminution a aussi été significative et a atteint 0,45 g/L et même 0,70 g/L chez les observants.

>>> Quelle a été la stratégie de promotion de cette étude par ses concepteurs ?

Mot à mot, les auteurs ont dit : *“Malheureusement, en 2021, le sous-*

traitement de l'HTA et de l'hypercholestérolémie demeure un défi clinique. Approximativement 30 à 50 % des patients ne reçoivent pas le traitement le mieux adapté, alors que la plupart des traitements sont disponibles sous forme de génériques. L'évolution vers des soins à distance a le potentiel de révolutionner les soins, mais soulève des interrogations sur l'intensité de la fracture numérique qui pourrait aggraver les inégalités de santé. Nous avons donc développé un programme de prise en charge à distance pouvant relever ces défis."

>>> Les auteurs ont-ils réussi ?

En fait, contrairement à ce que laisse envisager le résultat présenté, on ne le sait pas. Le résultat affiché est celui d'une cohorte sans groupe contrôle traitée conventionnellement et on ne sait donc pas si le résultat présenté est inférieur, équivalent ou meilleur qu'une prise en charge conventionnelle. Tout au plus pourrait-on dire que "la méthode est faisable". Enfin, les auteurs précisent que cette étude réduit le problème de la fracture numérique car les résultats obtenus ont été homogènes que les patients soient blancs, noirs, hispaniques, ne parlent pas anglais ou soient d'une autre ethnie – selon la terminologie nord-américaine. Est-ce si vrai ? Réponse au paragraphe suivant.

>>> Et le facteur humain ?

En d'autres termes, la révolution promue et annoncée a-t-elle eu lieu ? On peut en douter en analysant les données disponibles concernant cette étude encore non publiée. D'après les sources disponibles, la base de données de l'étude a été fermée le 1^{er} octobre 2021 et le système de repérage des patients, d'après leurs données électroniques de santé, avait permis d'identifier 28 000 candidats potentiels à l'inclusion, parmi lesquels 20 000 étaient éligibles après analyse des dossiers. Parmi ceux-ci, 18 000 ont pu être contactés et 11 000 ont pu être inclus. Parmi ces derniers, 10 % n'ont participé

qu'à la première phase, la phase éducative, mais n'ont pas donné suite. Sur les 9 500 engagés dans le processus de suivi à distance, 40 % ont été réellement observants de toutes les étapes assignées. Parmi les autres patients, 37 % de ceux entrés dans le programme lipides et 41 % de ceux entrés dans le programme HTA n'ont suivi que partiellement les étapes demandées ou sont devenus injoignables ou ont demandé à arrêter le programme ou ont été adressés à un médecin pour la suite de leur prise en charge. On notera qu'il y a 20 % des patients dont le statut n'est donc pas précisé.

Finalement, après 3 mois, seuls 23 % des patients du programme lipides et 15 % de ceux du programme HTA sont restés sous le traitement actif qui leur avait été assigné. Doit-on considérer cela comme l'avenir de la santé connectée ? Doit-on considérer que la fracture numérique a été réduite si, éventuellement, n'ont été prises en charge que les personnes connectées ?

La médecine presque sans médecin joignable

Si le nombre de médecins qui s'est installé dans ma région n'a pas été négligeable lors des 5 dernières années, il n'a pas compensé le nombre de médecins partis en retraite ou partis pour d'autres raisons dans le même temps. Ainsi, un médecin qui consultait encore "normalement" le 14 septembre est devenu injoignable le 15, il a littéralement disparu du jour au lendemain car il refusait de se faire vacciner contre le SARS-CoV-2. Il a disparu sans avoir préalablement prévenu ses patients, le pharmacien ou le maire du village dont il était le seul praticien.

Aussi, un de mes patients se trouvant brutalement sans généraliste me demanda quelques semaines plus tard de l'aider à trouver un médecin avec deux exigences, que celui-ci exerce dans un village proche de celui où il résidait et qu'il soit plutôt jeune afin d'avoir une relative garantie de ne pas avoir à en

chercher un nouveau dans les années à venir. Dans sa recherche et jusqu'ici, il n'avait eu que des fins de non-recevoir par les médecins contactés.

Certains n'étaient absolument pas joignables par téléphone et il n'avait pas pu s'inscrire sur leurs plateformes de rendez-vous en ligne car n'étant pas un patient des médecins chez lesquels il avait fait une tentative d'inscription. Il n'avait pas été pris en consultation lorsqu'il s'était installé dans des salles d'attente car n'ayant pas rendez-vous et n'étant pas suivi par le médecin. Il s'était vu répondre, lorsqu'il avait pu joindre un médecin, "ah, vous habitez tel village, je ne pourrai par vous prendre, je ne prends pas de patients situés dans un rayon de plus de 5 kilomètres" ou "désolé, je ne prends plus de nouveaux patients", etc.

J'ai donc pris le téléphone, repéré un médecin qui me paraissait, d'après les échanges épistolaires que nous avions, correspondre au profil recherché par le patient et, après toutes les sonneries usuelles d'attente, j'ai enfin pu joindre une secrétaire, faisant de toute évidence partie d'un secrétariat en ligne et à distance :

"C'est pourquoi ?

– Je suis le Dr Diévert et je souhaiterais que le Dr X puisse prendre Mr Y comme patient.

– Désolé, il ne prend pas de nouveau patient.

– Bon, mais puis-je lui parler, j'arriverai peut-être à le convaincre, ce patient a besoin d'un suivi régulier.

– Désolé, il ne veut pas être dérangé lorsqu'il consulte.

– Alors peut-il me rappeler lorsqu'il sera disponible, voici mon numéro de portable...

– Oui, nous allons lui transmettre le message."

Il n'y eu jamais de rappel. Et ainsi de suite pour divers autres médecins jusqu'à ce que, finalement, j'appelle sur son portable un médecin de mes amis, âgé de 55 ans, demeurant assez loin du domicile du patient mais acceptant de le suivre.

Billet du mois

La recherche clinique sans les médecins

Toujours à l'AHA, les résultats d'une autre étude conduite sans recours à un médecin ont été présentés : l'étude CHIEF-HF.

>>> Quel en est le principe ?

Des patients ayant une insuffisance cardiaque, quelle que soit leur fraction d'éjection, sont randomisés pour avoir soit un placebo, soit une gliflozine et pour répondre régulièrement à un questionnaire de qualité de vie sur une application de téléphone mobile. Les données sont transmises à un serveur qui en fait l'analyse et les résultats sont disponibles instantanément à 3 mois de suivi pour tous les patients. Les patients sont recrutés par Internet, remplissent un formulaire en ligne, signent leur accord d'inclusion en ligne et reçoivent le traitement auquel ils sont alloués par voie postale ainsi qu'une montre connectée permettant de recueillir diverses données de santé. Ils ne sont en contact à aucun moment avec un médecin investigateur.

>>> Quels sont les résultats ?

Le traitement évalué, la canagliflozine, améliore significativement la qualité de vie à 3 mois par rapport au placebo, avec moins d'événements cliniques et une bonne tolérance.

>>> Quelle a été la stratégie de promotion de cette étude par ses concepteurs ?

Opportuniste ? La justification de l'étude a été présentée concomitamment à l'affichage d'une diapositive représentant le SARS-CoV-2, l'orateur indiquant "l'épidémie, un défi pour la recherche clinique" puis de conclure "cette étude fournit un nouveau modèle pour conduire des essais thérapeutiques contrôlés, permettant un enrôlement et un recueil des données plus rapides. Elle répond à plusieurs des demandes de l'Institut de médecine pour améliorer la qualité des essais cliniques

et a pu être conduite pendant le confinement dû à la pandémie".

>>> Les auteurs ont-ils réussi ?

Oui, ils ont bien conduit une étude sans recours au médecin. Tout au plus indiquent-ils que, pour des "raisons administratives" (l'orateur indiquant que ce fut à la demande du sponsor qui avait modifié ses priorités), il n'y a eu que 400 patients inclus en place des 1 900 prévus. Il n'a pas été précisé si les analyses statistiques et les critères évalués ont été modifiés pour tenir compte de ce manque de puissance.

>>> Et le facteur humain ?

Il n'est pas connu. Mais on peut retenir que :

- l'étude a pu se dérouler pendant le confinement, période pendant laquelle les patients étaient davantage disponibles ;

- ne pouvaient participer que les patients ayant un téléphone mobile multifonction (dénommé smartphone par les Anglais) ;

- l'étude n'a duré que 3 mois ;

- l'étude a été possible parce que les données analysées n'étaient pas des données somatiques mais des données psychologiques collectables par questionnaires.

Si l'être humain est un être sociable, quelle serait la faisabilité d'une étude plus longue pendant laquelle le patient ne voit pas le médecin concernant le traitement à l'étude ? Quelle serait la réaction des médecins qui suivent physiquement et régulièrement le patient ?

Le patient qui se croit médecin

Et le patient ? Peut-il remplacer le médecin ou s'en passer grâce au numérique ? Certains le pensent probablement, tel l'auteur d'une chronique écrite sur le site du journal *Le Nouvel Économiste* et intitulée "Technologies prêtes à porter. Les 'wearables', vers une nouvelle relation

patient-médecin" avec comme incipit : "Comment les bagues et montres intelligentes promettent de redonner de l'autonomie au patient face à son médecin."

L'article est en français, même si l'auteur ne semble pas le maîtriser parfaitement puisqu'il ne peut se passer d'utiliser des anglicismes telle par exemple l'expression "wearable" en place de portable. Donc, cet auteur a essayé diverses bagues connectées permettant de relever diverses données de santé et en rapporte la fiabilité et l'utilité. Peu importe le choix qu'il fait sur un modèle plutôt qu'un autre, tout est subjectif à ce niveau, ce qui est intéressant ce sont des phrases comme celles-ci :

>>> "J'ai été intrigué par l'avenir des 'wearables' au début de la pandémie, lorsqu'un chercheur m'a dit que la relation patient-médecin allait connaître l'équivalent médical de la Réforme protestante" : chacun ses références.

>>> "Monitoring complet de santé en toute autonomie" : si, si, il a bien écrit "complet".

>>> "J'ai trouvé que (nom de marque A) était la plus précise, grâce à un ajustement stable et à sa proximité avec les artères. Elle suit le sommeil, les séances d'entraînement et la fréquence cardiaque tout au long de la journée, et peut même déterminer que vous êtes malade avant l'apparition des symptômes" : un abus de visionnage ou de lecture de *Minority Report* ?

>>> "Le (nom de marque B) présente des caractéristiques similaires, mais il a eu du mal à interpréter mes habitudes de sommeil idiosyncrasiques dues au fait que je suis un oiseau de nuit et que j'ai un enfant en bas âge. Il y a trois jours, (nom de marque A) a déterminé avec précision que j'avais dormi six heures et huit minutes, mais (nom de marque B) a estimé que j'avais dormi 90 minutes et fait une "sieste" de deux heures et demie. (Nom de marque B) est un meilleur trac-

ATHÉROSCLÉROSE AVÉRÉE ET DIABÈTE DE TYPE 2



Agir tôt, protéger longtemps

Allier enjeux cardiovasculaires
et contrôle métabolique




novo nordisk®

Billet du mois

ker pour les activités intenses, cependant. Il affiche ma fréquence cardiaque en temps réel via l'application iPhone et vous pouvez le porter 24 heures sur 24, car il se recharge sans fil au poignet." Tout cela m'a rappelé une pique d'un humoriste américain : "Wow, une application qui donne la météo en permanence et en direct. Dans le temps aussi on avait cela, ça s'appelait la fenêtre."

>>> "Au lieu des trois 'anneaux d'activité' d'Apple pour les calories brûlées, l'exercice physique et la durée de la station debout, il donne aux utilisateurs un score d'intelligence d'activité personnelle' dérivé d'un algorithme, basé sur un flux continu de données sur la fréquence cardiaque, l'activité et le mode de vie, dont la moyenne est calculée sur une base mobile de sept jours. La

moyenne glissante est essentielle" : bon, si c'est un score d'intelligence d'activité personnelle, on ne peut pas lutter... contre le marketing.

Monde numérique et monde réel : le facteur humain

Enfin, ne jetons pas la pierre aux outils technologiques et au monde numérique. Ainsi, ce nouveau monde m'a permis de rire entre deux consultations lorsque j'ai consulté (tiens, le mot est le même) un message reçu sur WhatsApp par un ami (merci Pascal) et que je vous livre intégralement : "Bonjour, comme je n'ai pas Facebook, j'essaie de me faire des amis en dehors du vrai Facebook mais en appliquant les mêmes principes : tous les jours, je descends dans la rue et j'ex-

plique aux passants ce que j'ai mangé, comment je me sens, ce que j'ai fait la veille, ce que je suis en train de faire, ce que je vais faire demain. Je leur donne des photos de ma femme, du chien, de mes enfants, de moi en train de laver ma voiture, de ma femme en train de coudre. J'écoute aussi leurs conversations et leur dis 'j'aime'. Et ça marche, il y a déjà 4 personnes qui me suivent : 2 policiers, 1 psychiatre et 1 psychologue."

Bonne année 2022.

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

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 :



Cas cliniques en lipidologie

Hypertriglycéridémie chez un patient diabétique



E. BRUCKERT

Service d'Endocrinologie-métabolisme et Prévention des maladies cardiovasculaires, Hôpital Pitié-Salpêtrière (APHP) et Institut hospitalo-universitaire cardiométabolique, PARIS.

Observation

Un patient de 58 ans présente une dyslipidémie mixte en prévention primaire. Il a par ailleurs une hypertension artérielle traitée et contrôlée sous inhibiteur de l'enzyme de conversion (moyenne en automesure : 132/88 mmHg).

Il a un diabète découvert 6 ans auparavant traité par metformine (1 000 mg 2 fois par jour). Il n'y a pas eu de retard diagnostique pour le diabète car le patient est régulièrement suivi depuis plus de 10 ans. Son hémoglobine glyquée est à 6,7 % et proche de cette valeur depuis la mise sous traitement après le diagnostic.

Le patient ne fume pas et n'a pas de microangiopathie (pas d'anomalie au fond d'œil et microalbuminurie < 20 mg/24 h). Son indice de masse corporelle est de 28,1 kg/m² avec une obésité abdominale sous diététique qu'il estime maximale. La clairance de la créatinine est à 67 mL/min.

Il a une stéatohépatite avec transaminases à environ 1,5 la valeur normale sans argument pour une fibrose (Fibroscan et FibroMax F1.A1).

Bilan lipidique

Au bilan lipidique réalisé sous traitement comprenant une statine à dose maximale, on retrouve :

- cholestérol total : 2,38 g/L ;
- HDL-c : 0,31 g/L ;
- triglycérides : 5,25 g/L ;
- LDL-c mesuré : 0,96 g/L.

Questions

>>> Question 1 : comment interpréter le bilan par rapport aux objectifs de LDL-cholestérol ?

>>> Question 2 : faut-il – et si oui comment – optimiser le traitement hypolipémiant ?

Commentaire et interprétation du bilan lipidique

>>> Le LDL-c est mesuré car le calcul n'est pas valide quand les triglycérides sont supérieurs à 4 g/L.

>>> Le patient est en prévention primaire et son risque cardiovasculaire est élevé [1]. Le calcul SCORE n'est pas possible puisque le patient est diabétique et traité pour l'hypertension artérielle. Le risque élevé est donc lié au diabète avec un autre facteur de risque (HTA). Toutefois, ce cas illustre la complexité

d'une bonne évaluation de ce risque. Le patient a, certes, un diabète mais celui-ci est récent (moins de 10 ans), sans retard diagnostique et bien équilibré. Ce sont 3 critères qui, dans les recommandations américaines, diminuent le risque moyen associé au diabète. Il a par ailleurs 3 des 13 facteurs indiqués dans les recommandations européennes associés à un surrisque : fonction rénale non normale, obésité abdominale et stéatohépatite (liste des facteurs dans le **tableau I**). Ces 3 facteurs ont probablement un certain niveau de redondance et il n'est pas sûr qu'ils s'additionnent ! Pour compléter l'évaluation, il faut rechercher chez ce patient des signes d'apnée du sommeil.

- Pauvreté
- Facteurs psychosociaux (ex. : stress chronique)
- Maladie psychiatrique majeure (ex. : dépression)
- Infection par le virus du sida
- Maladie inflammatoire chronique (ex. : polyarthrite rhumatoïde)
- Apnée du sommeil
- Obésité abdominale
- ATCD familial précoce cardiovasculaire
- Sédentarité
- Hypertrophie du ventricule gauche
- Fibrillation auriculaire
- Insuffisance rénale
- Stéatohépatite

Tableau I : Les 13 situations fréquentes associées à un surrisque selon les recommandations ESC/EAS de 2019.

Cas cliniques en lipidologie

>>> Le patient a une bonne réponse thérapeutique sous statine et peut être considéré à l'objectif pour le LDL-c (moins de 1,00 g/L dans ce contexte de haut risque).

>>> Il garde une hypertriglycéridémie sévère malgré le traitement et la diététique. Il y a trois possibilités d'action théoriques : ne rien faire de plus, associer des fortes doses d'acide eicosapentaénoïque, ou EPA (mais la seule étude positive est en prévention secondaire [2] et le traitement n'est pas disponible en France) ou associer un fibraté (sauf le gemfibrozil qui est contre-indiqué en association à une statine).

De nouvelles questions se posent

Question 1 : quels sont les arguments pour et contre la mise en route d'une bithérapie associant un fibraté ?

Question 2 : que disent les recommandations ?

Arguments pour et contre la bithérapie

Une revue d'experts a essayé récemment de discuter l'intérêt ou pas d'associer un fibraté [3]. En effet, les recommandations indiquent simplement que l'association à un fibraté est une possibilité [1].

>>> **Arguments en faveur de la bithérapie :**

– la sévérité de l'hypertriglycéridémie (définition si > 5 g/L) et surtout l'association à une hypoHDLémie ;

– les données récentes incluant les études de randomisation mendélienne démontrant le rôle athérogène des triglycérides ;

– la diététique qui semble suivie (le cas ne mentionne toutefois pas si le patient fait de l'activité physique, or ce point est essentiel) ;

– le diabète avec le risque potentiel de microangiopathie (les fibrates ont un effet préventif mineur) ;

– le haut risque (les bithérapies ne sont habituellement pas proposées dans les situations de risque non élevé).

>>> **Argument en défaveur de la bithérapie :**

L'absence d'étude d'intervention ayant démontré de façon convaincante le bénéfice (seules les analyses en sous-groupe avec hypertriglycéridémie montrent une diminution du risque d'accident cardiovasculaire avec un fibraté seul ou associé à une statine) est en défaveur de la bithérapie.

Dans cette situation on ne peut pas être formel dans son choix. L'avis du patient est typiquement utile (observance, inquiétude sur le nombre de médicaments, etc.). Enfin, un essai avec analyse de l'efficacité et de la tolérance peut permettre de décider de maintenir ou pas la bithérapie. L'efficacité des fibrates est très variable d'un patient à l'autre.

Conclusion

Les recommandations sont assez claires sur les objectifs de LDL-c mais laissent souvent le clinicien dans la difficulté quant à l'intérêt d'une bithérapie chez

un patient en hypertriglycéridémie. La décision ici serait plutôt d'associer un fibraté avec surveillance de l'efficacité et de la tolérance. Le fibraté gemfibrozil est contre-indiqué en association aux statines (interaction pharmacocinétique). Une étude est actuellement en cours avec un nouveau fibraté. Elle est pour la première fois conduite chez des patients hypertriglycéridémiques.

La stratégie pourra être différente quand le médicament utilisé dans l'étude REDUCE-IT sera disponible (EPA).

BIBLIOGRAPHIE

1. MACH F, BAIGENT C, CATAPANO AL *et al.*; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*, 2020;41:111-188.
2. BHATT DL, STEG PG, MILLER M *et al.*; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*, 2019;380:11-22.
3. AVERNA M, BANACH M, BRUCKERT E *et al.* Practical guidance for combination lipid-modifying therapy in high- and very-high-risk patients. A Statement from a European Atherosclerosis Society Task Force. *Atherosclerosis*, 2021;325:99-109.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : consulting/présentation pour Amgen, Genfit, MSD, Sanofi-Regeneron, Danone, Aegerion, Ionis pharmaceuticals, Amarin, Akcea, Servier, Mylan, Silence Therapeutic et Novartis.

Revue générale

Comment améliorer la contractilité myocardique dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite ?

RÉSUMÉ : La défaillance de la performance contractile étant le *primum movens* de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFER), l'amélioration de la contractilité myocardique constituerait une réponse thérapeutique idéale.

Les inotropes positifs sont une classe thérapeutique hétérogène et peuvent être séparés en trois classes. Les calcitropes agissent en augmentant la teneur calcique intramyocytaire, mécanisme d'action qui est à l'origine de leurs effets délétères. Les myotropes agissent en favorisant l'interaction des protéines contractiles de manière indépendante des flux de Ca^{++} . Les mitotropes augmentent l'énergie à disposition des cardiomyocytes.

En cas de carence martiale, le fer injectable, qui est un composant de la chaîne respiratoire mitochondriale, possède un effet inotrope positif.



**M. GALINIER^{1,2,3}, C. DELMAS^{1,3},
P. FOURNIER¹, C. BIENDEL-PICQUET¹,
R. ITIER¹, O. LAIREZ^{1,3,4}, J. RONCALLI^{1,3}**

¹ Fédération des services de cardiologie,
CHU Toulouse-Rangueil, TOULOUSE.

² UMR UGA INSERM U1055 Laboratoire de
bioénergétique fondamentale et appliquée (LBFA),
"Obésité et insuffisance cardiaque : approches
moléculaires et cliniques", GIÈRES.

³ Université Paul Sabatier-Toulouse III ;
Faculté de médecine, TOULOUSE.

⁴ Service de médecine nucléaire,
CHU Toulouse-Rangueil, TOULOUSE.

La défaillance de la performance contractile du myocarde est le *primum movens* de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFER). Elle aboutit à une augmentation des pressions de remplissage et des volumes téléstistoliques et télédiastoliques, appelée remodelage ventriculaire gauche, puis à une diminution du débit cardiaque. Au plan physiopathologique, l'amélioration de la contractilité myocardique constituerait la réponse thérapeutique idéale à l'ICFER.

Pendant, les inotropes positifs constituent une classe thérapeutique très hétérogène et les essais cliniques qui leur ont été consacrés ont donné des résultats divergents et souvent décevants avec une surmortalité par rapport au placebo. Ainsi, en 2021, le seul inotrope positif commercialisé par voie orale reste la digoxine, découverte en 1785, et la recherche d'un inotrope positif efficace et bien toléré s'appa-

rente à la quête du Graal du traitement de l'ICFER.

Trois classes thérapeutiques d'agents inotropes positifs peuvent être distinguées :

- les calcitropes, qui agissent en augmentant la teneur calcique intramyocytaire ;
- les myotropes, qui favorisent l'interaction des protéines contractiles ;
- les mitotropes, qui augmentent l'énergie à disposition des cardiomyocytes (*fig. 1*) [1].

Cette nouvelle classification pharmacologique pourrait posséder des conséquences cliniques, l'utilisation des calcitropes (en dehors peut-être de la digoxine) se caractérisant par un risque accru de décès au cours des essais cliniques, à la différence des mitotropes et des myotropes dont nous possédons maintenant un premier représentant, l'omécantiv mécarbil, un activateur de la myosine actif par voie orale (*tableau I*).

Revue générale

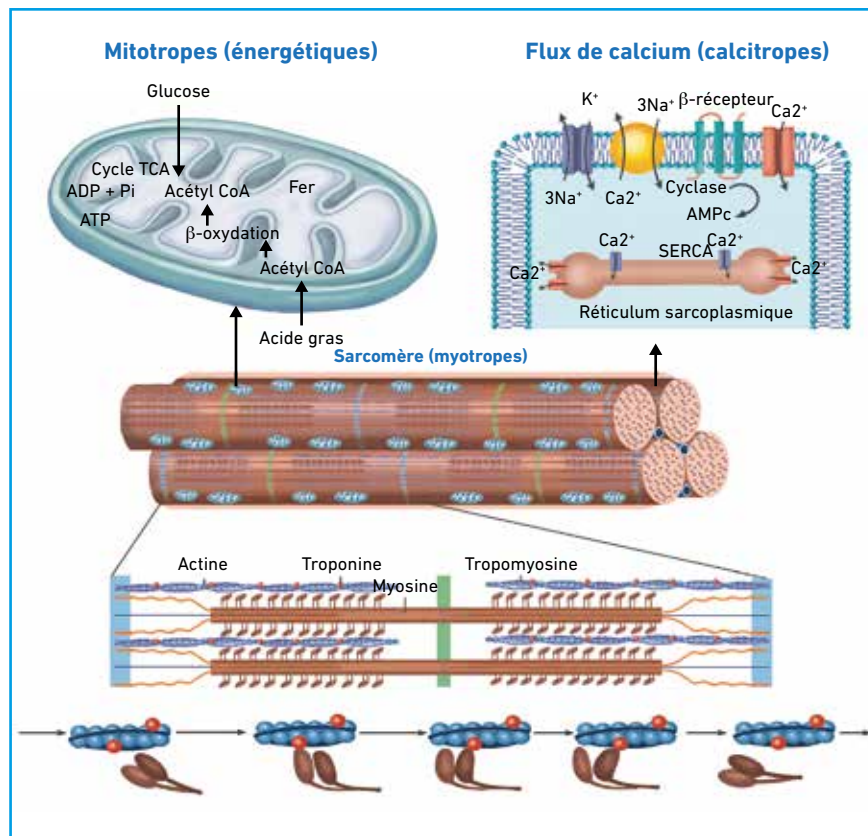


Fig. 1 : Les différentes classes d'inotropes positifs : mécanismes d'action [1].

Les calcitropes cardiaques

Ce sont les plus anciens inotropes positifs dont nous disposons et la classe la plus développée. Si leur point d'action final est commun, l'augmentation de la teneur calcique intramyocardique, qui augmente la génération de pression systolique ventriculaire gauche par unité de temps (dP/dt) et les performances hémodynamiques, majorant la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), leurs mécanismes pharmacologiques initiaux sont variables, permettant de les séparer en plusieurs sous-classes :

● **Les inotropes inhibant la sodium-potassium-adénosine triphosphatase (ATPase) membranaire** : il s'agit des digitaliques, les plus anciens inotropes connus, et de l'istaroxime. L'accumulation de sodium intramyocytaire sous-membranaire active l'échangeur sodium-calcium et entraîne une augmentation de la concentration calcique des cardiomyocytes. Les digitaliques possèdent, en sus de leur action inotrope majorant la dP/dt, une action chronotrope et dromotrope négative

Pharmacological agent	Mechanism	dP/dt	Hemodynamic Effects	Patient Outcomes
Cardiac calcitropes				
Dobutamine	Catecholamine: β -adrenergic receptor $\rightarrow$ cAMP $\rightarrow$ $\uparrow$ Ca^{2+}	$\uparrow$	$\uparrow$ Cardiac output	$\uparrow$ Mortality
Dopamine	Catecholamine: β -adrenergic receptor $\rightarrow$ cAMP $\rightarrow$ $\uparrow$ Ca^{2+}	$\uparrow$	$\uparrow$ Cardiac output	$\uparrow$ Mortality
Epinephrine	Catecholamine: β -adrenergic receptor $\rightarrow$ cAMP $\rightarrow$ $\uparrow$ Ca^{2+}	$\uparrow$	$\uparrow$ Cardiac output	$\uparrow$ Mortality
Milrinone	Phosphodiesterase-3 inhibitor: cAMP $\rightarrow$ $\uparrow$ Ca^{2+}	$\uparrow$	$\uparrow$ Cardiac output	$\uparrow$ Mortality
Levosimendan	Phosphodiesterase-3 inhibitor (and calcium sensitizer): $\downarrow$ Troponin and tropomyosin inhibition; cAMP $\rightarrow$ $\uparrow$ Ca^{2+}	$\uparrow$	$\uparrow$ Cardiac output	? $\uparrow$ Mortality
Cardiac glycosides	Na^+ - K^+ ATPase inhibitor: $\downarrow$ NCX Ca^{2+} extrusion $\rightarrow$ $\uparrow$ Ca^{2+}	$\uparrow$	$\leftrightarrow$ Cardiac output	? $\leftrightarrow$ Mortality $\downarrow$ Hospitalizations
Istaroxime	Na^+ - K^+ ATPase Inhibitor & SERCA2a Activator: $\downarrow$ Ca^{2+} extrusion $\rightarrow$ $\uparrow$ Ca^{2+} , $\uparrow$ SERCA2a $\rightarrow$ $\uparrow$ Ca^{2+} in SR	$\uparrow$	$\uparrow$ Cardiac output	?
Cardiac myotopes				
Omecamtiv mecarbil	Direct myosin activator $\uparrow$ Myosin participation in systole	$\leftrightarrow$	$\uparrow$ Cardiac output	$\leftrightarrow$ Mortality $\downarrow$ Hospitalizations
Cardiac mitotropes				
Perhexiline	Carnitine palmitoyl transferase inhibitor: $\downarrow$ Mitochondrial fatty acids $\rightarrow$ $\uparrow$ Glucose metabolism	$\leftrightarrow$	$\uparrow$ Cardiac output	?
Trimetazidine	Thiolase I inhibitor: $\downarrow$ Fatty acid oxidation $\rightarrow$ $\uparrow$ Glucose metabolism	$\uparrow$	$\uparrow$ Cardiac Output	?
Elamipretide	Cardiolipin stabilizer	?	?	-
Fer IV	$\uparrow$ Adenosine triphosphate synthesis	?	$\uparrow$ Cardiac Output	$\leftrightarrow$ Mortality $\downarrow$ Hospitalizations

$\uparrow$ = increase; $\downarrow$ = decrease; $\leftrightarrow$ = no change; ? = unknown or possible; ATPase = adenosine triphosphatase; Ca^{2+} = calcium ion; cAMP = cyclic adenosine monophosphate; K = potassium; Na = sodium; NCX = sodium ion/calcium ion exchanger; SERCA2a = sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase; SR = sarcoplasmic reticulum.

Tableau I: Les différentes classes d'inotropes positifs : caractéristiques [1].



Entresto®

sacubitril/valsartan

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

Pour vos patients insuffisants cardiaques éligibles

Agir au bon moment,
c'est essentiel.

Conformément à la place dans la stratégie thérapeutique, Entresto® peut être proposé aux patients avec insuffisance cardiaque de classe II ou III selon la classification de la NYHA # avec une FEVG[‡] ≤ 35 %, qui restent symptomatiques malgré un traitement par IEC[†] ou sartan et nécessitent une modification de traitement⁽²⁾.

Entresto® est indiqué chez les patients adultes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite⁽¹⁾.

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur www.signalement-sante.gouv.fr

Conditions de prescription et de délivrance : Liste I.

Remb. sec. soc. à 65 % et agréé Collect dans l'indication « Chez les patients avec insuffisance cardiaque de classe II ou III selon la classification de la NYHA # avec une FEVG[‡] ≤ 35 %, qui restent symptomatiques malgré un traitement par IEC[†] ou sartan et nécessitent une modification de traitement ».



NOVARTIS | Reimagining Medicine

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



1. Résumé des Caractéristiques du Produit Entresto®. 2. Avis de la Commission de la Transparence Entresto® 2017.

NYHA : New York Heart Association. ‡ FEVG : Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche. † IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion.

Revue générale

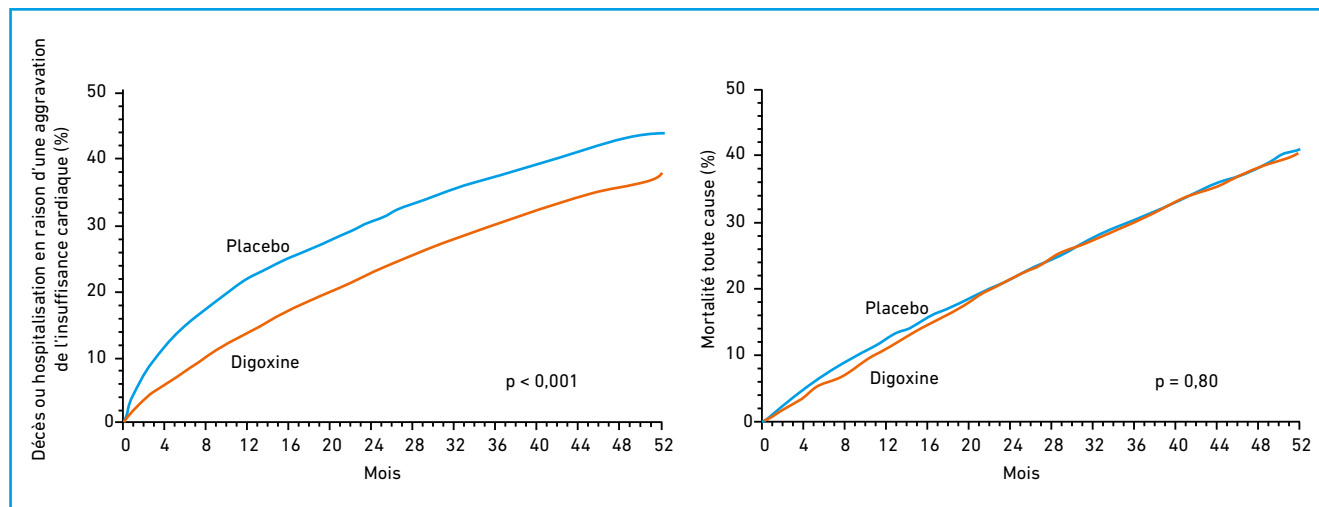


Fig. 2 : Étude DIG : effets de la digoxine sur la morbi-mortalité au cours de l'ICFcr en rythme sinusal [2].

mise à profit pour ralentir la fréquence ventriculaire en cas d'arythmies atriales, c'est donc chez les patients présentant une ICFcr en rythme sinusal que leur effet inotrope peut être le mieux apprécié. L'étude DIG réalisée chez ces patients a retrouvé sous digoxine une diminution des hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque avec un effet neutre sur la mortalité (fig. 2) [2].

Cependant, une majoration du risque de décès par trouble du rythme a été rapportée dans le sous-groupe de patients porteurs d'une cardiopathie ischémique. Depuis lors, plusieurs registres et études observationnelles, ainsi que des analyses secondaires d'essais cliniques réalisés pour tester d'autres traitements, ont rapporté, le plus souvent chez des patients en fibrillation atriale, une augmentation du risque de décès sous digitaliques. Cette suspicion, associée à l'émergence d'autres thérapeutiques ciblant la fréquence cardiaque (comme les bêtabloquants) ont conduit à une diminution drastique de la prescription des digitaliques comme traitement de l'ICFcr, alors que leur utilisation raisonnée à des posologies adaptées à la fonction rénale et à leur taux plasmatique reste efficace, notamment au cours des cardiomyopathies dilatées non ischémiques.

● **Les inotropes augmentant l'AMP cyclique intramyocardique :** deux voies thérapeutiques peuvent conduire à une majoration de l'AMP cyclique, dont l'action sur la protéine kinase A va aboutir, en activant en aval la cascade calcique, à l'action inotrope, l'activation de sa production ou l'inhibition de sa dégradation (fig. 3).

>>> **Les catécholamines** naturelles ou de synthèse, comme la dobutamine, en stimulant les bêtarécepteurs myocardiques

actifs, via une protéine G, l'adénylate cyclase qui va transformer l'ATP en AMP cyclique. Dans l'ICFcr chronique, par voie orale, les essais thérapeutiques réalisés avec les différents bêta-agonistes ont retrouvé constamment une augmentation du risque de décès par rapport au placebo. Dans l'ICFcr décompensée, les études réalisées avec la dobutamine administrée par voie veineuse ont également objectivé cette augmentation de la mortalité, confirmée par leur méta-analyse [3].

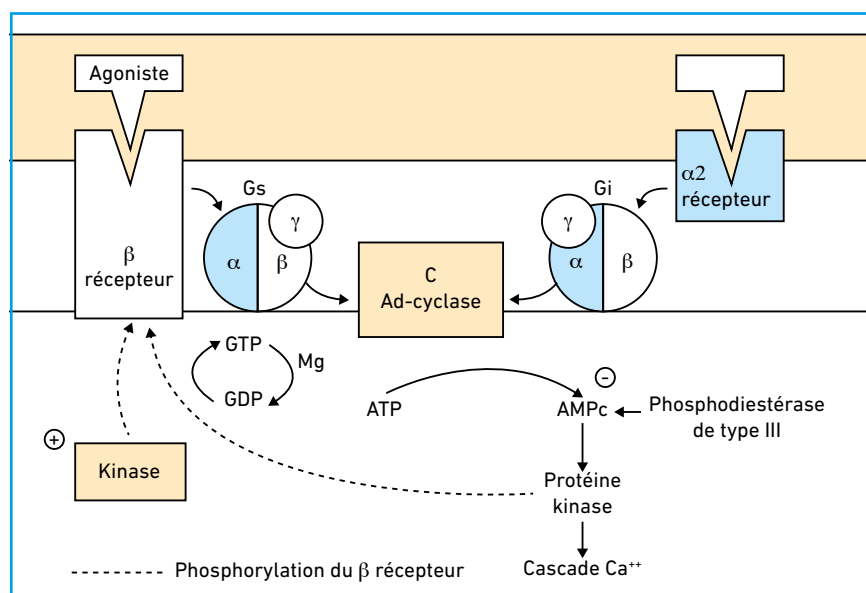


Fig. 3 : Inotropes positifs augmentant le taux d'AMPc myocardique. Catécholamines et autres sympathomimétiques. Inhibiteurs de la phosphodiestérase de type III.

>>> Les inhibiteurs de la phosphodiesterase 3, qui inhibent la dégradation de l'AMP cyclique, possèdent des actions inotropes positives mais également vasodilatatrices. Comme pour les bêta-stimulants, tous les essais réalisés, que ce soit par voie orale dans l'ICFcr chronique ou par voie intraveineuse dans l'ICFcr décompensée, se sont soldés par une augmentation du risque de mortalité.

C'est l'augmentation de la concentration calcique intramyocytaire, associée à une majoration de la consommation en oxygène, qui est à l'origine de leurs effets délétères, arythmogènes, tant à l'étage atrial que ventriculaire, à court terme et pro-apoptotique à moyen terme, rendant compte de leur impact défavorable sur la survie à long terme. Ainsi, l'utilisation des inotropes positifs augmentant les taux d'AMP cyclique doit être réservée au traitement des chocs cardiogéniques ou en pont à la transplantation ou à l'assistance ainsi qu'aux soins palliatifs. L'action vasodilatatrice des inhibiteurs des phosphodiesterases les rendent d'emploi difficile dans ces situations critiques et c'est le plus souvent la dobutamine qui est utilisée.

● **Le lévosimendan** : il s'agit à la fois d'un calcitrope et d'un myotrope, qui agit en augmentant la sensibilité des éléments contractiles des cardiomyocytes au calcium (**fig. 4**). Mais cette action de sensibilisateur calcique est associée à une inhibition de la phosphodiesterase 3 et à une activation du canal potassique à l'origine d'un effet vasodilatateur. Dans l'ICFcr décompensée, il a été comparé à la dobutamine au cours de l'étude SURVIVE, faisant jeu égal sur la mortalité (**fig. 5**) [4]. Son indication essentielle est le sevrage de la dobutamine. Cependant, plusieurs essais ont testé son action en cure discontinue par voie intraveineuse au cours de l'ICFcr avancée avec des résultats divergents mais avec une bonne tolérance et une diminution du NT-proBNP et des hospitalisations pour décompensation au cours de l'étude LION-HEART [5].

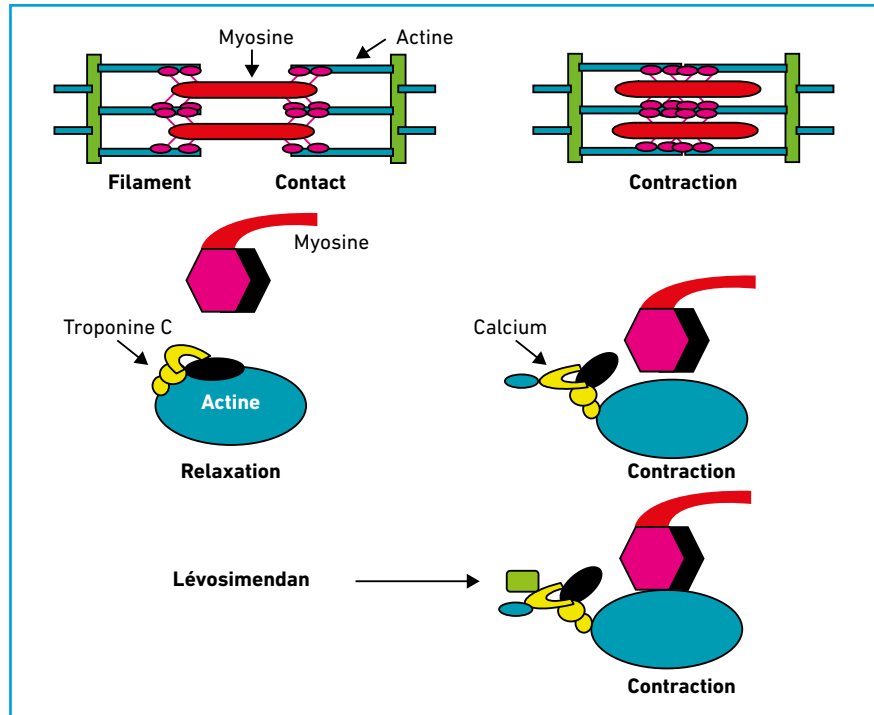


Fig. 4 : Mécanismes d'action du lévosimendan.

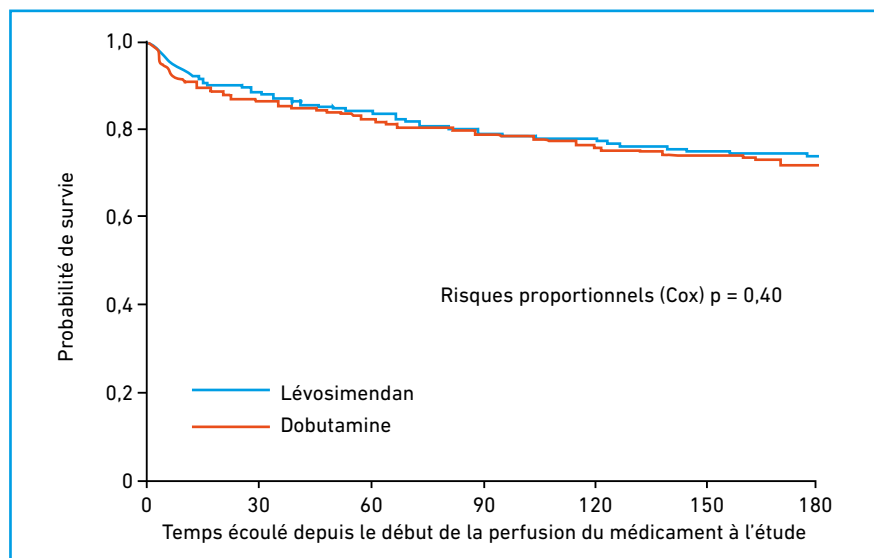


Fig. 5 : Étude SURVIVE : effet du lévosimendan versus dobutamine dans l'ICFcr décompensée [4].

■ Les myotropes cardiaques

Leur action inotrope cible les protéines contractiles, myosines ou actines, les protéines régulatrices de la contraction ou d'autres structures du sarcomère, de

manière indépendante des flux de calcium. Le seul représentant de cette classe thérapeutique, l'omécamtiv mécarbail, active directement la myosine cardiaque, augmentant le nombre de ponts myosine-actine, prolongeant la contraction

Revue générale

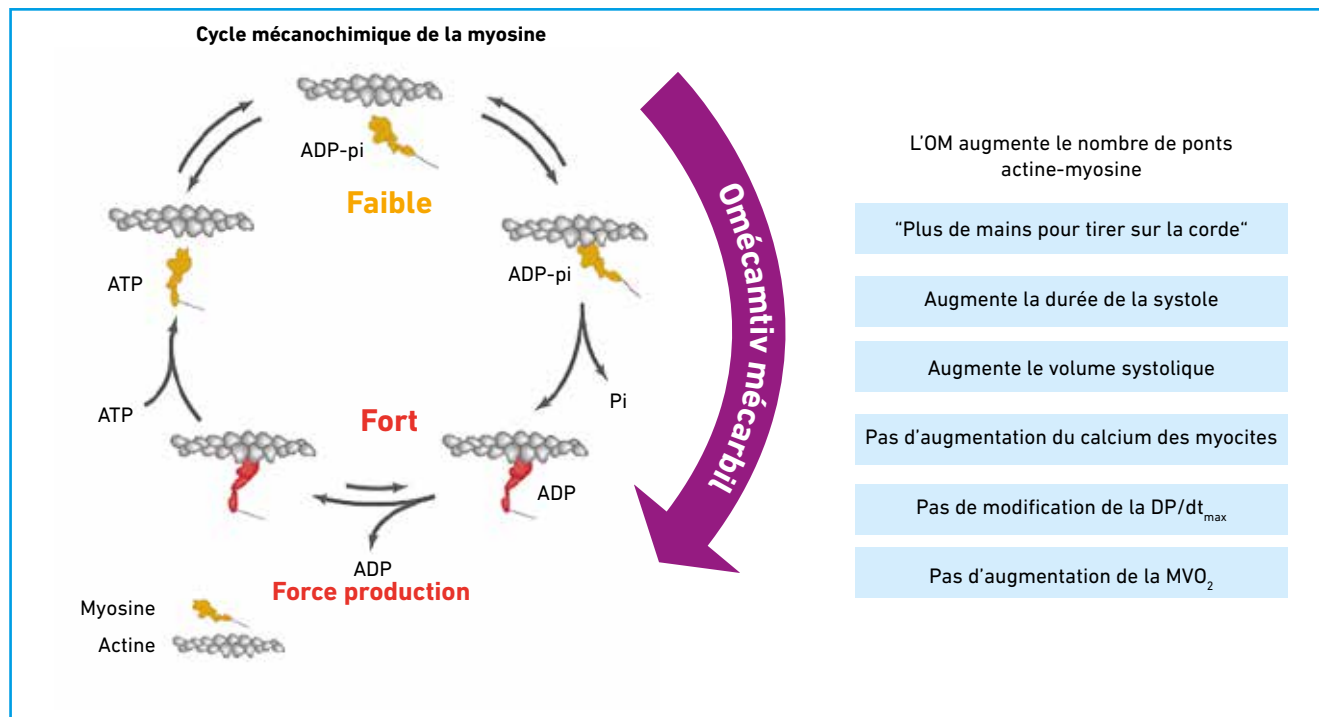


Fig. 6 : Myotropes cardiaques. Inotropes activant sélectivement la myosine cardiaque : omécantiv mécarbail (OM) [6].

myocardique et majorant ainsi le volume d'éjection systolique, sans augmentation de la teneur calcique intramyocytaire ni majoration de la consommation myocardique en oxygène (fig. 6) [6].

Administré par voie intraveineuse, il entraîne ainsi de manière dose-dépendante une augmentation du temps d'éjection systolique et une diminution du volume télésystolique ventriculaire gauche, sans modification de la DP/dt_{max} . La myosine devient ainsi une cible privilégiée des traitements des pathologies cardiaques puisque, outre son activation par l'omécantiv mécarbail au cours de l'ICFER, son inhibition sélective par le mavacamten, qui diminue la contractilité cardiaque, pourrait être utile pour traiter les cardiomyopathies hypertrophiques obstructives en diminuant le gradient intraventriculaire gauche [7].

L'omécantiv mécarbail a d'abord été testé au cours de l'insuffisance cardiaque aiguë par voie intraveineuse dans l'essai

ATOMIC-AHF [8] à 3 doses croissantes par rapport au placebo. Pour l'ensemble des patients l'étude est neutre, l'omécantiv mécarbail ne modifiant pas de manière significative le critère primaire. En revanche, la dyspnée, appréciée par l'échelle de Likert, est améliorée par la plus forte posologie d'omécantiv mécarbail. Cliniquement, le produit est bien toléré, sans effet arythmogène auriculaire ou ventriculaire. Son utilisation est cependant associée à une élévation très modérée, non dose-dépendante, des concentrations de troponine plasmatique qui a été rapportée à la diminution du temps diastolique donc de la perfusion myocardique.

Par voie orale, l'omécantiv mécarbail a fait l'objet de deux études :

>>> L'essai COSMIC est une étude de dose réalisée chez 448 patients avec ICFER chronique. Si individuellement les effets des différentes posologies échelonnées de 25 à 50 mg 2 fois par jour ne diffèrent pas du placebo, globa-

lement l'omécantiv mécarbail augmente significativement le temps et le volume d'éjection systolique ainsi que la fraction d'éjection ventriculaire gauche, et diminue les volumes télésystoliques et télédiastoliques ventriculaires gauches, ainsi que le taux moyen de NT-proBNP et la fréquence cardiaque [9].

>>> L'essai GALACTIC-HF est une étude de morbi-mortalité ayant inclus 8 256 patients symptomatiques avec ICFER chronique sévère, puisque devant avoir nécessité une hospitalisation ou un passage aux urgences pour décompensation cardiaque dans l'année précédente ou être en cours d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque aiguë, avec une fraction d'éjection $\leq 35\%$ et un taux de NT-proBNP ≥ 400 pg/mL en rythme sinusal ou $\geq 1 200$ pg/mL en cas d'arythmie atriale. Une pression artérielle basse, si la pression artérielle systolique était ≥ 85 mmHg, et une insuffisance rénale, si le débit de filtration glomérulaire estimé restait ≥ 20 mL/min/1,73 m², autorisaient l'inclusion [10].

POINTS FORTS

- L'amélioration de la contractilité myocardique constituerait le traitement idéal de l'ICfEr.
- Trois classes thérapeutiques d'inotropes positifs existent.
- Les calcitropes agissent en augmentant la teneur calcique intramyocytaire, mécanisme d'action qui est à l'origine de leurs effets délétères.
- Les catécholamines et les inhibiteurs de la phosphodiesterase 3, qui augmentent l'AMP cyclique intramyocardique, majorent par voie orale et intraveineuse le risque de décès.
- La digoxine, au cours de l'essai DIG réalisé chez des patients en rythme sinusal, diminue les hospitalisations pour insuffisance cardiaque avec un effet neutre sur la mortalité.
- Les myotropes agissent en favorisant l'interaction des protéines contractiles de manière indépendante des flux de calcium.
- L'omécantiv mécarbیل, activateur de la myosine cardiaque, actif par voie orale, a diminué de manière significative mais modérée (8 %) les décès cardiovasculaires et les événements liés à l'insuffisance cardiaque sans impact sur la mortalité dans l'essai GALACTIC-HF.
- Les mitotropes augmentent l'énergie à disposition des cardiomyocytes, c'est le cas du fer injectable en cas de carence martiale.

L'omécantiv mécarbیل était administré à posologie progressive, allant de 25 à 50 mg 2 fois par jour, adaptée à son taux plasmatique, ce qui permet d'éviter une élévation de la troponine significative. Après un suivi moyen de 21,8 mois, est

observée sous omécantiv mécarbیل une diminution significative de 8 % des décès cardiovasculaires et des événements liés à l'insuffisance cardiaque (hospitalisation ou passage aux urgences pour décompensation), le critère primaire de l'étude, sans

impact sur la mortalité (**fig. 7**) [11]. Cet effet est modeste mais l'analyse en sous-groupe révèle que les caractéristiques des patients tirant le plus de bénéfice de l'omécantiv mécarbیل sont : ceux avec une fraction d'éjection < 28 % qui correspondent à la médiane de distribution (p d'interaction = 0,003), et globalement les plus graves, patients en cours d'hospitalisation à l'inclusion, en stade III-IV de la NYHA, avec un NT-proBNP > 2 000 pg/mL.

Bien que l'interaction n'atteigne pas le seuil de significativité, l'omécantiv mécarbیل semble plus efficace chez les patients en rythme sinusal que chez ceux en fibrillation atriale. Par rapport au placebo, aucune variation significative de la pression artérielle, de la créatininémie ou de la kaliémie n'est observée. Alors que les taux de NT-proBNP diminuent significativement sous omécantiv mécarbیل, on observe comme attendu une très discrète élévation de la troponine, sans traduction clinique, les événements rythmiques ou ischémiques n'étant pas plus nombreux que sous placebo. Ainsi, avec les myotropes, on possède enfin un inotrope, certes d'efficacité modeste, mais bien toléré, n'augmentant pas le risque de décès.

■ Les mitotropes cardiaques

Plusieurs agents thérapeutiques majorant la production d'énergie par les mitochondries ont été essayés : inhibiteurs de la perhexiline, trimétazidine, coenzyme Q10, élamiprétide... S'ils sont en règle générale bien tolérés, leur efficacité n'a jamais été démontrée en dehors de l'apport de fer injectable en cas de carence martiale, le fer étant un cofacteur enzymatique et un composant des cytochromes de la chaîne respiratoire mitochondriale. En effet, les études par IRM ont révélé que les modifications de la concentration en fer myocardique, appréciée par le T2* et le T1 "mapping", sous l'effet du fer carboxymaltose étaient corrélées avec la majoration de la fraction d'éjection ventriculaire gauche

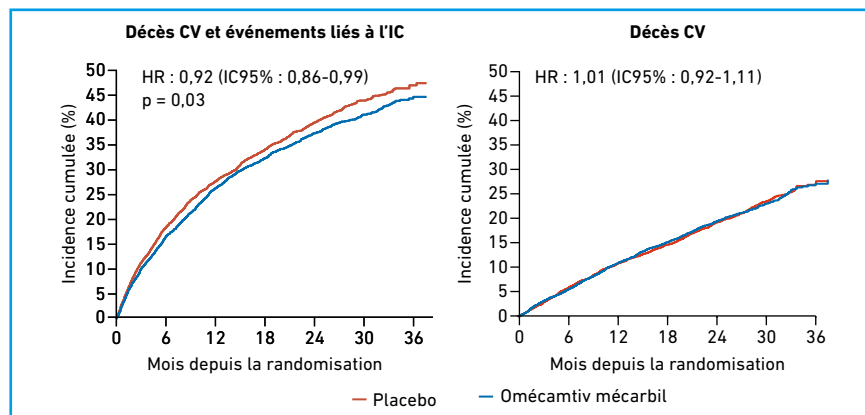


Fig. 7 : Étude GALACTIC-HF [11].

Revue générale

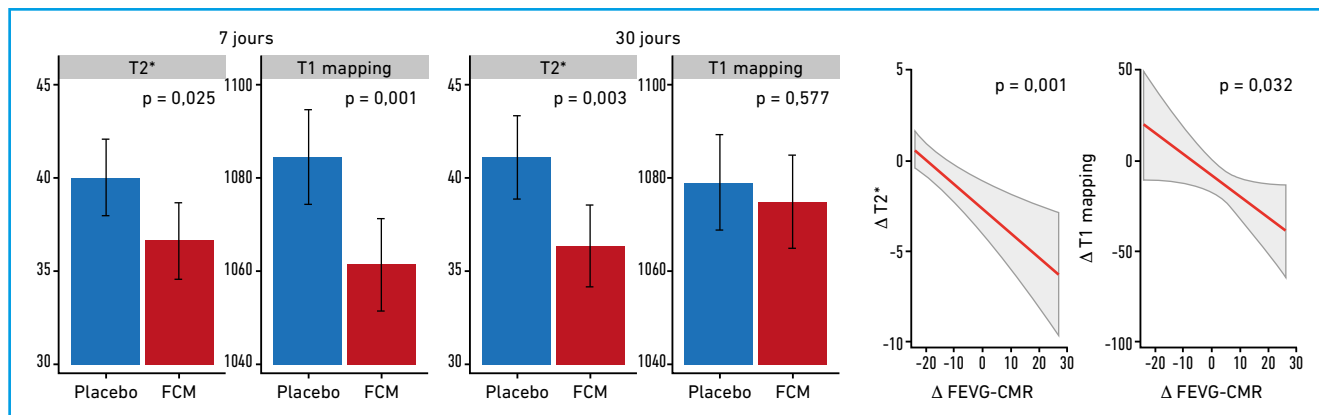


Fig. 8 : Essai Myocardial-IRON : effet de la correction IV de la carence martiale sur la teneur en fer myocardique et la fonction ventriculaire gauche [12]. Modifications T2* et T1 "mapping" et leurs relations avec la variation de la FEVG.

chez les patients avec ICFeR en carence martiale (**fig. 8**) [12]. Cet effet inotrope positif ventriculaire gauche mais également droit pourrait participer à l'amélioration des performances à l'effort et à la diminution du risque d'hospitalisation retrouvées sous fer carboxymaltose dans l'ICFeR chronique ou subaiguë [13].

Ainsi, nous possédons désormais différents agents thérapeutiques capables d'améliorer la contractilité myocardique au cours de l'ICFeR et bien tolérés. Chez tous les patients, que ce soit en phase chronique ou aiguë, la carence martiale doit être traquée et corrigée si nécessaire par le fer carboxymaltose. Chez les patients les plus sévères, demeurant symptomatiques malgré un traitement optimal comportant bloqueurs des systèmes rénine-angiotensine-aldostérone et sympathique, inhibiteurs de la dégradation des peptides natriurétiques et du cotransporteur sodium-glucose de type 2 et diurétiques de l'anse, deux classes d'inotropes peuvent être utilisées :

- chez les patients en rythme sinusal, l'omécamtiv mécarbil si la fraction d'éjection est < 28 % ;
- chez les patients en fibrillation atriale, la digoxine.

Dans les deux cas, leur posologie devra être adaptée à leur taux plasmatique, réduisant ainsi leurs effets secondaires potentiels. La bonne tolérance ten-

sionnelle de ces deux agents et pour l'omécamtiv mécarbil la possibilité d'utilisation en cas d'insuffisance rénale sévère rendent ces deux classes thérapeutiques particulièrement utiles chez ces patients à un stade avancé de leur maladie au sein de centres spécialisés.

BIBLIOGRAPHIE

1. PSOTKA MA, GOTTLIEB SS, FRANCIS GS *et al.* Cardiac calcitropes, myotropes and mitotropes: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*, 2019;73: 2345-2353.
2. 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.
3. THACKRAY S, EASTHAUGH J, FREEMANTLE N *et al.* The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure – a meta-regression analysis. *Eur J Heart Fail*, 2002;4:515-529.
4. MEBAZAA A, NIEMINEN MS, PACKER M *et al.* Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE randomized trial. *JAMA*, 2007;297:1883-1891.
5. OLIVA F, COMIN-COLET J, FEDELE F *et al.* Repetitive levosimendan treatment in the management of advanced heart failure. *Eur J Heart Fail (Suppl)*, 2018; 20:i11-i20.
6. MALIK FI, HARTMAN JJ, ELIAS KA *et al.* Cardiac myosin activation : a potential therapeutic approach for systolic heart failure. *Science*, 2011;331:1439-1443.
7. HO CY, MEALIFFE ME, BACH RG *et al.* Evaluation of mavacamten in symptomatic patients with nonobstructive

hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2020;75:2649-2660.

8. TEERLINK JR, FELKER GM, McMURRAY JJV *et al.* Acute treatment with omecamtiv mecarbil to increase contractility in acute heart failure: the ATOMIC-AHF study. *J Am Coll Cardiol*, 2016;67:1444-1455.
9. TEERLINK JR, FELKER GM, McMURRAY JJV *et al.* Chronic oral study of myosin activation to increase contractility in heart failure (COSMIC-HF): a phase 2, pharmacokinetic, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2020; 388(10062):2895-2903.
10. TEERLINK JR, DIAZ R, FELKER GM *et al.* Omecamtiv mecarbil in chronic heart failure with reduced ejection fraction: rationale and design of GALACTIC-HF. *JACC Heart Fail*, 2020;8:329-340.
11. TEERLINK JR, DIAZ R, FELKER GM *et al.* Cardiac myosin activation with omecamtiv mecarbil in systolic heart failure. *N Engl J Med*, 2021;384:105-116.
12. NÚÑEZ J, MIÑANA G, CARDELLS I *et al.* Noninvasive imaging estimation of myocardial iron repletion following administration of intravenous iron: the Myocardial-IRON Trial. *J Am Heart Assoc*, 2020;9:e014254.
13. PONIKOWSKI P, KIRWAN BA, ANKER SD *et al.* Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicenter, double-blind, randomized, controlled trial. *Lancet*, 2020;396:1895-1904.

M. Galinier a déclaré être l'investigateur principal France de l'essai GALACTIC-HF réalisé par AMGEN.

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

Revue générale

Infarctus du sujet jeune : quel bilan étiologique spécifique ? Quel suivi ?

RÉSUMÉ : La maladie coronaire prématurée est définie comme une maladie coronaire obstructive symptomatique avant l'âge de 45 ans selon les études françaises (registre AFIJI, du groupe ACTION) et avant 55 ans selon les définitions américaines. La proportion de jeunes patients atteints d'un infarctus augmente, en particulier celle des jeunes femmes dont le taux a doublé en 20 ans. C'est la seule catégorie pour laquelle la prévention cardiovasculaire contemporaine n'a pas fait reculer la mortalité. Il s'agit d'une pathologie chronique, agressive, avec une évolution rapide vers une atteinte multitrunculaire, un taux élevé de récurrences ischémiques et de mortalité prématurée.

Le bilan comprend l'évaluation des facteurs de risque habituels, la recherche d'une hypercholestérolémie hétérozygote familiale, la recherche d'une maladie inflammatoire chronique, un bilan de thrombophilie et la quantification de la sédentarité et des risques psychosociaux incluant la prise de drogues. La prévention secondaire cardiovasculaire doit impliquer l'arrêt du tabac, les inhibiteurs du PCSK9 pour avoir le meilleur pronostic chez ces patients dont l'espérance de vie théorique est supérieure à 20 ans.



M. ZEITOUNI, J.-P. COLLET
Sorbonne Université, ACTION Study Group,
Institut de Cardiologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière,
Inserm UMRS 1166 PARIS.

Infarctus du sujet jeune : une maladie, plusieurs définitions

Il n'y a actuellement pas de définition standardisée de la maladie coronaire prématurée. Dans le registre prospectif français AFIJI (*Appraisal of risk factors in young ischemic patients justifying aggressive intervention*) du groupe ACTION, la maladie coronaire prématurée est définie par une obstruction coronaire d'origine athéromateuse entraînant un angor d'effort ou par la survenue d'un syndrome coronarien aigu chez les adultes âgés de 45 ans ou moins [1]. Dans les analyses du registre ARIC (*Atherosclerosis risk in communities*) et du NCDR (*National cardiovascular data registry*), deux registres évaluant la santé cardiovasculaire de la population américaine, la maladie coronaire prématurée est définie comme la survenue d'un infarctus

du myocarde avant l'âge de 55 ans [2, 3]. En France, la moyenne d'âge de survenue d'un infarctus du myocarde est de 61 ans chez l'homme et 75 ans chez la femme, contre 65 ans et 72 ans aux États-Unis.

Une maladie coronaire prématurée, des profils différents selon les régions

Les quelques études descriptives sur le sujet indiquent que la maladie coronaire prématurée a des profils différents en fonction des régions du monde. En France, on retrouve une forte prévalence du tabagisme et un LDL-c moyen de 1,6 g/L, alors qu'aux États-Unis c'est le plus souvent un syndrome métabolique et des triglycérides élevés, contrastant avec un LDL-c médian de 1,20 g/L. Les disparités concernant les principaux

Revue générale

	Registre AFIJI	Registre NCDR
Femmes	13,30 %	27,50 %
IMC moyen kg/m ²	26,1	30
Tabac actif	77,30 %	52,00 %
LDL-c moyen (g/L)	1,69	1,2
HTA	20,30 %	23,80 %
Hérédité coronaire	40,80 %	39,80 %
Diabète	10,70 %	23,80 %

Tableau 1 : Disparités concernant les principaux facteurs de risque cardiovasculaire.

facteurs de risque cardiovasculaire sont illustrées dans le **tableau 1**.

Une incidence en augmentation permanente, avec une évolution agressive

Alors que les admissions pour infarctus du myocarde diminuent chez les patients plus âgés, elles stagnent, voire augmentent, chez les patients âgés de moins de 55 ans [4]. Le registre américain ARIC a bien mis en évidence cette tendance sur les 20 dernières années : la proportion des jeunes patients (35-54 ans) a augmenté dans le panel global des patients admis pour infarctus du myocarde, en particulier chez les jeunes femmes qui passent de 20 à 30 % (**fig. 1**).

De la même manière, alors que la mortalité cardiovasculaire globale diminue dans toutes les catégories de la population, il n'y a pas eu de recul de la mortalité chez les jeunes patients depuis 20 ans [4]. La maladie coronaire prématurée est une maladie chronique agressive. Dans le registre prospectif AFIJI évaluant 880 patients jusqu'à 20 ans après le diagnostic d'une coronaropathie précoce, le taux de récurrence d'événements ischémiques est de 5 pour 100 patients-années, avec une mortalité prématurée estimée de 10 % à 20 ans [1].

Il a aussi été constaté que plus de 10 % des patients avaient au moins 2 récurrences

d'événements ischémiques graves, comprenant le décès cardiovasculaire, un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral. L'étude angiographique a montré une évolution rapide vers une atteinte pluritronculaire, avec l'atteinte d'un néovaisseau chez 2 patients sur 3 (**fig. 2**), contre 1 patient sur 2 dans la population générale selon l'étude PROSPECT [5].

Ces données sur le caractère chronique et agressif de la maladie coronaire sont aussi illustrées dans le suivi à 10 ans de

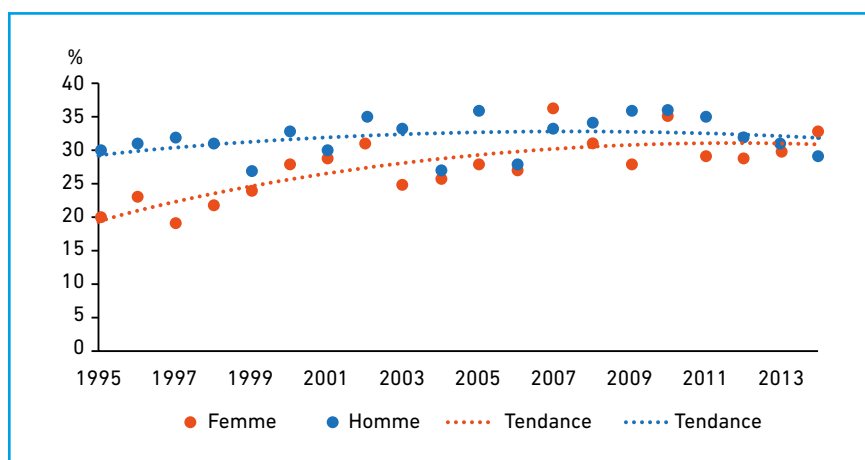


Fig. 1 : Pourcentage d'infarctus du myocarde attribuable aux patients âgés de 35 à 54 ans dans le registre ARIC (d'après [2]).

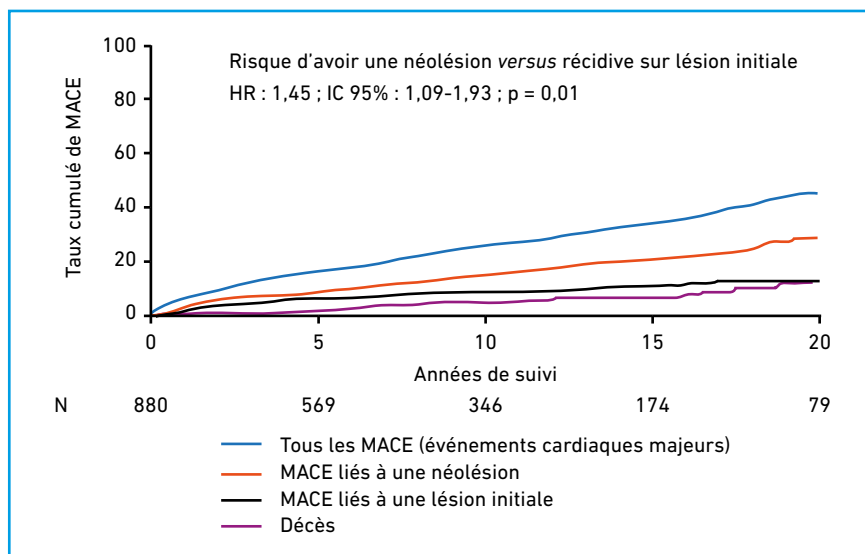


Fig. 2 : Localisation et fréquence des récurrences ischémiques coronaires au cours du temps (d'après [1]).

ILS COMPTENT POUR MOI...

... JE COMPTE SUR LUI.

Cosimp[®]prel

1^{re} association fixe*

Fumarate de

BISOPROLOL

PÉRINDOPRIL

arginine

1 prise par
jour



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.

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

Si un traitement pharmacologique doit être débuté, privilégier une monothérapie par diurétique thiazidique, inhibiteur calcique, bloqueur du système rénine angiotensine. Les bêtabloquants peuvent être utilisés comme antihypertenseurs mais ils semblent moins protecteurs que les autres classes thérapeutiques vis-à-vis du risque d'accident vasculaire cérébral. En cas de non contrôle après 1 mois, privilégier une bithérapie associant 2 produits parmi les 3 classes bloqueur du système rénine angiotensine, inhibiteur calcique, diurétique thiazidique, et en cas d'inefficacité, d'autres bithérapies peuvent être proposées. Si l'objectif tensionnel n'est toujours pas atteint, la trithérapie comportera idéalement l'association bloqueur du système rénine angiotensine, inhibiteur calcique, diurétique thiazidique, sauf indication préférentielle d'une autre classe thérapeutique, en cas de mauvaise tolérance et/ou de comorbidités, le choix préférentiel pour les patients coronariens étant les inhibiteurs de l'enzyme de conversion/ bêtabloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (sinon antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II)/bêtabloquants (ayant cette indication)/diurétiques thiazidiques pour les insuffisants cardiaques.

Liste I / Agréé collectivités. Remboursement Sécurité Sociale 65 %.



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

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



Revue générale

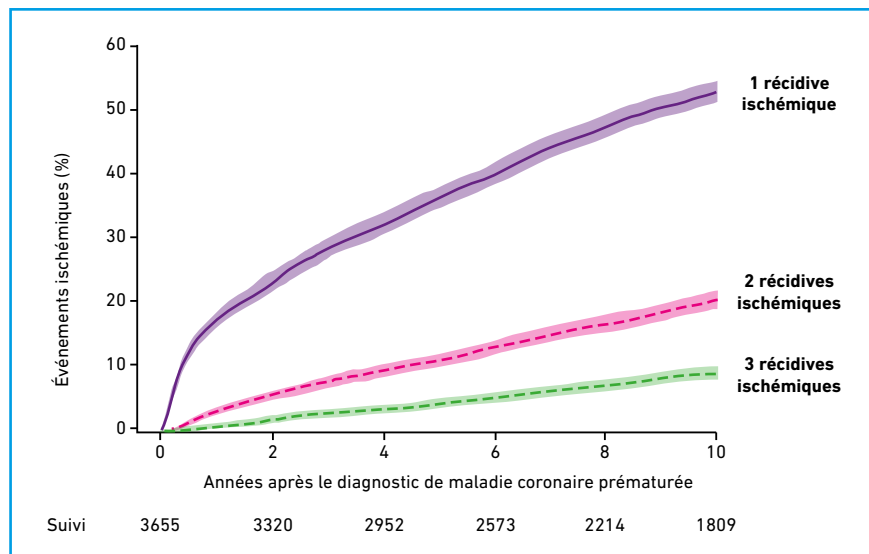


Fig. 3 : Récidives multiples après le diagnostic de maladie coronaire précoce (d'après [6]).

3 655 patients du registre NCDR chez lesquels une maladie coronaire précoce a été diagnostiquée avant l'âge de 50 ans. On retrouve chez ces patients une mortalité de 20 % à 10 ans, soit 1 patient sur 5. Parmi ces patients, plus de 50 % développaient une récurrence ischémique dans les 10 ans, 20 % 2 récurrences et 10 % au moins 3 récurrences (fig. 3) [6].

Des patients difficiles à dépister en prévention primaire

Alors que ces patients ont un profil cardiovasculaire à haut risque, ils ne sont

pas correctement identifiés et évalués par les recommandations internationales des sociétés savantes européennes et américaines [3, 7]. En évaluant les patients du registre d'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST de la cohorte prospective e-Paris de la Pitié-Salpêtrière, seuls 20 % auraient été considérés à haut risque cardiovasculaire et traités par une statine en prévention primaire selon la recommandation ESC en faveur d'une statine en prévention primaire, contre plus de 75 % chez les patients plus âgés [3]. De la même manière, les recommandations américaines AHA/ACC ne dépistent que 46 %

des patients de moins de 55 ans qui développeront une maladie coronaire, contre 85 % des patients âgés de plus de 55 ans.

Plusieurs facteurs expliquent cet échec des recommandations dans le dépistage des jeunes patients à haut risque de développer une maladie coronaire précoce : le SCORE de ESC et le 10-year ASCVD risk score sont très dépendants de l'âge et ils n'incluent pas des données plus spécifiques de jeunes coronariens telles que l'inflammation chronique, l'hérédité forte ou les syndromes métaboliques [8].

Le bilan étiologique à l'admission et après stabilisation de la maladie coronaire

Le bilan d'admission en unité de soins intensifs cardiologiques (USIC) consiste à dépister les facteurs de risque cardiovasculaire classiques avec un bilan lipidique complet, glycémie veineuse à jeun, hémoglobine glyquée. On ajoutera à cela le dosage des toxiques sanguins ou urinaires, notamment pour dépister la consommation de cannabis, d'ecstasy ou de MDMA, qui sont des contributeurs puissants d'athéromatose et de dysfonction endothéliale. Le registre YOUNG-MI a démontré qu'au moins 10 % des patients atteints d'une maladie coronaire étaient consommateurs de cannabis ou cocaïne, associés à une mortalité plus élevée (fig. 4) [9].

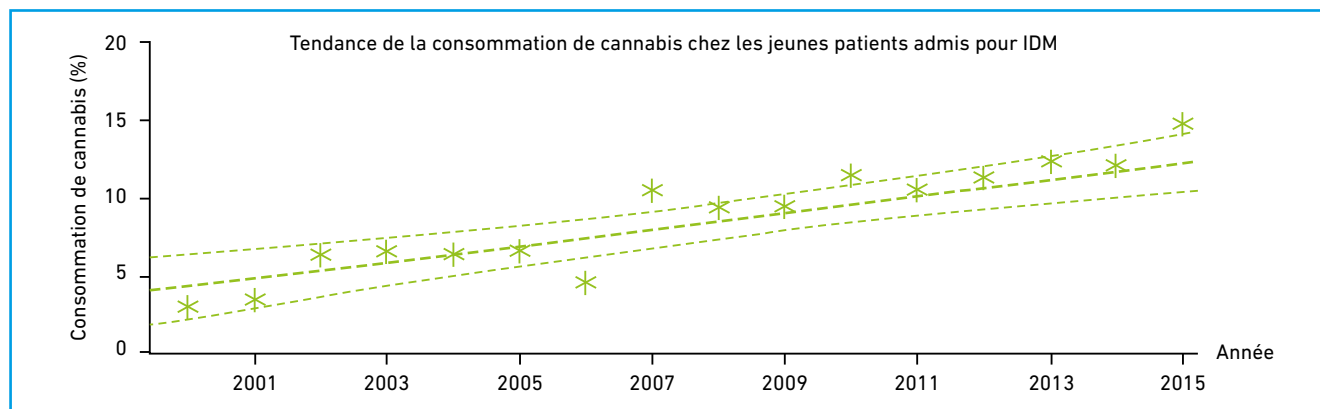


Fig. 4 : Consommation de cannabis et maladie coronaire précoce [9].

POINTS FORTS

- La proportion d'individus atteints d'une maladie coronaire prématurée est en augmentation depuis 20 ans, en particulier chez les jeunes femmes.
- La maladie coronaire prématurée est une pathologie chronique agressive, avec un taux de récurrences ischémiques et de mortalité élevé.
- Le bilan comprend la recherche des facteurs de risque classiques, le recherche de la prise de drogues, la recherche d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la recherche d'une thrombophilie.
- La maladie inflammatoire chronique et la poursuite du tabac sont les plus grands contributeurs du mauvais pronostic.
- Ces patients doivent être traités avec une prévention cardiovasculaire secondaire complète, comprenant la prise en charge du risque cardiovasculaire global et résiduel.

À distance de l'épisode, une fois la maladie coronaire stabilisée, un bilan plus spécifique permet à la fois de dépister certaines pathologies sous-jacentes et de mieux stratifier le risque :

- dosage de la CRP ultrasensible permettant d'avoir un reflet de l'inflammation infraclinique chronique, dont la contribution à l'athérosclérose et à son évolution est importante [10, 11] ;
- dosage de la lipoprotéine (a) et des apolipoprotéines A et B [12, 13] ;
- en cas de LDL-c supérieur à 1,9 g/L à l'admission, prévoir le dépistage d'une hypercholestérolémie hétérozygote familiale, avec calcul du score DLCN (*Dutch Lipid Clinic Network*) et recherche éventuelle des mutations du récepteur du LDL, gène *PCSK9* ou apolipoprotéine B ;
- bilan de thrombophilie à la recherche d'un syndrome des antiphospholipides (SAPL), d'une mutation du facteur V de Leiden, antithrombine, protéine C, protéine S ;
- recherche d'une maladie inflammatoire chronique à orienter en fonction du contexte : maladie intestinale chronique inflammatoire, psoriasis, lupus ;
- dosage des sérologies virales VIH, VHC, VHB ;

- recherche d'un foramen ovale perméable (FOP) ou autre cardiopathie emboligène en cas de thrombus coronaire important sans athérosclérose associée ;
- recherche de plaques d'athérome périphériques avec mesure de l'épaisseur média-intima des artères carotides et fémorales ;
- quantification de la sédentarité ;
- quantification des facteurs de risque psychosociaux.

Enfin, il conviendra de prévoir une consultation de prévention cardiovasculaire et de dépistage des facteurs de risque aux apparentés du 1^{er} degré.

Le bilan des facteurs de risque spécifiques aux femmes

Alors que la proportion de jeunes patientes atteintes d'une maladie coronaire prématurée augmente, il convient de dépister les marqueurs de risque spécifiques aux femmes, mis particulièrement en avant par l'ACC/AHA dans les recommandations de la prise en charge du cholestérol de 2018 [14]. Ces recom-

mandations mettent en avant l'association entre ménopause précoce, diabète gestationnel, hypertension artérielle gravidique et survenue d'athérosclérose précoce, avec un impact sur le pronostic cardiovasculaire global. Ces patientes, dont le dépistage est facilement réalisable avec un simple interrogatoire, doivent bénéficier d'un bilan cardiovasculaire complet et d'un suivi sur le long terme [15].

Facteurs de mauvais pronostic après la découverte d'une maladie coronaire prématurée

Plusieurs éléments rentrent dans la stratification du risque cardiovasculaire. Le facteur de risque de récurrence majeur est sans surprise la poursuite d'un tabagisme après le premier syndrome coronarien aigu ou la découverte de lésions coronaires. La poursuite du tabagisme est associée à une multiplication par 2 de la récurrence ischémique dans un délai médian de 3 ans. Les autres facteurs de risque de récurrence retrouvés dans la cohorte AFIJI étaient l'apparition d'un diabète de type 2, la présence d'une maladie inflammatoire chronique et l'atteinte coronaire multitrunculaire.

Les patients originaires d'Afrique sub-saharienne et d'Asie du Sud-Est étaient aussi davantage susceptibles de récurrences ischémiques multiples [1]. Dans l'étude du registre américain NCDR, le sexe féminin, l'obésité, l'appartenance à une minorité ethnique (afro-américaine) étaient des facteurs de risque de mauvais pronostic au même titre qu'une maladie inflammatoire chronique ou rénale [6].

Prise en charge spécifique et agressive des facteurs de risque cardiovasculaire

Les patients atteints d'une maladie coronaire prématurée ont une espérance de vie théorique de plus de 30 ans impliquant la mise en œuvre d'une préven-

Revue générale

tion secondaire agressive avec l'arrêt du tabac, la reprise d'une activité sportive contrôlée et la prise en charge des facteurs de risque psychosociaux. Les interventions sur le style de vie ont montré un effet sur la réduction de l'inflammation chronique infraclinique, dont la contribution à l'athérosclérose prématurée est fortement suspectée.

Elle doit aussi mener à une implémentation des thérapies visant l'athérome et la thrombose. Un objectif de LDL-c inférieur à 0,55 g/L, voire 0,4 g/L, est impératif. Une double antiagrégation plaquettaire au long cours (> 3 ans) dans cette population à faible risque de saignement et à haut risque de thrombose doit être l'approche par défaut. En cas de découverte d'un LDL-c supérieur à 1,9 g/L dès l'admission, il conviendra de discuter un traitement par inhibiteur du PCSK9 dès la sortie d'USIC. Les marqueurs de risque tels que le niveau de triglycérides, d'HDL-c doivent aussi être pris en compte dans le suivi.

Ce que nous ignorons encore

“Docteur, pourquoi ai-je fait un infarctus 20 ans en avance?”. Nous ne savons pas encore répondre totalement à cette question. L'étude des génotypes de 480 000 patients inclus dans le Biobank CardioMetabolic Consortium CHD Working Group a montré la place importante de la génétique et l'épigénétique, qui expliquerait jusqu'à 20 et 50 % du risque cardiovasculaire, en particulier pour la maladie coronaire prématurée [16]. L'effet additif péjoratif d'un mauvais style de vie est démontré en présence d'un polymorphisme génétique défavorable, avec une multiplication du risque cardiovasculaire par 15 en cas de diabète ou d'obésité [17].

Nous n'avons actuellement que des pistes indirectes pour comprendre le profil de ces patients ainsi que leur risque sur le long terme : évaluation de l'âge vasculaire véritable par la mesure

de la rigidité aortique en IRM, étude des plaques d'athérome coronaire vulnérables en scanner ou mesure fonctionnelle du métabolisme du cholestérol (*cholesterol efflux capacity*, CEC) [18]. L'exploration multimodale des individus atteints d'une maladie coronaire prématurée permettra de mieux détecter les plus à risque et de développer des thérapeutiques novatrices chez les sujets atteints.

BIBLIOGRAPHIE

- COLLET JP, ZEITOUNI M, PROCOPI N *et al.* Long-Term Evolution of Premature Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*, 2019;74:1868-1878.
- ARORA S, STOUFFER GA, KUCHARSKA-NEWTON AM *et al.* Twenty Year Trends and Sex Differences in Young Adults Hospitalized With Acute Myocardial Infarction. *Circulation*, 2019;139:1047-1056.
- ZEITOUNI M, NANNA MG, SUN JL *et al.* Performance of Guideline Recommendations for Prevention of Myocardial Infarction in Young Adults. *J Am Coll Cardiol*, 2020;76:653-664.
- GUPTA A, WANG Y, SPERTUS JA *et al.* Trends in Acute Myocardial Infarction in Young Patients and Differences by Sex and Race, 2001 to 2010. *J Am Coll Cardiol*, 2014;64:337-345.
- STONE GW, MAEHARA A, LANSKY AJ *et al.* A Prospective Natural-History Study of Coronary Atherosclerosis. *New Engl J Med*, 2011;364:226-235.
- ZEITOUNI M, CLARE RM, CHISWELL K *et al.* Risk Factor Burden and Long-Term Prognosis of Patients With Premature Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc*, 2020;9:e017712.
- ZEITOUNI M, SABOURET P, KERNEIS M *et al.* 2019 ESC/EAS Guidelines for management of dyslipidaemia: strengths and limitations. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2020;pvaa077. Available at: <https://academic.oup.com/ehjcvp/advance-article/doi/10.1093/ehjcvp/pvaa077/5870286>. Accessed August 13, 2020.
- NAVAR-BOGGAN AM, PETERSON ED, D'AGOSTINO RB *et al.* Using age- and sex-specific risk thresholds to guide statin therapy: one size may not fit all. *J Am Coll Cardiol*, 2015;65:1633-1639.
- DE FILIPPIS EM, SINGH A, DIVAKARAN S *et al.* Cocaine and Marijuana Use Among Young Adults With Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2018;71:2540-2551.
- RIDKER PM, BURING JE, SHIH J *et al.* Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation*, 1998;98:731-733.
- RIDKER PM, EVERETT BM, THUREN T *et al.* Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *New Engl J Med*, 2017;377:1119-1131.
- Emerging Risk Factors Collaboration; ERQOU S, KAPTOGE S, PERRY PL *et al.* Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA*, 2009;302:412-423.
- GURDASANI D, SJOUE B, TSIMIKAS S *et al.* Lipoprotein(a) and risk of coronary, cerebrovascular, and peripheral artery disease: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012;32:3058-3065.
- GRUNDY SM, STONE NJ, BAILEY AL *et al.* 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 2019;139:e1082-e1143.
- WELLONS M, OUYANG P, SCHREINER PJ *et al.* Early Menopause Predicts Future Coronary Heart Disease and Stroke: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Menopause*, 2012;19:1081-1087.
- INOUE M, ABRAHAM G, NELSON CP *et al.* Genomic Risk Prediction of Coronary Artery Disease in 480,000 Adults. *J Am Coll Cardiol*, 2018;72:1883-1893.
- SAID MA, VERWEIJ N, VAN DER HARST P. Associations of Combined Genetic and Lifestyle Risks With Incident Cardiovascular Disease and Diabetes in the UK Biobank Study. *JAMA Cardiol*, 2018;3:693-702.
- GUERIN M, SILVAIN J, GALL J *et al.* Association of Serum Cholesterol Efflux Capacity With Mortality in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2018;72:3259-3269.

J.-P. Collet a déclaré les liens d'intérêts suivants: fonds de recherche pour l'Institution ou honoraires de la part d'AstraZeneca, Boston Scientific, Bristol-Myers Squibb, COR2ED, Lead-Up, Medtronic, WebMD. M. Zeitouni a déclaré les liens d'intérêts suivants: bourses de recherche de Bayer, BMS Pfizer, Fédération Française de Cardiologie, Servier.

■ Revues générales

Dépistage du syndrome d'apnées du sommeil par le cardiologue : de la théorie à la pratique

RÉSUMÉ : Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est extrêmement fréquent chez nos patients vus en consultation. Passer à côté du diagnostic peut avoir des conséquences lourdes alors même que les symptômes sont assez simples à repérer et que la polygraphie du sommeil est un moyen fiable de faire le diagnostic.

Le traitement par pression positive continue (PPC) est bien toléré à condition de consacrer un temps suffisant aux explications initiales et à la correction des phénomènes bénins d'intolérance.

Bien que les données disponibles sur la prise en charge du SAOS – à part dans l'HTA – peinent à entrer dans le cadre de l'*evidence-based medicine*, les nombreux registres et cohortes vont tous dans le sens d'une prise en charge, ne serait-ce que pour l'amélioration franche de qualité de vie apportée par la PPC.



M. MARAZANOF
Cabinet de Cardiologie, PESSAC.

Le syndrome d'apnées du sommeil (SAS) est devenu ces dernières années un sujet incontournable pour le cardiologue. Cette mise au point est à visée très pratique pour nos consultations tout venant. Elle traitera uniquement des apnées obstructives du sommeil (SAOS), laissant volontairement de côté le SAS central auquel le cardiologue est confronté essentiellement dans l'insuffisance cardiaque et dont la prise en charge reste problématique suite à l'échec des essais thérapeutiques avec la ventilation auto-asservie (SERVE-HF).

lations de patients vus en consultation, la fréquence explose : 20 à 70 % de nos patients avec un problème de fibrillation atriale (FA), 40 % des hypertensions artérielles (HTA) et 80 % des HTA résistantes, 31 à 60 % des pathologies coronariennes, 57 à 75 % des accidents ischémiques transitoires (AIT) et AVC, 50 % des diabétiques de type 2, 50 à 80 % des obèses, 69 % des insuffisances cardiaques à fonction systolique préservée et 50 % des insuffisances cardiaques tout venant. Enfin, 10 % des SAOS ont une hypertension artérielle pulmonaire et on a aussi pu noter une augmentation de diamètre de l'aorte thoracique [1, 2].

Quelles sont vos chances de découvrir un syndrome d'apnées du sommeil ?

En population générale, 14 % des hommes et 5 % des femmes ont un index d'apnée/hypopnée (IAH) > 5. À la soixantaine, cela représente 1 homme sur 4 et 1 femme sur 8. Mais dans nos popu-

Quelle perte de chance pour le patient si vous ne faites pas le diagnostic ?

Le SAS est associé à une augmentation des pathologies coronariennes, des AVC, des morts subites, des troubles du

Revue générale

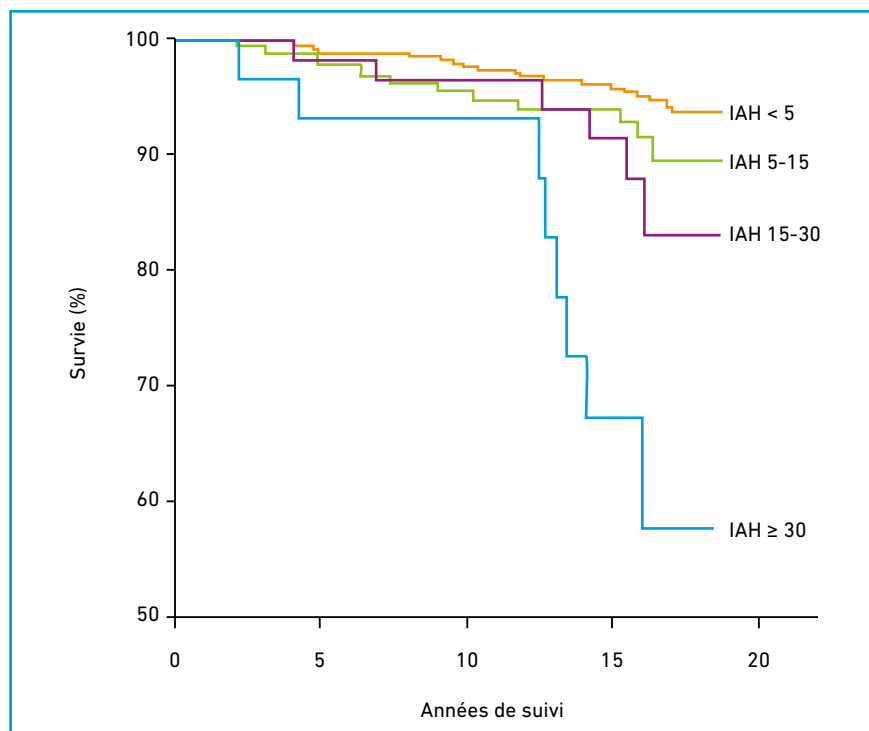


Fig. 1 : Mortalité liée au SAS (Wisconsin cohort study).

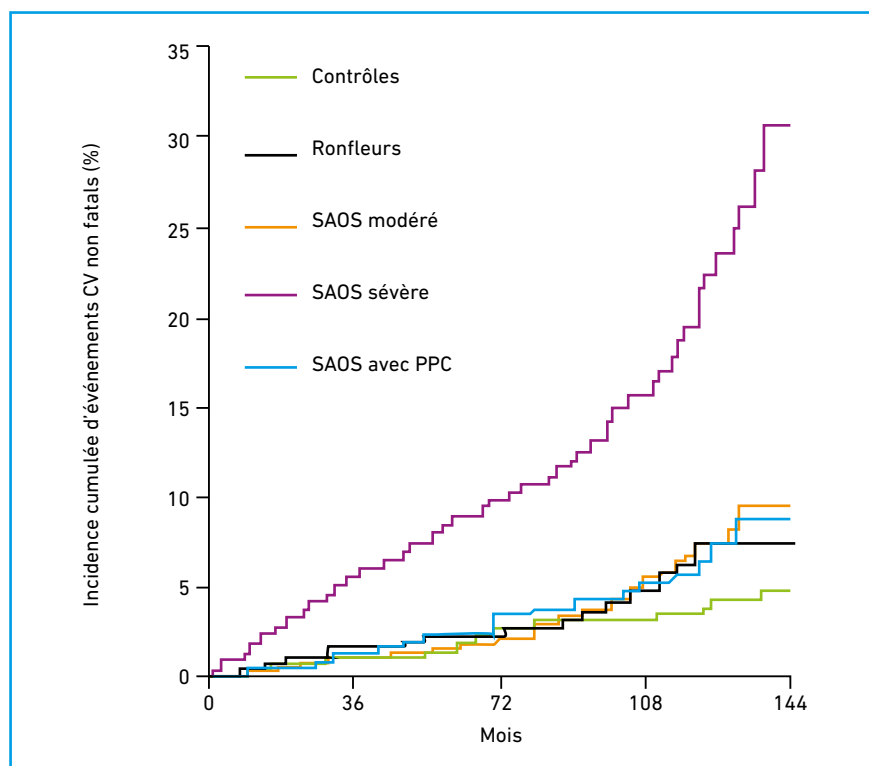


Fig. 2 : Morbidité liée au SAS avec et sans appareillage.

rythme auriculaire et ventriculaire, et de l'HTA [2].

La mortalité d'origine cardiovasculaire (**fig. 1**) du syndrome d'apnées du sommeil sévère (IAH > 30/h) est de 18 % à 12 ans [3] en l'absence de traitement efficace, soit un RR à 2,87/sujet sain (IC95 % : 1,17-7,51).

La morbidité d'origine cardiovasculaire (**fig. 2**) du syndrome d'apnées du sommeil sévère (IAH > 30/h) est de 30 % à 12 ans [4, 5] en l'absence de traitement efficace, soit un RR à 3,17/sujet sain (IC95 % : 1,12-7,51).

Dépistage du SAS : êtes-vous dans les recommandations ?

Les recommandations ESC incluent la recherche d'un SAOS pour les facteurs de risque (2016), l'HTA (2018), la FA (2020), soit la grande majorité de nos patients.

Comment allez-vous dépister ?

1. La clinique : quel questionnaire utiliser ?

>>> Évaluer la somnolence

L'échelle d'Epworth est une échelle de somnolence diurne pour l'apnéique. Pourtant, 50 % des apnéiques sévères ne sont pas somnolents et les patients du cardiologue le sont souvent assez peu (très faible sensibilité, 27-72 % selon les populations) mais cette étape est obligatoire et médico-légale compte tenu du risque d'accident.

>>> Évaluer les symptômes

De multiples questionnaires ont été évalués : Berlin, STOP-BANG... Globalement, ils ont une bonne sensibilité (70-90 %) mais des spécificités souvent faibles (voisines de 30 %). Par ailleurs, attention à la présentation cli-

ASSOCIÉS POUR GAGNER



Liporosa®

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

1^{re} association fixe* Rosuvastatine - Ezétimibe

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



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

Liste I / Agréé collectivités.

Remboursement Sécurité Sociale 65 %

* AMM en date du 2 Septembre 2014.



Revue générale

nique chez les femmes pour lesquelles la fatigue, les insomnies, les céphalées et la tendance dépressive sont souvent au premier plan avec moins de ronflements, d'apnées décrites par l'entourage ou de somnolence que pour les hommes [6].

Quoiqu'il en soit, compte tenu de la fréquence des troubles respiratoires du sommeil, une consultation cardiologique devrait aujourd'hui au minimum poser la question de la qualité de sommeil et de la fatigue diurne.

2. Quels examens complémentaires ?

Selon les recommandations SFRMS 2010/American Academy of sleep medicine [7], la polysomnographie est la référence mais, compte tenu d'un accès limité, la simple polygraphie est

acceptée avec une bonne sensibilité (80 %). Toutefois, il ne faudra jamais hésiter à passer à la polysomnographie si la polygraphie est négative chez un patient symptomatique [8], car elle peut sous-estimer l'IAH et ne permet pas d'enregistrer les micro-éveils. La polygraphie ventilatoire doit être accompagnée d'un questionnaire d'appréciation subjective de la qualité du sommeil et le tracé doit durer au moins 6 heures (fig. 3).

3. Peut-on se fier à l'interprétation automatique de la machine ?

On serait tenté de se fier à des algorithmes de lecture automatique qui, globalement, donnent d'assez bons résultats, mais la réponse est clairement non car il y a un risque de sous-estima-

tion, de faux négatifs et les logiciels n'ont pas été suffisamment évalués. Il faudra en particulier vérifier le nombre d'heures d'enregistrement, supprimer les phases d'éveil, les phases de signal non interprétable, chiffrer l'importance des désaturations et redresser les faux diagnostics de SAS central.

■ Quel traitement proposer ?

En première intention, c'est l'appareillage nocturne par pression positive continue (PPC). En cas d'échec ou d'intolérance, on pourra proposer une orthèse d'avancée mandibulaire [9]. Ces prescriptions passent par une demande d'entente préalable à remplir par le médecin prescripteur qui sera transmise à la Sécurité sociale. En France, l'IAH doit

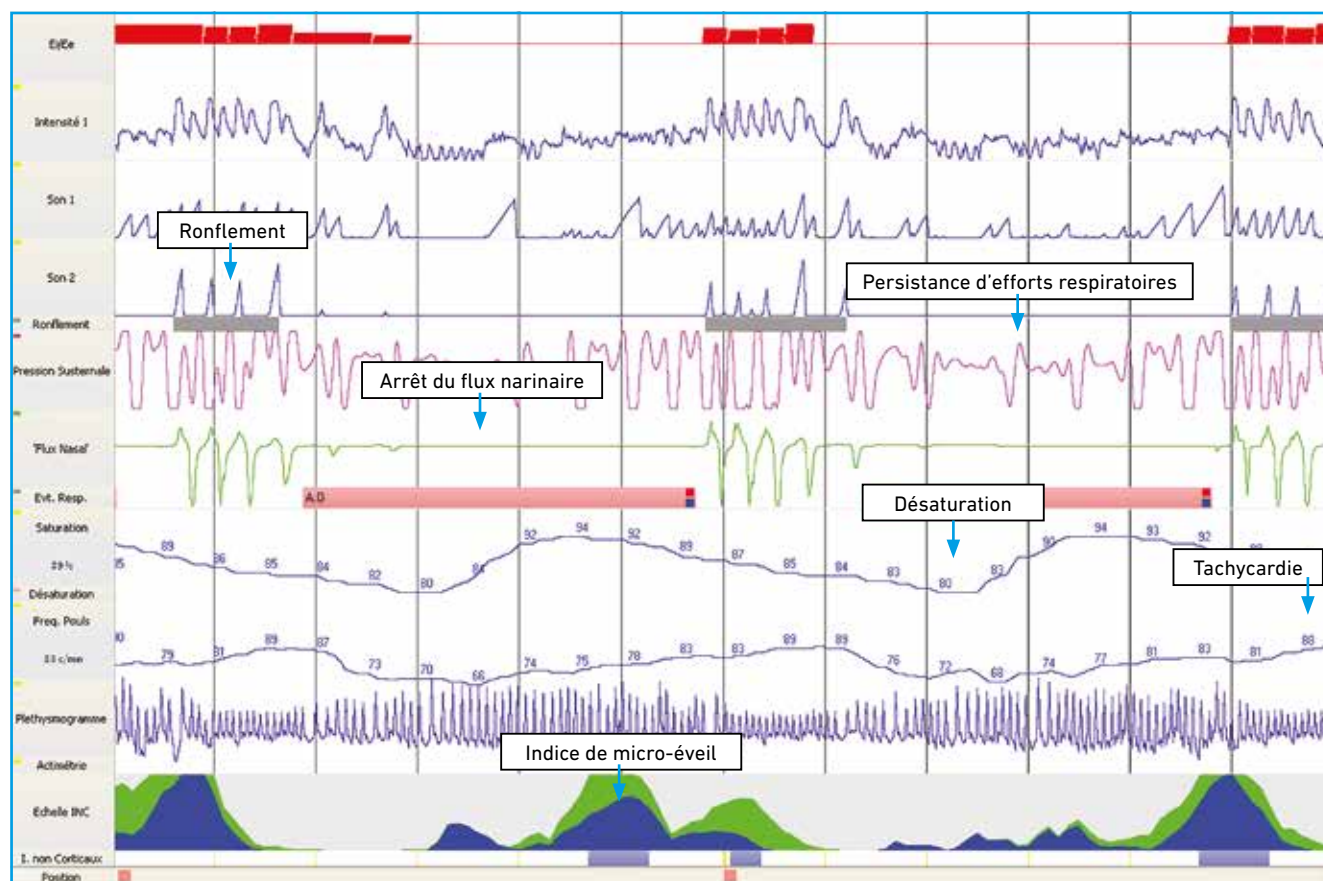


Fig. 3 : Tracé de polygraphie. Définition de l'apnée obstructive : arrêt du flux nasale de plus de 10 secondes avec persistance des efforts respiratoires. En cas d'apnée centrale, les mouvements thoraco-abdominaux disparaissent. Hypopnée : baisse du flux nasale > 50 % ou < 50 % mais avec désaturation > 3 %, ou micro-éveil (uniquement en polysomnographie).

POINTS FORTS

- Au même titre que les facteurs de risque classiques, une consultation de cardiologie ne devrait plus faire l'impasse sur la recherche d'un SAS à l'interrogatoire.
- La somnolence, bien que peu fréquente chez le patient cardiologique, doit systématiquement être recherchée en raison du risque d'accident de la route.
- Pour les conducteurs professionnels, le test de maintien de l'éveil est obligatoire.
- La tolérance de la PPC est bonne sous condition d'une prise en charge optimisée lors du diagnostic et sur les premiers mois.

être ≥ 30 /h mais accepté jusqu'à 15 en cas de comorbidités cardiovasculaires.

Il faut systématiquement s'attacher à la reprise de l'activité physique et à la perte de poids [2, 10]. On peut en attendre une baisse de l'IAH de 6/h.

Lorsque le SAS est positionnel – le plus souvent en décubitus dorsal – on pourra proposer des mesures positionnelles (artisanales avec édredon ou balle de tennis cousue dans le dos d'un T-shirt ou par un dispositif conçu spécialement type PASULDO).

Comment faire adhérer le patient à son traitement par PPC ?

1. Première étape : l'adhésion initiale

Les principaux indicateurs de l'observance à 1 an sont l'adhésion initiale, l'efficacité sur l'amélioration des symptômes, la sévérité du SAS initial, la bonne compréhension des risques liés à la pathologie. D'où l'importance majeure de la consultation initiale d'explication avec le cardiologue et de l'intervention du prestataire dans le 1^{er} mois avec des passages multiples pour la titration. Cela explique aussi les difficultés de traitement chez des patients peu symptomatiques et l'absence

d'indication pour les patients asymptomatiques dans les recommandations. À l'inverse, plus de 80 % des patients symptomatiques sont adhérents à 1 an [11, 12].

2. Seconde étape : la consultation du 4^e mois

Cette étape correspond au premier renouvellement de la prise en charge par la Sécurité sociale. Elle permet de vérifier l'efficacité et en particulier que l'observance est à l'objectif (> 4 h/j, sur 70 % des jours), que les apnées ont disparu et que les symptômes se sont améliorés. Il faudra traquer les effets indésirables les plus fréquents et faciles à corriger :

- en cas de bouche sèche ou de rhinorrhée, mettre en place un humidificateur et/ou un circuit chauffant ;
- en cas de respiration buccale, passer au masque facial ;
- en cas de fuites, si besoin changer le masque ;
- en cas d'éruptions ou de flatulences, diminuer les pressions d'insufflation.

Permis de conduire : votre responsabilité est engagée

En cas de somnolence, vous êtes tenus (décret au *Journal officiel* de décembre 2015) :

- pour les véhicules légers de déconseiller la conduite automobile en attendant de vérifier sa disparition dans le 1^{er} mois d'appareillage des apnées ;
- pour les poids lourds et les professionnels de la route la même règle s'applique mais il faut y ajouter l'obligation d'un test de maintien de l'éveil (réalisé dans les centres du sommeil), obligatoire avant la reprise du travail.

Quels patients adresser à des confrères d'autres spécialités ?

1. ORL

Tous les SAOS doivent avoir un examen au moins succinct des voies aériennes supérieures. Celui-ci devra être réalisé par un ORL en cas d'obstruction nasale, de suspicion de problème amygdalien ou si on envisage une orthèse d'avancée mandibulaire (dans ce cas, la prise en charge est fréquemment assurée par le dentiste).

2. Pneumologue

- En cas de suspicion de BPCO (*Overlap syndrome*), les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) sont alors nécessaires car le mode de titration et de ventilation va être différent (pas d'auto-piloté).
- Sur un terrain d'insuffisance respiratoire, il faudra traquer l'hypoxie : une oxygénothérapie associée peut être nécessaire.
- Chez l'obèse, il importe de traquer l'hypercapnie de l'hypoventilation alvéolaire ($\text{PaO}_2 < 70$, $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg).

3. Centre du sommeil

Il convient d'adresser le patient à un centre du sommeil lorsqu'une polysomnographie est nécessaire (symptômes typiques mais polygraphie négative), en cas d'insomnie associée, si un test de maintien de l'éveil doit être réalisé ou

Revue générale

un test itératif de latence à l'endormissement (qui mesure la somnolence).

Avez-vous des arguments forts en faveur du traitement des apnées ?

C'est dans l'HTA que le niveau de preuve est le plus fort avec une réduction de 2-3 mmHg, voire de 5 à 7 mmHg dans l'HTA résistante. Ce résultat, certes modeste, doit à long terme permettre une réduction du risque d'AVC et de pathologie cardiovasculaire de 4 à 8 % [13].

Le niveau de preuve est moins fort (manque d'essais randomisés mais qui sont difficiles à réaliser car excluant en général les SAS les plus sévères pour des raisons éthiques évidentes) pour les autres pathologies liées au SAS mais de nombreuses données plaident en faveur de l'appareillage (études observationnelles, registres). Toutefois, dans un certain nombre d'essais randomisés, l'efficacité semble démontrée si l'observance de la CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) est de plus de 4 h [2, 5, 14].

Enfin, chez les patients symptomatiques l'amélioration de la qualité de vie est franche (état général, humeur, baisse des arrêts de travail) dans la grande majorité des cas [15], ce qui est particulièrement gratifiant pour le cardiologue non interventionnel qui, pour une fois, peut voir rapidement l'effet de sa prise en charge !

Conclusion

Compte tenu de la fréquence et des conséquences cardiovasculaires multi-

ples, le cardiologue devrait aujourd'hui intégrer le dépistage des apnées du sommeil dans sa pratique quotidienne même s'il ne prend pas en charge leur exploration ni leur traitement.

BIBLIOGRAPHIE

1. LINZ D, Mc EVOY RD, COWIE MR *et al.* Associations of Obstructive Sleep Apnea With Atrial Fibrillation and Continuous Positive Airway Pressure Treatment: A Review. *JAMA Cardiol*, 2018;3:532-540.
2. JAVAHERI S, BARBE F, CAMPOS-RODRIGUEZ *et al.* Sleep apnea : types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences. *J Am Coll Cardiol*, 2017; 69:841-858.
3. YOUNG T, FINN L, PEPPARD PL *et al.* Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*, 2008;31: 1071-1078.
4. BARBE F, DURAN-CANTOLLA J, SANCHEZ-DE-LA-TORRE M *et al.* Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2012;307:2161-2168.
5. McEVOY RD, ANTIC NA, HEELEY E *et al.* CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea (SAVE). *New Engl J Med*, 2016;375: 919-931.
6. PATAKA A, KOTOULOS S, KALAMARAS G *et al.* Gender Differences in Obstructive Sleep Apnea: The Value of Sleep Questionnaires with a Separate Analysis of Cardiovascular Patients. *J Clin Med*, 2020;9:130.
7. KAPUR VK, AUCKLEY DH, CHOWDHURI *et al.* Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*, 2017;13:479-504.
8. GOTTLIEB DJ, PUNJABI NM. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. *JAMA*, 2020;323: 1389-1400.
9. DE VRIES GE, HOEKEMA A, VERMEULEN KM *et al.* Clinical- and Cost-Effectiveness of a Mandibular Advancement Device Versus Continuous Positive Airway Pressure in Moderate Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med*, 2019;15:1477-1485.
10. GOTTLIEB DJ, PUNJABI NM. Diagnosis and management of obstructive sleep apnea: a review. *JAMA*, 2020;323:1389-1400.
11. CHAI-COETZER CL, ANTIC NA, ROWLAND LS *et al.* Primary care vs specialist sleep center management of obstructive sleep apnea and daytime sleepiness and quality of life: a randomized trial. *JAMA*, 2013;309:997-1004.
12. PATIL SP, AYAPPA IA, CAPLES SM *et al.* Treatment of adult obstructive Sleep apnea with positive airway pressure: an American academy of sleep medicine clinical practice guidelines. *J Clin Sleep Med*, 2019;15:335-343.
13. SCHEIN AS, KERKHOFF AC, CORONEL CC *et al.* Continuous positive airway pressure reduces blood pressure in patients with obstructive sleep apnea; a systematic review and meta-analysis with 1000 patients. *J Hypertens*, 2014;2014;32:1762-1773.
14. DRAGER LF, McEVOY RD, BARBE F *et al.* Sleep apnea and cardiovascular disease: lessons from recent trials and Need for team science. *Circulation*, 2017;136:1840-1850.
15. LEWIS EF, WANG R, PUNJABI N *et al.* Impact of positive airway pressure and oxygen on health status in patients with coronary heart disease, cardiovascular risk factors, and obstructive sleep apnea: a HEARTBEAT analysis. *Am Heart J*, 2017;189:59-67.

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

■ Revues générales

Quelles cardiopathies congénitales opérer et quand ?

RÉSUMÉ : Les cardiopathies congénitales nécessitent une prise en charge chirurgicale ou interventionnelle dans 50 % des cas. Leur anatomie et leur histoire naturelle déterminent le degré d'urgence d'intervention de la naissance jusqu'à l'âge adulte. Certaines cardiopathies mènent rapidement au décès sans intervention en période néonatale, pendant que d'autres seront diagnostiquées en l'absence de symptômes à l'adolescence ou à l'âge adulte.

L'objectif de leur prise en charge est d'intervenir au bon moment afin de permettre la survie, si elle est menacée, ou de prévenir les complications à court, moyen ou long terme : l'insuffisance cardiaque par hyperdébit, cyanose chronique, dilatation ou hypertrophie ventriculaire par surcharge barométrique ou volumétrique, l'hypertension artérielle pulmonaire et, enfin, les troubles du rythme et la défaillance cardiaque tardive.



D. LAUX

Cardiopédiatre, Unité d'exploration des cardiopathies congénitales et de cardiologie pédiatrique, PARIS ;
Centre de référence M3C Malformations Cardiaques Congénitales Complexes, Necker-Enfants Malades et Le Plessis-Robinson.

Les cardiopathies congénitales sont les anomalies congénitales les plus fréquentes et représentent 0,8-1 % des naissances vivantes [1]. La moitié nécessite une prise en charge soit chirurgicale, soit interventionnelle, et 20 % vont nécessiter une intervention urgente en période néonatale [2]. Il existe de nombreuses classifications des cardiopathies congénitales selon l'embryologie, l'anatomie, l'hémodynamique, etc. Pour cette revue, les cardiopathies sont présentées par degré d'urgence d'intervention du nouveau-né jusqu'à l'adulte. Le moment de l'intervention est déterminé par plusieurs paramètres :

- l'urgence néonatale absolue avec un décès certain en l'absence d'intervention ;
- l'insuffisance cardiaque progressive avec retard staturo-pondéral dans l'enfance ;
- la cyanose chronique ;
- la prévention des complications induites à long terme par une surcharge barométrique et/ou volumétrique ventriculaire, le risque de développer une hypertension artérielle pulmonaire, des troubles du rythme ou la détérioration

des structures cardiaques adjacentes comme, par exemple, la valve aortique.

■ Les cardiopathies devant être opérées en période néonatale

Ces cardiopathies deviennent symptomatiques dès la naissance et menacent la vie du nouveau-né. La dégradation clinique est précipitée par la fermeture naturelle post-natale des *shunts* fœtaux, canal artériel (CA) et foramen ovale (FO), qui permettent *in utero* une bonne tolérance de la majorité des cardiopathies, mêmes très complexes. Les exemples types de grandes urgences néonatales sont : la transposition des gros vaisseaux, le retour veineux pulmonaire anormal total et les cardiopathies ductodépendantes pour la circulation systémique ou pulmonaire.

1. La transposition des gros vaisseaux (TGV)

Cette cardiopathie représente 5-7 % de toutes les cardiopathies congénitales.

Revue générale

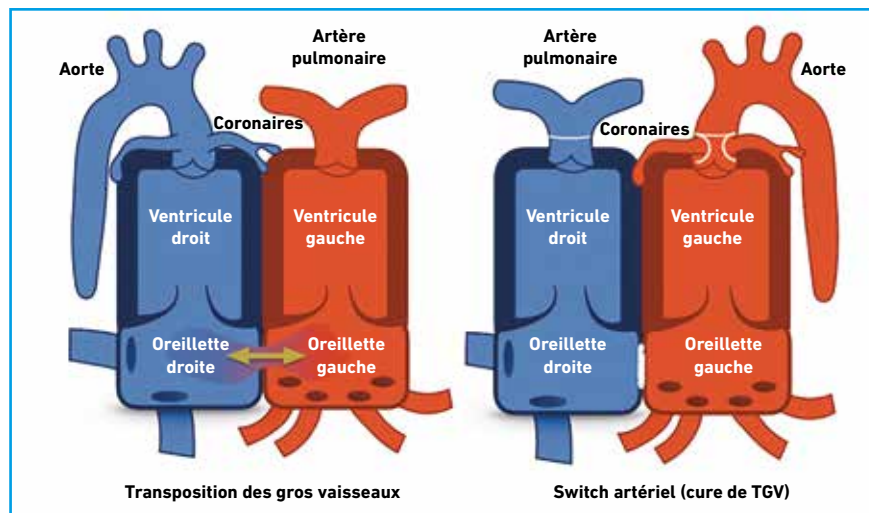


Fig. 1 : Transposition des gros vaisseaux. La transposition des gros vaisseaux est la première raison d'une cyanose réfractaire à l'oxygénothérapie en salle de naissance. Anatomiquement, l'aorte sort du ventricule droit et l'artère pulmonaire du ventricule gauche. Cette cardiopathie amène le plus souvent au décès rapide sans diagnostic. Le traitement est le *switch* artériel réalisé en période néonatale avec remise en place des gros vaisseaux et réimplantation des artères coronaires.

Il s'agit d'une cardiopathie cyanogène avec une circulation en parallèle : l'aorte sort du ventricule droit (VD) et l'artère pulmonaire du ventricule gauche (VG) (**fig. 1**). Le "mixing" entre les deux circulations est uniquement assuré par les deux *shunts* fœtaux à la naissance. En France, la majorité des patients est aujourd'hui dépistée *in utero* (90 % en Île-de-France) [3], ce qui permet l'organisation de la naissance dans un centre tertiaire où la manœuvre de Rashkind (élargissement du FO par un cathéter) peut être pratiquée si nécessaire. Ces nouveau-nés reçoivent souvent une perfusion de prostaglandines (PGE1) pour garder le CA ouvert afin d'améliorer l'oxygénation en préopératoire [4].

Quand opérer ? L'opération de type *switch* artériel est habituellement réalisée dans la première semaine de vie (**fig. 1**) [4].

2. Le retour veineux pulmonaire anormal total (RVPAT)

Il s'agit d'une cardiopathie cyanogène rare, qui représente 1 % des malformations cardiaques [1]. Il y a toujours une indication opératoire plus ou moins urgente en

fonction des formes anatomiques [5]. Le RVPAT avec drainage anormal de toutes les veines pulmonaires vers le réseau hépatique (RVPAT infracardiaque) est souvent anatomiquement bloqué. De ce

fait, le nouveau-né devient symptomatique dès les premières heures de vie, avec une détresse respiratoire importante, et sera opéré en urgence. Le nouveau-né avec un RVPAT supracardiaque ou dans le sinus coronaire développe progressivement des symptômes d'hyperdébit pulmonaire dans les premières semaines de vie. L'opération de remise en continuité du collecteur avec l'oreillette gauche (OG) sera faite rapidement dès la confirmation du diagnostic [5].

3. Les cardiopathies ductodépendantes pour la circulation systémique

Il s'agit d'un groupe de cardiopathies caractérisées par des malformations obstructives du cœur gauche et de l'aorte comme la sténose aortique néonatale critique avec ductodépendance, la coarctation très serrée, l'interruption de l'arche, l'hypoplasie du cœur gauche (**fig. 2**) ou d'autres ventricules fonctionnellement uniques avec une obstruction sévère de la voie d'éjection gauche ou de l'arche. La perméabilité du CA assure la

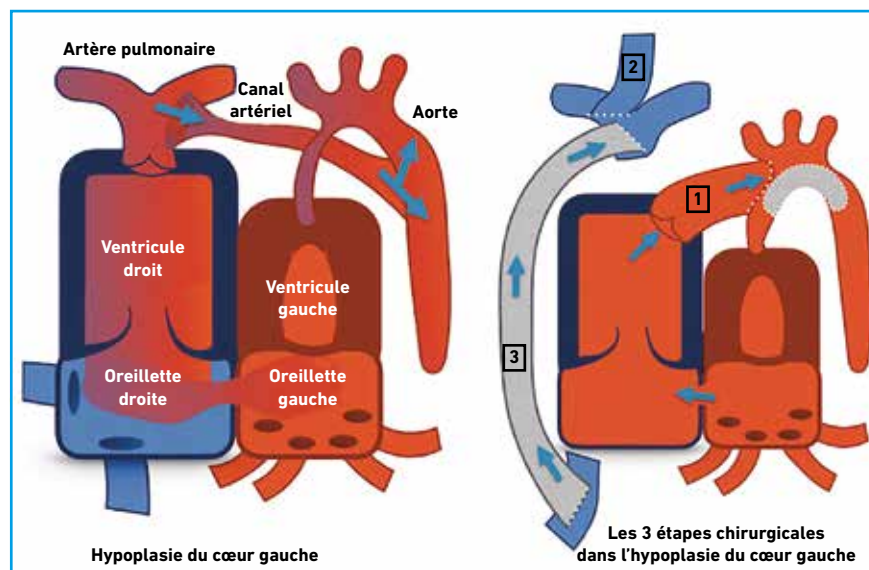


Fig. 2 : Exemple type de la cardiopathie à ductodépendance systémique : l'hypoplasie du cœur gauche. Il s'agit d'une cardiopathie sévère caractérisée par une hypoplasie importante du ventricule gauche associée à une hypoplasie/atréésie mitrale et aortique. L'aorte descendante est perfusée par le canal artériel à la naissance. En cas de fermeture du canal artériel, le nouveau-né décède. Le traitement est palliatif avec trois opérations successives permettant d'obtenir la circulation de Fontan montrée sur l'image de droite : le ventricule droit assure le travail cardiaque comme ventricule systémique à travers une néo-aorte reconstruite avec le tronc de l'artère pulmonaire (intervention de Norwood en période néonatale) et les veines caves sont dérivées directement vers le poumon (dérivation cavo-pulmonaire totale en deux étapes chirurgicales).

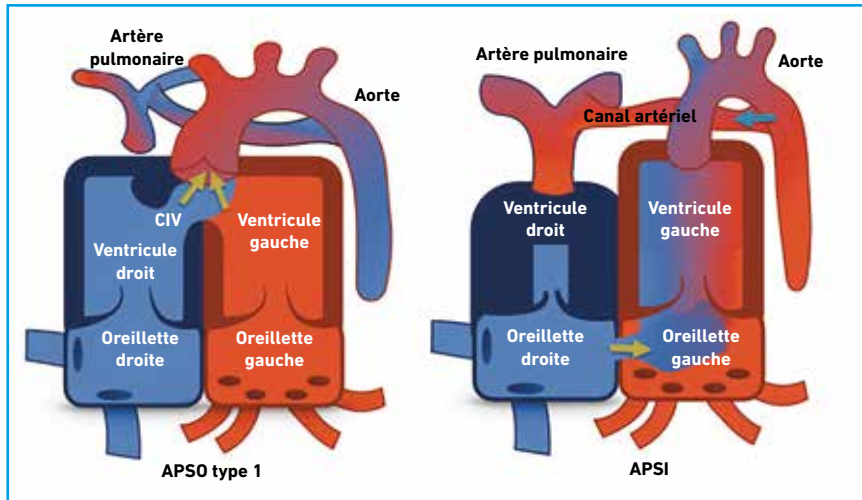


Fig. 3 : Cardiopathies avec ductodépendance pour la circulation pulmonaire. Le point commun de toutes ces cardiopathies cyanogènes est que la perfusion pulmonaire dépend de la perméabilité du canal artériel à la naissance en raison d'une sténose serrée pulmonaire voire d'une atrésie de la valve pulmonaire comme dans l'atrésie pulmonaire à septum ouvert (APS type 1) (à gauche) ou l'atrésie pulmonaire à septum intact (APSI) (à droite). Au moment de la fermeture du canal, le nouveau-né devient très cyanosé et décède rapidement en l'absence de diagnostic et de traitement adapté : mise sous prostaglandines et remplacement du canal par un conduit chirurgical ou *stenting* du canal.

survie à la naissance en irrigant l'aorte descendante avec le sang désaturé de l'artère pulmonaire (désaturation des membres inférieurs). À la fermeture du CA, l'enfant décède rapidement d'un choc cardiogénique. Dès le diagnostic, le nouveau-né reçoit une perfusion de PGE1 pour maintenir le CA ouvert.

Quand opérer ? L'opération est réalisée en période néonatale afin de lever les obstacles et permettre une bonne perfusion aortique. L'hypoplasie du cœur gauche, qui est une cardiopathie univentriculaire sévère, impose une série d'interventions palliatives. Une première opération complexe (intervention de Norwood) est réalisée en période néonatale, puis deux autres ont lieu dans les premières années de vie pour aboutir à une circulation de Fontan (*fig. 2*) [5].

4. Les cardiopathies ductodépendantes pour la circulation pulmonaire

Il s'agit d'un groupe de cardiopathies caractérisées par des malformations obstructives du cœur droit comme toutes les atrésies de la voie pulmonaire : atrésie pulmonaire à septum intact (APSI),

atrésie pulmonaire à septum ouvert (APS type 1) ou des ventricules fonctionnellement uniques avec atrésie de la voie pulmonaire (*fig. 3*). La perfusion pulmonaire dépend de la perméabilité du CA en période néonatale. Au moment de la fermeture survient une hypoperfusion pulmonaire engendrant une cyanose profonde et un bas débit systémique secondaire, qui entraîne le décès. Après confirmation du diagnostic, le nouveau-né reçoit une perfusion de PGE1 pour maintenir le CA ouvert [5].

Quand opérer ? L'intervention réalisée en période néonatale est le plus souvent la mise en place d'un conduit prothétique en Gore-Tex de quelques millimètres (Blalock-Taussig-Thomas *shunt*) afin de remplacer le CA [5]. Le *stenting* du CA est devenu une alternative à l'opération dans certains centres.

Les cardiopathies prises en charge dans la première année de vie

Il s'agit majoritairement des cardiopathies non cyanogènes à type de *shunt*

gauche-droite ou des cardiopathies obstructives de la voie gauche ou droite sans ductodépendance néonatale.

1. Les cardiopathies à type de *shunt* gauche-droite

Les cardiopathies à type de *shunt* gauche-droite significatif comme une communication interventriculaire (CIV) large, un canal atrioventriculaire (CAV) ou un très large CA engendrent des symptômes d'insuffisance cardiaque chez le nourrisson, dès que les résistances vasculaires pulmonaires (RVP) baissent dans les premières semaines de vie, entraînant un hyperdébit pulmonaire et donc une dyspnée. La dyspnée engendre une symptomatologie typique chez le nourrisson : il développe des difficultés alimentaires avec allongement du temps de la tétée/du biberon causant une mauvaise prise/perde de poids. L'hyperdébit pulmonaire peut favoriser des infections pulmonaires à répétition, surtout en période hivernale.

● La communication interventriculaire

La CIV fait partie des cardiopathies les plus fréquentes et représente 30 % des malformations cardiaques [1]. Il s'agit anatomiquement d'un défaut musculaire à différents endroits du septum interventriculaire. La taille et la localisation de la CIV sont déterminantes pour son pronostic à moyen et long terme et pour la nécessité d'intervenir ou non [6].

Une CIV large égalise les pressions entre les deux ventricules (*fig. 4*). De ce fait, son diagnostic peut être retardé car l'auscultation ne révèle pas ou peu de souffles. Dans cette situation, il existe toujours une hypertension pulmonaire qui va évoluer avec le temps vers une hypertension artérielle pulmonaire non réversible (Eisenmenger) en l'absence de fermeture de la CIV. La baisse des RVP entraîne l'hyperdébit pulmonaire et une surcharge volumétrique chronique du VG.

Revue générale

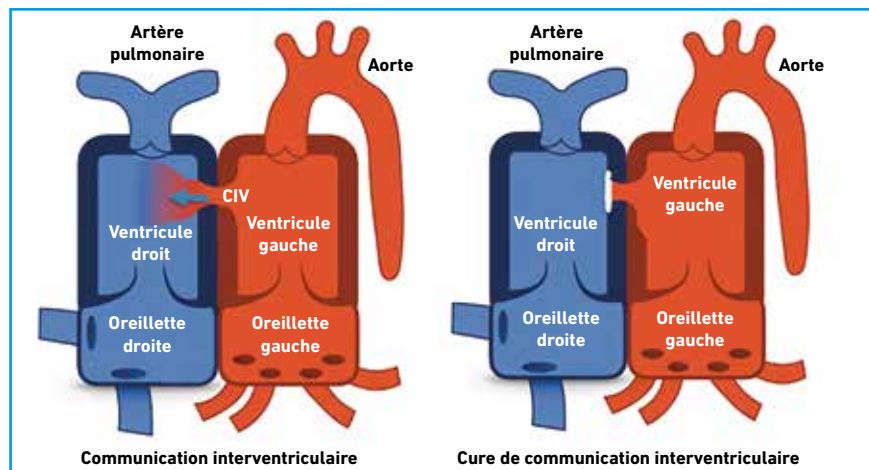


Fig. 4 : La communication interventriculaire (CIV) est la cardiopathie la plus fréquente. Le défaut musculaire peut être localisé dans le *septum* membraneux, le *septum* d'admission, le *septum* musculaire ou le *septum* de la voie d'éjection (anciennement appelé CIV par malalignement ou CIV conoventriculaire). Le traitement de choix est la fermeture chirurgicale par un *patch* à partir de 3 mois en cas de CIV large avec égalisation des pressions entre les ventricules.

Les CIV de petite taille ou de taille moyenne ont un impact variable sans ou avec peu de surcharge volumétrique du VG et habituellement sans hypertension pulmonaire.

Les CIV musculaires, souvent petites, sont les plus fréquentes. L'évolution naturelle est très souvent favorable vers une fermeture spontanée grâce à la croissance cardiaque dans des délais variables.

Les CIV membraneuses se trouvent anatomiquement sous la valve aortique entre la cusp non coronaire et la cusp coronaire droite. Elles peuvent évoluer vers une fermeture spontanée grâce à du tissu accessoire développé aux dépens de la valve tricuspide et appelé "anévrisme du *septum* membraneux".

Les CIV d'admission ou les CIV de la voie d'éjection ne se ferment pas spontanément et nécessitent habituellement une fermeture chirurgicale.

Quand opérer ? La fermeture chirurgicale d'une CIV large est envisagée à partir de 3 mois de vie avant l'altération du lit vasculaire pulmonaire [6]. À cet âge, les nourrissons sont très souvent symptomatiques avec une mauvaise prise pondérale. Pour

les CIV non fermées dans l'enfance, une fermeture plus tardive est recommandée en cas de surcharge volumétrique significative du VG sans hypertension pulmonaire (ESC Guidelines Adulte CHD 2020 classe 1C) [7]. La fermeture doit être discutée en cas de CIV avec *shunt* significatif mais avec une hypertension pulmonaire après évaluation invasive des RVP entre 3-5 unités Wood (UW) (classe IIaC), en cas d'insuffisance aortique engendrée par aspiration d'une cusp dans la CIV

(classe IIaC) ou après des épisodes d'endocardite (classe IIaC). La fermeture est contre-indiquée en cas d'Eisenmenger ou de RVP > 5 UW (classe IIIc).

La méthode de choix en France reste la fermeture chirurgicale qui a une très faible morbi-mortalité. La fermeture interventionnelle par prothèse des CIV membraneuses devient plus répandue au niveau international. Cette approche est encore peu utilisée en France en raison d'un risque associé notable de bloc atrioventriculaire [8]. La fermeture interventionnelle peut, en revanche, être une alternative à la chirurgie cardiaque en cas de CIV musculaire, surtout celles dont la position rend difficile l'accès par voie chirurgicale [6].

Le canal atrioventriculaire

Cette cardiopathie de type *shunt* gauche-droite représente 5 % de toutes les malformations cardiaques [1]. Son anatomie est variable : la forme complète (CAV complet) est caractérisée par une large communication interatriale (CIA) dans le *septum primum* et une large CIV d'admission associée à une valve atrioventriculaire commune (fig. 5) [9]. Le CAV complet est associé dans 50 % des cas à la trisomie 21. La forme partielle (CAV partiel) se compose

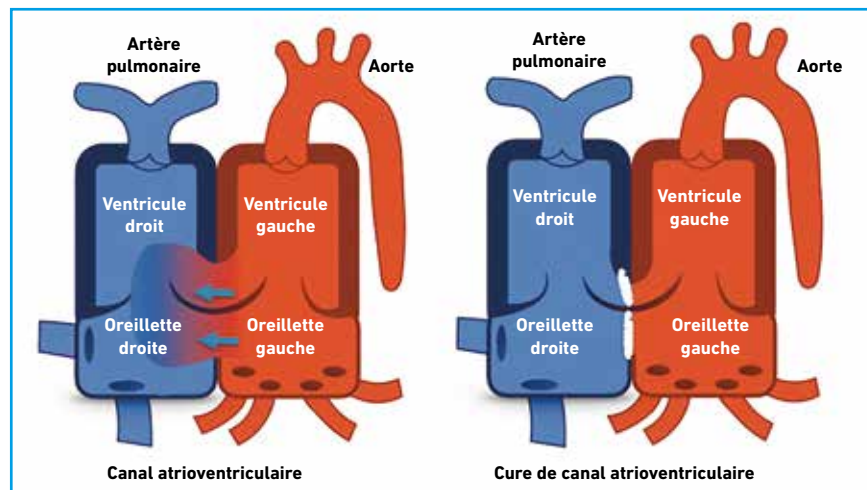


Fig. 5 : Canal atrioventriculaire complet (CAV). Il s'agit d'une cardiopathie à *shunt* gauche-droite caractérisée par une CIV d'admission, une CIA ostium *primum* et une valve atrioventriculaire commune engendrant des symptômes d'hyperdébit pulmonaire avec un retentissement sur la courbe de poids dès le 2^e mois de vie. La réparation est réalisée à partir de 3 mois de vie avant la fixation des résistances vasculaires pulmonaires.

d'une CIA *ostium primum* et d'un anneau atrioventriculaire unique avec deux orifices valvulaires. Il existe des formes intermédiaires avec une CIV d'admission ayant évolué vers une fermeture partielle par des attaches de la valve commune. Le CAV partiel ou intermédiaire engendre moins de symptômes que le CAV complet, dont la symptomatologie a été décrite plus haut : dyspnée croissante, difficultés alimentaires, prise de poids difficile. Les enfants avec un CAV partiel peuvent être complètement asymptomatiques ou parfois avoir une sensibilité accrue aux infections respiratoires et/ou une courbe staturo-pondérale un peu altérée.

Quand opérer ? Le CAV complet est opéré vers 3-6 mois avant la fixation des RVP [6, 9]. À partir du 2^e mois de vie, les nourrissons deviennent habituellement très symptomatiques en raison de l'hyperdébit pulmonaire. En l'absence d'intervention, ces patients vont évoluer vers un syndrome d'Eisenmenger dans un délai variable. La réparation consiste en une fermeture de la CIA et de la CIV et la séparation de la valve unique en deux valves [9].

En l'absence de symptômes significatifs, le CAV partiel est aujourd'hui réparé vers 3-5 ans en France. On peut le réparer plus tôt si l'enfant est très symptomatique. Une intervention plus tardive peut se discuter en l'absence de surcharge volumétrique significative du VD et/ou de fuite significative sur les valves atrioventriculaires. L'objectif de la réparation est de prévenir les complications à long terme : dilatation chronique du VD, troubles du rythme, hypertension artérielle pulmonaire et complications valvulaires. Un CAV partiel non opéré chez l'adulte avec une surcharge chronique du VD et sans hypertension pulmonaire doit être opéré et ceci par un chirurgien cardiaque congénitaliste (ESC Adulte CHD 2020 classe 1C) [7].

● Le canal artériel

La persistance du canal artériel peut engendrer des symptômes d'insuffisance

cardiaque chez le nourrisson s'il est très large [2]. Le traitement de choix est la fermeture percutanée par prothèse à tout âge si elle est techniquement faisable (ESC Adulte CHD 2020 classe 1C) [7]. Elle se fait aujourd'hui même chez le prématuré ou l'hypotrophe si la forme anatomique s'y prête. La chirurgie reste une alternative chez le très jeune enfant ou en cas d'anatomie peu favorable.

2. Les cardiopathies obstructives de la voie droite sans ductodépendance néonatale

Elles engendrent une symptomatologie variable en fonction de la sévérité de l'obstruction. Il n'y a habituellement pas ou peu de difficultés alimentaires ou de retentissement sur la courbe pondérale.

● Sténose pulmonaire

Cette malformation cardiaque représente 8 % de toutes les cardiopathies congénitales [1, 10]. Il s'agit d'une anomalie de la valve pulmonaire par épaississement des feuillets responsable d'une obstruction droite plus au moins sévère [10]. Les formes critiques peuvent parfois être ductodépendantes en période néonatale. Le plus souvent, l'obstruction se développe progressivement dans les premiers

mois de vie avec l'augmentation du débit cardiaque. En pédiatrie, il y a une indication de traitement urgent en cas de ductodépendance et de cyanose néonatale [11]. On recommande de lever l'obstacle dès que le gradient moyen transvalvulaire pulmonaire atteint 40 mmHg (AHA Ped 2011 classe 1A) même si, en pratique clinique, on attend souvent une pression intra-VD isosystémique avant d'intervenir chez le patient asymptomatique [11].

Le traitement de choix de la sténose valvulaire pulmonaire est aujourd'hui la dilatation valvulaire par cathétérisme cardiaque (AHA Ped 2011 et ESC Adulte CHD 2020 classe 1C) [7, 11]. L'indication chez l'adulte est retenue dès que le gradient transvalvulaire pulmonaire est supérieur à V max 4 m/s même chez le patient asymptomatique (ESC 2020 Adulte CHD classe 1C) [7, 10, 11]. La procédure donne de très bons résultats à moyen et long terme avec peu de nécessité de réintervention.

● Tétralogie de Fallot

Il s'agit de la malformation cardiaque cyanogène la plus fréquente. Anatomiquement, la cardiopathie est caractérisée par une CIV de la voie d'éjection avec une bascule antérieure du *septum conal*

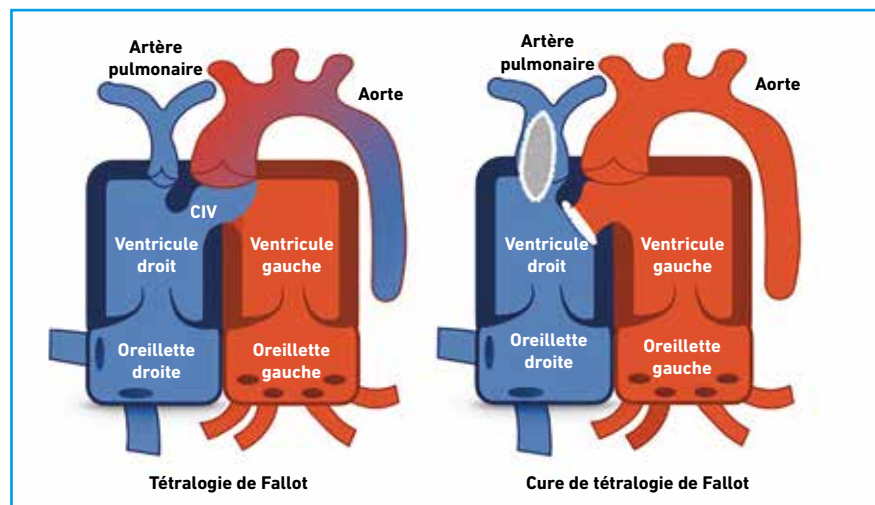


Fig. 6 : La tétralogie de Fallot est caractérisée par une CIV de la voie d'éjection, une aorte à cheval au-dessus de celle-ci et une hypoplasie de la voie pulmonaire. Le traitement chirurgical se fait dans la majorité des cas entre 3-6 mois avec fermeture de CIV et élargissement de la voie pulmonaire.

Revue générale

POINTS FORTS

- L'anatomie et l'histoire naturelle des cardiopathies congénitales déterminent le moment de l'intervention.
- Les cardiopathies à gros *shunt* gauche-droite (CIV large, CAV complet, large CA) causent des symptômes d'insuffisance cardiaque dans la première année de vie. Elles sont à opérer à partir de 3 mois de vie (CIV large, CAV complet) ou à traiter par cathétérisme à tout âge si c'est techniquement faisable (large CA).
- La tétralogie de Fallot est la cardiopathie cyanogène la plus fréquente. Elle est opérée entre 3 et 6 mois.
- Les cardiopathies obstructives de la voie droite ou gauche sont à opérer/traiter par cathétérisme dès que l'obstruction devient significative selon les recommandations existantes (ESC Adulte CHD 2020; AHA Pediatric Interventions 2011) [7, 11].
- Les cardiopathies à faible retentissement clinique dans l'enfance (CIA, RVPA partiel, petit CA) sont découvertes à tout âge et nécessitent une prise en charge en cas de retentissement hémodynamique avéré (ESC Adulte CHD 2020) [7].

créant un obstacle souvent dynamique, musculaire sous-pulmonaire (**fig. 6**) [12]. Ce phénomène est associé à une hypoplasie plus au moins marquée de la voie pulmonaire avec une valve pulmonaire souvent épaisse et une aorte à cheval au-dessus de la CIV. Autour de 50 % de ces patients ont aujourd'hui un diagnostic prénatal de leur pathologie (90 % en Île-de-France) [3, 13]. La majorité est asymptomatique en période néonatale en dehors d'un souffle sur la voie pulmonaire avec peu ou pas de cyanose. La cyanose est d'autant plus importante que l'obstacle pulmonaire est sévère, et elle se majore progressivement quand l'enfant grandit. L'obstacle sous-pulmonaire dynamique musculaire est à l'origine du risque de malaise connu dans cette pathologie.

Quand opérer ? En France, la réparation est effectuée entre l'âge de 3 et 6 mois [12]. Les problèmes à long terme après réparation d'une tétralogie de Fallot sont multiples : dilatation chronique du ventricule droit par une fuite pulmonaire libre après résection de la valve pulmonaire

anormale, troubles du rythme ventriculaire, intolérance à l'effort et risque de mort subite. La valvulation pulmonaire est indiquée à l'âge adulte en cas d'insuffisance pulmonaire sévère (fraction de régurgitation de 30-40 % à l'IRM) chez le patient symptomatique (ESC Adulte CHD 2020 classe 1C) [7].

3. Les cardiopathies obstructives de la voie gauche sans ductodépendance néonatale

Les cardiopathies obstructives de la voie gauche sans ductodépendance néonatale comme la **sténose (sous- ou supra-) valvulaire aortique** engendrent une symptomatologie variable en fonction de la sévérité de l'obstruction. Le substrat anatomique d'une sténose valvulaire aortique est le plus souvent une bicuspidie aortique. L'obstruction se développe progressivement dans les premiers mois de vie avec l'augmentation du débit cardiaque.

Quand opérer ? L'indication d'intervention est retenue en pédiatrie si le gra-

dient pic à pic transvalvulaire mesuré sous sédation au cathétérisme dépasse ≥ 50 mmHg chez l'enfant asymptomatique (AHA Ped 2011 classe 1B) [10]. En pratique clinique, c'est le gradient transvalvulaire moyen ≥ 50 mmHg obtenu en échocardiographie qui est utilisé. Selon les équipes, le traitement de première intention repose sur la chirurgie ou la dilatation percutanée dont les résultats sont comparables [14]. Chez l'adulte, les récentes recommandations de l'ESC 2020 retiennent une indication opératoire en cas de sténose sévère chez un patient symptomatique dès un gradient moyen ≥ 40 mmHg (classe 1B). Chez le patient asymptomatique, l'indication est retenue si le test d'effort est pathologique (classe 1C), s'il y a une dysfonction VG (EF < 50 %) (classe 1C) ou s'il y a une baisse anormale de la tension artérielle en fin de test d'effort (classe IIaC) [7].

Les cardiopathies prises en charge dans l'enfance ou plus tard

Il s'agit majoritairement des cardiopathies non cyanogènes à type de *shunt* gauche-droite modéré comme la communication interatriale (CIA), le retour veineux pulmonaire partiel (RVPAP) ou le CA de petite/moyenne taille. Leur point commun est qu'elles n'engendrent pas (ou peu) de symptômes pendant la petite enfance et peuvent être découvertes à tous les âges lors d'un bilan de souffle, un bilan sportif ou un bilan systématique pour un motif non cardiaque. Il y a très rarement un impact sur la courbe staturo-pondérale sauf pour une très large CIA ou un RVPA partiel de tout un poumon.

1. Communication interatriale/retour veineux pulmonaire partiel

Ces cardiopathies non cyanogènes de type *shunt* gauche-droite engendrent une surcharge volumétrique chronique du VD pouvant causer à terme une

Urgence néonatale Décès sans intervention	● Transposition des gros vaisseaux ● Retour veineux pulmonaire anormal total ● Cardiopathie avec ductodépendance pour la circulation systémique ● Cardiopathie avec ductodépendance pour la circulation pulmonaire	Opération néonatale
Cardiopathies avec insuffisance cardiaque dans la petite enfance	● Communication interventriculaire large ● Canal atrioventriculaire complet ● Large canal artériel	OP ≥ 3 mois OP ≥ 3 mois KT à tout âge
Cardiopathies avec surcharge barométrique chronique	● Sténose vasculaire pulmonaire ● Sténose valvulaire aortique ● Tétralogie de Fallot	KT si grad moy ≥ 40 mmHg^{°°} OP si grad moy ≥ 50 mmHg* OP > 3 mois
Cardiopathies avec surcharge volumétrique chronique	● Communication interatriale large ● Canal atrioventriculaire partiel, retour veineux pulmonaire partiel ● Communication interventriculaire de taille moyenne sans HTP	KT ≥ 15-20 kg OP ≥ 3-5 ans OP si impact hd
Cardiopathies sans/avec faible retentissement dans l'enfance à risque de complications à long terme	● Communication interatriale de petite/moyenne taille ● Retour veineux pulmonaire partiel ● Canal artériel de petite taille	Opération/KT si retentissement hémodynamique

Tableau 1 : Résumé du moment d'intervention pour les principales cardiopathies. **Abréviations :** KT: cathétérisme cardiaque; HTP: hypertension pulmonaire; hd: hémodynamique; OP: opération. ^{°°}Recommandation selon AHA Pediatric Interventions 2011 [11]: en pratique clinique en pédiatrie on attend souvent une progression de l'obstacle jusqu'à une pression intraventriculaire droite isosystémique. *L'ESC a récemment baissé le cut-off d'intervention à un gradient moyen > 40 mmHG pour les adultes. En pédiatrie, le seuil d'intervention ≥ 50 mmHg reste répandu.

dyspnée d'effort, des troubles du rythme, l'hypertension artérielle pulmonaire et enfin, tardivement, une défaillance droite [15].

● Quand intervenir pour une CIA ?

Il y a une indication de fermeture de la CIA en cas de dilatation des cavités droites même chez le patient asymptomatique en l'absence d'hypertension artérielle pulmonaire (AHA Ped 2011 et ESC Adulte CHD 2020 classe 1B) [7, 11]. La CIA est le plus souvent traitée par cathétérisme cardiaque, si sa position et les berges autour le permettent techniquement (ESC Adulte CHD 2020 classe 1C) [7]. Cette intervention est possible sans aucune difficulté technique à partir de 15-20 kg. La fermeture chirurgicale reste l'option thérapeutique de choix en cas de large CIA sans berges ou de symptômes significatifs chez un très jeune enfant. Au-delà de 10-12 kg, elle est souvent réalisable sans transfusion.

● Quand opérer un RVPA ?

Le RVPA partiel est anatomiquement très hétérogène et le choix de l'âge idéal pour l'opération dépendra de sa forme

anatomique et du moment de sa découverte. En cas de retentissement hémodynamique significatif et de symptômes, l'indication opératoire est retenue même chez le jeune enfant. Chez l'enfant asymptomatique, l'opération sera programmée souvent à partir de 3 ans (15 kg) ou un peu plus tard.

■ Conclusion

Quasiment la moitié des cardiopathies congénitales nécessite une prise en charge chirurgicale ou interventionnelle. Le moment de l'intervention dépend de l'histoire naturelle de la cardiopathie en l'absence d'intervention afin de prévenir :
 – le risque vital pour les urgences néonatales ;
 – les complications à court terme avec l'insuffisance cardiaque du nourrisson pour les cardiopathies de type *shunt* gauche-droite ou la cyanose pour les cardiopathies obstructives ;
 – les complications plus tardives des autres cardiopathies comme la surcharge volumétrique ou barométrique ventriculaire, les troubles du rythme, l'hypertension artérielle pulmonaire et dernièrement la défaillance cardiaque droite ou gauche à long terme (**tableau 1**).

BIBLIOGRAPHIE

1. HOFFMAN JI, KAPLAN S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 2002;39:1890-1900.
2. ARVIND B, SAXENA A. Timing of Interventions in Infants and Children with Congenital Heart Defects. *Indian J Pediatr*, 2020;87:289-294.
3. KHOSHNOOD B, LELONG N, LECOURBE A *et al*. Surveillance épidémiologique et diagnostic prénatal des malformations. Évolution sur 35 ans, 1981-2014 (Brochure éditée en 2016). Inserm UMR1153, équipe EPOPé – Université Paris Descartes, p. 35. [Disponible sur: www.epopé-inserm.fr/wp-content/uploads/2018/01/Brochure35ans19812014.pdf].
4. Authors/TaskForceMembers;SARRISGE, BALMER C, BONOU P *et al*. Clinical guidelines for the management of patients with transposition of the great arteries with intact ventricular septum. *Cardiol Young*, 2017;27:530-569.
5. RAO PS. Consensus on timing of intervention for common congenital heart diseases: part II - cyanotic heart defects. *Indian J Pediatr*, 2013;80:663-674.
6. RAO PS. Consensus on timing of intervention for common congenital heart diseases: part I - acyanotic heart defects. *Indian J Pediatr*, 2013;80:32-38.
7. BAUMGARTNER H, DEBACKER J, BABU-NARAYAN SV *et al*. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J*, 2021;42:563-645.

Revue générale

8. SANTHANAM H, YANG L, CHEN Z *et al.* A meta-analysis of transcatheter device closure of perimembranous ventricular septal defect. *Int J Cardiol*, 2018; 254:75-83.
9. CALKOEN EE, HAZEKAMP MG, BLOM NA *et al.* Atrioventricular septal defect: From embryonic development to long-term follow-up. *Int J Cardiol*, 2016;202: 784-795.
10. CUYPERS JA, WITSENBURG M, VANDERLINDE *et al.* Pulmonary stenosis: update on diagnosis and therapeutic options. *Heart*, 2013;99:339-347.
11. FELTES TF, BACHA E, BEEKMAN RH *et al.*; American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; American Heart Association. Indications for cardiac catheterization and intervention in pediatric cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Practice Guideline Circulation*, 2011;123:2607-2652.
12. VAN DER VEN JPG, VAN DEN BOSCH E, BOGERS AJCC *et al.* Current outcomes and treatment of tetralogy of Fallot. F1000Res, 2019;8:F1000 Faculty Rev-1530.
13. VAN VELZEN CL, KET JCF, VAN DE VEN PM *et al.* Systematic review and meta-analysis of the performance of second-trimester screening for prenatal detection of congenital heart defects. *Int J Gynaecol Obstet*, 2018;140:137-145.
14. STAPLETON GE. Transcatheter management of neonatal aortic stenosis. *Cardiol Young*, 2014;24:1117-1120.
15. GEVA T, MARTINS JD, WALD RM. Atrial septal defects. *Lancet*, 2014;383:1921-1932.

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



Retrouvez les cas cliniques d'HTA et de lipidologie publiés tous les 15 jours et auto-évaluez-vous de façon anonyme :

www.realites-cardiologiques.com

Avec le soutien institutionnel des Laboratoires



Revue générale

Occlusion percutanée de l'auricule gauche : pour qui et comment ?

RÉSUMÉ : La thrombogénèse de l'auricule gauche est un élément majeur dans la physiopathologie des accidents emboliques de la fibrillation atriale. Les études de suivi de patients contre-indiqués aux anticoagulants, après la publication de la non-infériorité de cette technique par rapport au traitement anticoagulant dans les études randomisées initiales, confirment la place indispensable de cette technique dans la prise en charge de ces patients à haut risque, dans la FA non valvulaire.

L'efficacité de cette technique, sa faisabilité et sa sécurité sont devenues excellentes, associées aux évolutions technologiques des prothèses, beaucoup plus faciles à implanter, et aux opérateurs habitués à ces techniques réalisées dans l'oreillette gauche. Le développement est simplement limité car restreint pour l'instant dans notre pays aux patients contre-indiqués de façon formelle et définitive au traitement anticoagulant oral et ayant un score de $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 4$.

On peut espérer, au vu de l'amélioration de ces techniques, qu'il soit possible de s'adresser à tous les patients contre-indiqués de façon formelle, simplement quand ils ont une indication formelle de classe I d'anticoagulation orale.



P. DEFAYE

Unité de Rythmologie et Stimulation cardiaque,
CHU de Grenoble Alpes, GRENOBLE.

La fibrillation atriale (FA) est l'arythmie la plus fréquente avec environ 1 million de patients atteints en France. Dans les recommandations du traitement et dans la triade ABC des recommandations ESC [1], l'anticoagulation (A) est un élément majeur. Dans les recommandations actuelles, tout patient présentant de la FA avec un score de $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ doit être anticoagulé, de préférence avec un anticoagulant oral direct (AOD). On sait également que plus de 90 % des AVC cardio-emboliques de la FA prennent leur origine dans l'auricule gauche, résidu embryologique en rapport avec l'oreillette gauche [2].

Pendant longtemps, la seule alternative au traitement anticoagulant, en cas de contre-indication majeure et définitive à celui-ci, a été la ligature ou l'exclusion chirurgicale de l'auricule gauche [3] avec des résultats contradictoires [4]. La mise sur le marché de la pro-

thèse Boston Scientific WATCHMAN avec son marquage CE en 2004 et son agrément par la FDA en 2015, après les études PROTECT-AF (2009) [5] et PREVAIL (2014) [6], a révolutionné l'approche de la fermeture de l'auricule. Le marché français se répartit actuellement entre cette prothèse et la prothèse Abbott Amplatzer/Amulet. Depuis, en tout cas en France, et même si l'horizon s'éclaircit à ce propos, les indications officielles restent, somme toute, limitées aux contre-indications formelles et définitives aux anticoagulants dans la FA non valvulaire

Recommandations actuelles : ESC et recommandations françaises

Pour valider initialement la fermeture d'auricule, des études randomisées comparant la prothèse WATCHMAN

Revue générale

et le traitement anticoagulant, pour des patients présentant une FA non valvulaire et non contre-indiqués aux anticoagulants, ont été publiées. Elles ont montré une non-infériorité de la fermeture percutanée par rapport au traitement anticoagulant (AVK en fait). Plus récemment ont été publiés les résultats à long terme – à 5 ans – de ces études qui ont été prolongées par des registres. Cela confirme, d'une part, la sécurité de la procédure [7], de l'autre, son efficacité.

Le taux de succès d'implantation avec une prothèse de première génération est de 94 %. Le taux d'AVC ischémique à 5 ans dans le registre PROTECT-AF est calculé à 1,3 % par an *versus* 5,86 % pour une population non traitée avec le même score de CHA₂DS₂-VASc, soit une réduction de 78 %. Pour le registre tiré de l'étude PREVAIL, le taux d'AVC par an est de 2,2 % *versus* 7,1 % sans traitement, ce qui correspond à une réduction de 69 % (fig. 1).

Pour les patients contre-indiqués à un traitement anticoagulant oral, seuls des registres ont été publiés. Le registre le plus important et le plus récent est le registre EWOLUTION. Dans celui-ci,

1 025 patients ont été inclus dans 47 centres. Leur score de CHA₂DS₂-VASc est en moyenne de $4,5 \pm 1,6$. 73 % des patients sont contre-indiqués aux anticoagulants oraux. Le taux d'AVC est de 1,1 %/an *versus* 7,2 % à score de CHA₂DS₂-VASc identique (réduction de 84 %). Le risque hémorragique est de 2,6 %/an *versus* 5 % à score de HAS-BLED identique (réduction de 48 %) [8].

Tout cela est associé – au fur et à mesure de la publication des études et registres – à une amélioration des taux de succès d'implantation (de 90,9 % pour PROTECT-AF à 98,5 % dans EWOLUTION). Les événements graves liés à la procédure ont dans le même temps considérablement diminué (8,7 % dans PROTECT-AF et 2,7 % dans EWOLUTION). Depuis lors, le marquage CE de la nouvelle version de la prothèse WATCHMAN (la prothèse WATCHMAN FLX qui a obtenu le marquage CE en 2019) a permis de simplifier les procédures, en améliorant encore les taux de succès d'implantation, et de diminuer les risques péri-interventionnels.

Les recommandations européennes ont été à nouveau publiées à l'automne 2020

et un chapitre est consacré à la fermeture d'auricule percutanée [1]. La fermeture percutanée de l'auricule gauche est positionnée en classe IIb (niveau d'évidence B) des recommandations pour prévenir l'AVC dans la FA non valvulaire quand il existe des contre-indications à l'anticoagulation au long cours (saignements intracérébraux sans cause réversible habituellement). Il s'agit d'une classe IIb car il n'y a en fait aucune étude randomisée dans cette indication, uniquement des registres.

La CNEDIMTS (Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé, commission dépendante de la HAS) a publié ses recommandations en juin 2014 pour la France [9]. Celles-ci avaient suivi le consensus publié sur ce sujet par le groupe de rythmologie et le groupe de cardiologie interventionnelle (GACI) de la SFC [10]. Ces recommandations ont abouti à une publication au *Journal officiel* en juin 2016, avec des indications très restrictives tenant compte de l'état des lieux de l'époque en termes de résultats de publication.

La fermeture transcathéter de l'appendice auriculaire gauche est recommandée pour des patients présentant une FA non valvulaire à haut risque thromboembolique avec un score de CHA₂DS₂-VASc ≥ 4 et une contre-indication formelle et permanente au traitement anticoagulant. Il est bien stipulé qu'il ne s'agit pas d'une alternative au traitement anticoagulant. Cela ne peut pas être une alternative. L'environnement technique est précisé. La chirurgie cardiaque est obligatoire et doit se situer sur le même site au cas où une conversion en urgence serait nécessaire : migration exceptionnelle de prothèse ou plaie exceptionnelle de l'oreille.

Vers une extension des indications

Ces recommandations limitent les indications à des patients souvent très

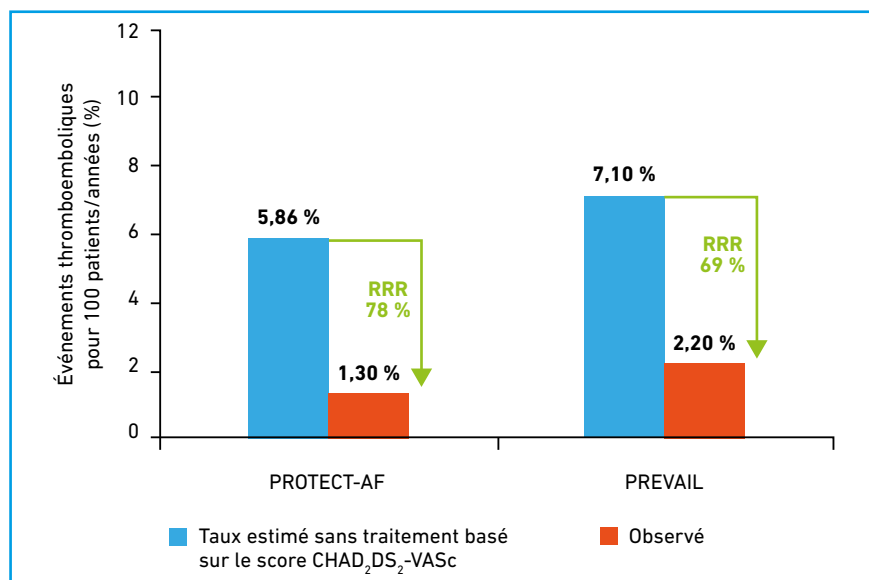


Fig. 1 : Réduction du risque d'AVC dans les registres de suivi à 5 ans de PROTECT-AF et PREVAIL comparée au taux estimé sans traitement avec un score de CHA₂DS₂-VASc identique [7]. RRR : relative risk reduction.

âgés avec de nombreuses comorbidités. Beaucoup de pays européens ne se limitent pas aux scores de CHA₂DS₂-VASc aussi élevés, ce qui est assez logique au vu du développement de cette technique avec des opérateurs de plus en plus performants, habitués à cette technique, manipulant au quotidien des sondes dans l'oreillette gauche, notamment dans l'ablation des troubles du rythme atriaux. La morbi-mortalité est presque nulle dans un centre entraîné. Dans de nombreux pays, la logique permet de réaliser ces gestes quand le score de CHA₂DS₂-VASc est ≥ 2 et constitue une contre-indication majeure aux anticoagulants.

Il n'y a en fait aucune raison valable que les indications de fermeture ne suivent pas les recommandations concernant l'anticoagulation orale (fig. 2) [11].

De même, une autre indication logique est la réalisation dans le même temps de l'ablation de la FA et de la fermeture d'auricule. Il n'a jamais été prouvé que l'ablation diminuait le risque thromboembolique et l'association des deux techniques est complémentaire pour les patients dont le score de CHA₂DS₂-VASc est ≥ 2 . C'est l'objet de l'étude OPTION

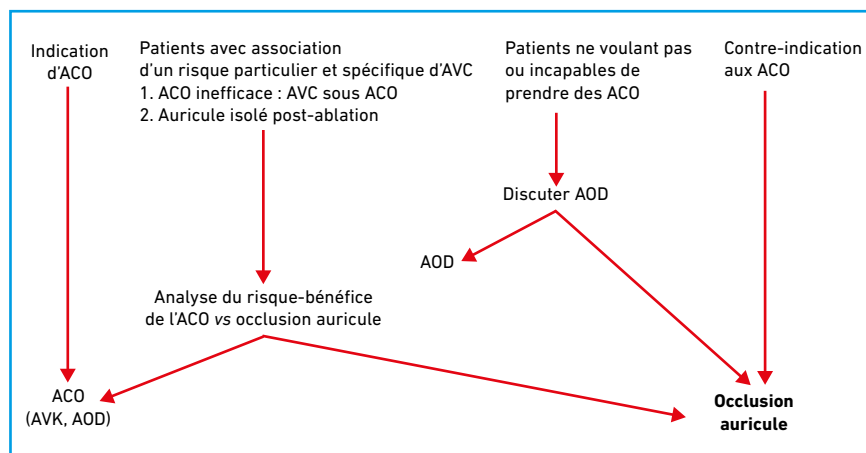


Fig. 3: Patients avec indication de fermeture d'auricule potentielle en raison du risque d'AVC lié à une FA. ACO: anticoagulant oral.

avec la prothèse WATCHMAN FLX, en cours dans un certain nombre de centres européens.

Dans une étude récente de Fassini *et al.* menée sur 49 patients, le taux annuel de saignements est de 2 % *versus* 4,9 % dans une population équivalente en termes de score de HAS-BLED (réduction de 60 %), et le taux d'AVC de 1 % *versus* 3,5 % dans une population équivalente en termes de HAS-BLED (réduction de 71 %) [12]. Cette indication est vraiment très prometteuse [13].

■ Indications futures

On peut penser qu'au fur et à mesure de la simplification de la procédure au sein d'équipes entraînées et au vu des bons résultats des études de suivi avec un très faible taux d'embolies systémiques et d'hémorragies, la fermeture d'auricule percutanée pourra se développer [14].

Certains patients ayant présenté un AVC lié à une FA pourraient être mieux protégés par ce geste interventionnel. Après ablation extensive de l'oreillette gauche avec isolation électrique de l'auricule dans la FA persistante, ce geste pourrait également être nécessaire devant le risque de thrombus dans cet auricule devenu atone. On pourrait même imaginer, dans le meilleur des mondes, qu'un patient puisse choisir entre fermeture et anticoagulation à vie au vu des études randomisées en faveur. Il nous faudrait quand même établir la non-infériorité de la fermeture d'auricule par rapport au traitement anticoagulant par AOD car toutes les études randomisées ont été effectuées *versus* AVK [15] (fig. 3).

■ Comment fermer l'auricule ?

Le geste interventionnel s'est considérablement simplifié au sein d'une équipe entraînée. Nous décrirons la mise en

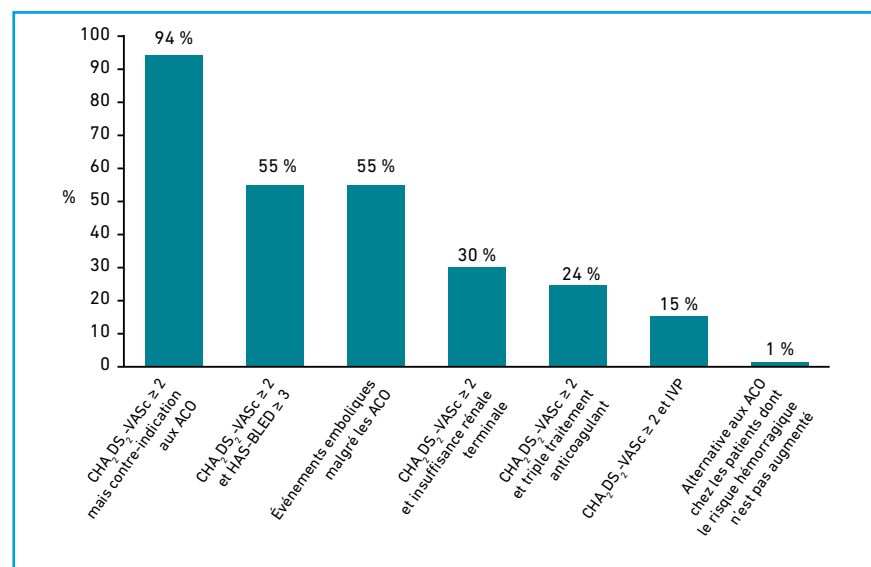


Fig. 2: Indications de fermeture de l'auricule gauche en Europe [11].

Revue générale



Fig. 4 : Dispositif WATCHMAN FLX permettant une simplification de la procédure de fermeture d'auricule. La prothèse est plus courte, ce qui lui permet de s'adapter à toutes les tailles d'auricule avec facilitation de recapture pour optimiser la position (tailles de 20 à 35 mm de diamètre).

place de la prothèse WATCHMAN FLX dont nous avons l'habitude dans notre équipe (**fig. 4**).

Ce geste est réalisé en salle interventionnelle d'arythmologie. Le patient est intubé-ventilé car il est nécessaire de réaliser une échographie transœsophagienne (ETO) durant tout le geste. C'est l'examen majeur permettant de nous guider et d'affirmer le bon positionnement de la prothèse.

Au préalable, un scanner injecté de l'oreillette gauche a été réalisé. Ce scanner est interprété grâce à un logiciel spécifique qui va nous permettre de connaître l'incidence radiologique idéale pour un bon positionnement, en ayant l'auricule de l'ostium à sa longueur de profil. Ce scanner va également nous donner une première idée du diamètre

ostial de l'auricule pour choisir le bon dispositif (**fig. 5**).

Ce travail est effectué en amont du geste interventionnel. Il va permettre également d'éliminer un thrombus de l'auricule. Certains thrombus ne contre-indiquent pas formellement l'occlusion de l'auricule, notamment quand il s'agit de thrombus distaux.

La première étape va être la ponction transseptale, qui est ici extrêmement facile car l'ETO est en place. Une ponction, si possible postérieure et inférieure, est recommandée (ce qui est très théorique à notre sens), avec échange sur fil guide dans la veine pulmonaire supérieure G car l'auricule est fragile.

Pendant le temps de préparation, l'échographe aura évalué la forme et la taille

de l'auricule, le nombre de lobes, notamment proximaux, et confirmé l'absence de thrombus. On va mesurer le diamètre maximum et la profondeur à un angle de 0°, 45°, 90° et 135°. Ces mesures doivent être comprises entre 14 et 31,5 mm pour admettre cette prothèse.

Le patient est sous héparine pendant la procédure avec un objectif d'ACT (*activated clotting time*) modéré à environ 200 s car ces patients sont contre-indiqués aux anticoagulants.

Après la ponction transseptale, une sonde de type *pigtail* est positionnée dans l'auricule à travers une gaine porteuse de diamètre 15 French (gaine pour la prothèse WATCHMAN FLX) pour l'opacifier et définir son ostium ainsi que son anatomie de façon complémentaire à l'ETO.

La discussion entre les opérateurs et l'échographe va permettre de choisir la taille de la prothèse à partir d'abaques pré-définies en fonction du diamètre ostial. Le taux de compression de la prothèse par rapport au diamètre de l'auricule après mise en place doit être calculé entre 30 % et 10 %. C'est-à-dire qu'une prothèse ne doit pas être trop comprimée car elle risquerait alors de s'expulser comme un bouchon de champagne. Elle ne doit pas non plus ne pas être assez comprimée car il y aurait alors un risque de migration. C'est la complication la plus redoutée.

La prothèse choisie est ensuite montée sur la gaine, puis sortie dans l'auricule

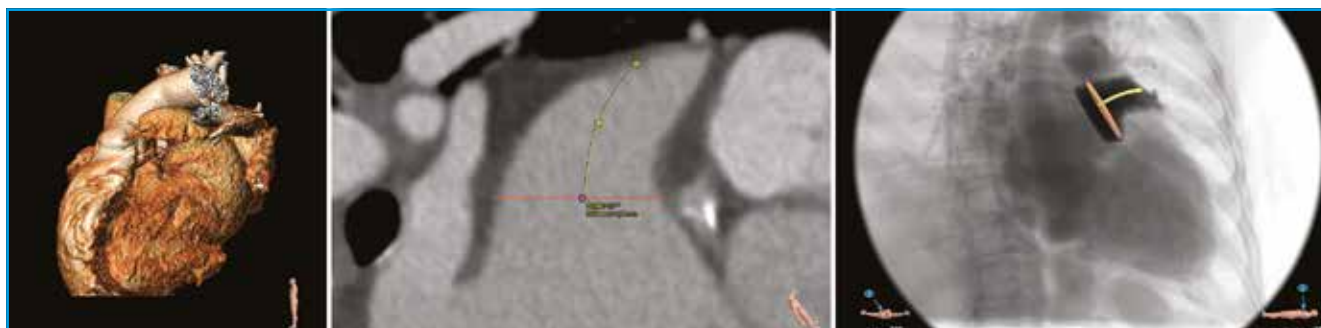


Fig. 5 : Positionnement pré-interventionnel de la prothèse WATCHMAN sur un scanner simulé permettant d'obtenir l'incidence radiologique optimale pour le positionnement ainsi que la taille de la prothèse.



Fig. 6 : Technique de déploiement de la "boule".

de façon très délicate, un peu comme une boule (fig. 6). Lorsque la boule est créée, deux méthodes de déploiement peuvent être utilisées : méthode de retrait ou méthode en poussant. La plupart du temps, nous combinons ces deux méthodes, le but étant d'aligner les marqueurs des épaules de la prothèse au niveau de l'ostium estimé et de retirer l'ensemble jusqu'au déploiement de la

prothèse. Cette prothèse est totalement recapturable et repositionnable avant son relargage car la position échographique transœsophagienne doit être parfaite (fig. 7 et 8).

L'échographiste va ensuite vérifier en ETO que la position de la prothèse est optimale, que le taux de compression se situe entre 10 et 30 % et qu'il n'y a pas de fuite significative paraprothétique. On admet une fuite jusqu'à 5 mm de diamètre (fig. 9 et 10). Un test de traction

(TUG test) est ensuite réalisé. Il permet de vérifier que la prothèse est stable ; elle doit revenir à sa place initiale.

Enfin, après avoir validé la parfaite position échographique transœsophagienne, le moment est venu de libérer la prothèse de l'outil de mise en place. Il faut dévisser le cathéter de 3 à 5 tours pour libérer la prothèse WATCHMAN FLX (fig. 11). La fermeture cutanée au pli de l'aîne se fait par un point en 8 qui sera retiré à la sortie à la 24^e heure.

Le traitement postopératoire est habituellement une double ou une simple antiagrégation plaquettaire à poursuivre jusqu'à la fin de la phase d'endothélialisation de la prothèse, c'est-à-dire jusqu'au contrôle ETO réalisé au 45^e jour. Ce traitement est habituellement décidé lors de la réunion

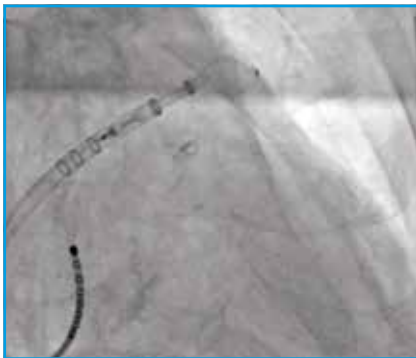


Fig. 7 : Formation de la boule avant déploiement de la prothèse.

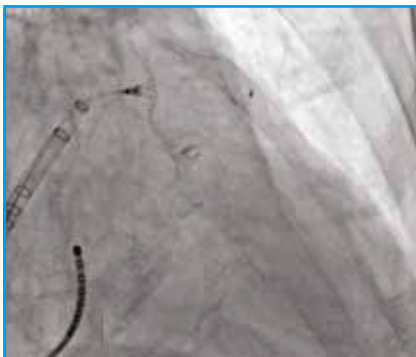


Fig. 8 : Déploiement complet de la prothèse qui est encore attachée à la gaine de mise en place.



Fig. 9 : Bonne position de la prothèse en ETO.



Fig. 10 : Vérification de l'étanchéité au Doppler couleur.



Fig. 11 : Prothèse WATCHMAN en place dans l'auricule G.

Revue générale

POINTS FORTS

- Il existe désormais de nouvelles prothèses avec un taux de succès d'implantation > 98 %. Il s'agit d'une technologie sûre et efficace.
- Malgré cela, les indications sont encore limitées aux patients formellement contre-indiqués aux anticoagulants de façon définitive et avec score de CHA₂DS₂-VASc ≥ 4.
- Une extension est espérée aux scores plus bas dès qu'une anticoagulation est impérieuse (classe I d'anticoagulation) et qu'il existe une contre-indication définitive à l'anticoagulation.

pluridisciplinaire qui a formalisé l'indication. Le traitement au long cours est également discuté dans cette réunion. Nous tendons de plus en plus vers l'arrêt de ce traitement au long cours.

Conclusion

Le traitement percutané par fermeture de l'auricule gauche évolue rapidement sur le plan technique avec de nouvelles prothèses plus faciles à mettre en place. Dans les centres entraînés, la morbidité de cette procédure est extrêmement faible. Les registres les plus récents confirment les taux d'échec d'implantation vraiment exceptionnels et l'adaptabilité des prothèses à toutes les formes et diamètres d'auricule gauche. Pour l'instant, les recommandations officielles au remboursement les réservent aux patients contre-indiqués aux anticoagulants oraux de façon formelle et définitive, la plupart du temps dans le contexte de risque cérébral mais aussi digestif, urologique ou de chutes à répétition et quand le score de CHA₂DS₂-VASc est ≥ 2. Cela restreint énormément les indications.

Il paraît temps, avec les progrès de cette technique, d'étendre les indications simplement aux patients formellement contre-indiqués de façon définitive aux anticoagulants, dans la FA non valvulaire, et pour lesquels l'indication

d'anticoagulation est une classe I, c'est-à-dire avec un score CHA₂DS₂-VASc > 2.

Une autre indication est en cours d'évaluation : c'est l'association avec un geste d'ablation de fibrillation atriale pour des patients avec un score de risque élevé. L'étude OPTION en cours permettra de répondre à cette question.

BIBLIOGRAPHIE

- HINDRICKS G, POTPARA T, DAGRES N *et al.* 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2021;42:373-498.
- YAGHI S, SONG C, GRAY WA *et al.* Left atrial appendage function and stroke risk. *Stroke*, 2015;46:3554-3559.
- MADDEN JL. Resection of the left auricular appendix: a prophylaxis for recurrent arterial emboli. *J Am Med Assoc*, 1949;140:769-772.
- MELDUNI RM, SCHAFF HV, LEE HC *et al.* Impact of left atrial appendage closure during cardiac surgery on the occurrence of early postoperative atrial fibrillation, stroke, and mortality: a propensity score-matched analysis of 10633 patients. *Circulation*, 2017;135:366-378.
- HOLMES DR, REDDY VY, TURI ZG *et al.* Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 2009;374:534-542.
- HOLMES DR, KAR S, PRICE MJ *et al.* Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol*, 2014;64:1-12.
- HOLMES DR, REDDY VY, GORDON NT *et al.* Long term safety and efficacy in continued access left atrial appendage closure registries. *J Am Coll Cardiol*, 2019;74:2879-2889.
- BOERSMA LV, INCE H, KISCHE S *et al.* Efficacy and safety of left atrial appendage closure with Watchman in patients with or without contraindication to oral anticoagulation: 1-year follow-up outcome data of the EWOLUTION trial. *Heart Rhythm*, 2017;14:1302-1308.
- HAS: Évaluation de l'occlusion de l'appendice auriculaire gauche par voie transcathéter. Juillet 2014. www.has-sante.fr
- KLUG D, COMMEAU P, DEFAYE P *et al.* Percutaneous occlusion of the LAA: an expert consensus statement. *Arch Cardiovasc Dis*, 2015;108:460-467.
- PISON L, POTPARA T, CHEN J *et al.* LAAC-indications, techniques, and outcomes: results of the EHRA. *Europace*, 2015;17:642-646.
- FASSINI G, GASPERETTI A, ITALIANO G *et al.* Cryoballoon pulmonary vein ablation and left atrial appendage closure procedure: a long-term follow-up analysis. *Heart Rhythm*, 2019;16:1320-1326.
- GASPERETTI A, FASSINI G, TUNDO F *et al.* A left atrial appendage closure combined procedure review: past, present and future perspectives. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2019;30:1345-1351.
- GLIKSON M, WOLFF R, HINDRICKS G *et al.* EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion-an update. *Europace*, 2019;euz258.
- FUKUTOMI M, DE BACKER O, SØNDERGAARD L. Indications, current adoption and future perspectives for percutaneous left atrial appendage closure. *Eurointervention*, 2019;14:1707-1709.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants: dons de recherche de la part de Boston Scientific.

I Astuces pour l'analyse critique d'article scientifique

Comprendre le principe des “modèles de risque compétitif” : nouveau gold standard dans les études pronostiques ?



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

Dans le cadre d'une étude pronostique, l'objectif est en général d'évaluer l'association statistique existant entre la mesure d'une variable d'intérêt (biomarqueur, facteur d'exposition...) et la survenue d'un événement clinique. Comme nous l'avons déjà abordé au sein de cette rubrique, afin de s'amender du risque de facteur de confusion potentiel lors de la mesure de cette association, réaliser une analyse multivariée permettant un ajustement sur ces facteurs de confusion est devenu la règle. Cela permet d'évaluer s'il existe bien une association “indépendante” entre la variable d'intérêt mesurée et la survenue de l'événement étudié. Dans ce sens, le modèle statistique le plus couramment utilisé pour ce type d'analyse est le modèle de Cox. Cependant, depuis déjà plusieurs années, la quasi-totalité des grands journaux de cardiologie exige systématiquement l'utilisation de modèles statistiques plus complexes, tenant compte de ce qu'on appelle le “risque compétitif entre les événements”. Ce type de modèle, bien plus exigeant et spécifique dans son analyse que le traditionnel modèle de Cox, est de plus en plus souvent utilisé dans les grands essais cliniques. C'est la raison pour laquelle nous avons choisi dans cet article d'expliquer simplement le principe du risque compétitif et de développer les points clés permettant de comprendre le résultat d'un modèle utilisant une analyse en risque compétitif.

À quoi correspond concrètement le “risque compétitif” ?

Lorsqu'on réalise un suivi clinique d'une cohorte de patients dans le cadre d'une étude pronostique, plusieurs événements peuvent survenir : infarctus du myocarde, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, passage en fibrillation auriculaire, mortalité d'origine cardiovasculaire ou non cardiovasculaire...

Force est de constater que ces différents événements ne sont pas indépendants les uns des autres. En effet, un patient présentant par exemple un infarctus du myocarde a par conséquent un risque plus élevé de mourir d'une cause cardiovasculaire. Il ne serait donc pas tout à fait juste d'étudier séparément la survenue de l'infarctus du myocarde ou de la mort d'origine cardiovasculaire sans tenir compte réciproquement de l'autre événement. C'est pourtant ce

Astuces pour l'analyse critique d'article scientifique

que propose l'utilisation d'un modèle statistique traditionnel comme le modèle de Cox. **Ainsi, dans le cadre de l'utilisation du modèle de Cox, on**

ne tient pas du tout compte du lien qui existe entre les différents événements et on ne regarde que la survenue des événements, isolément.

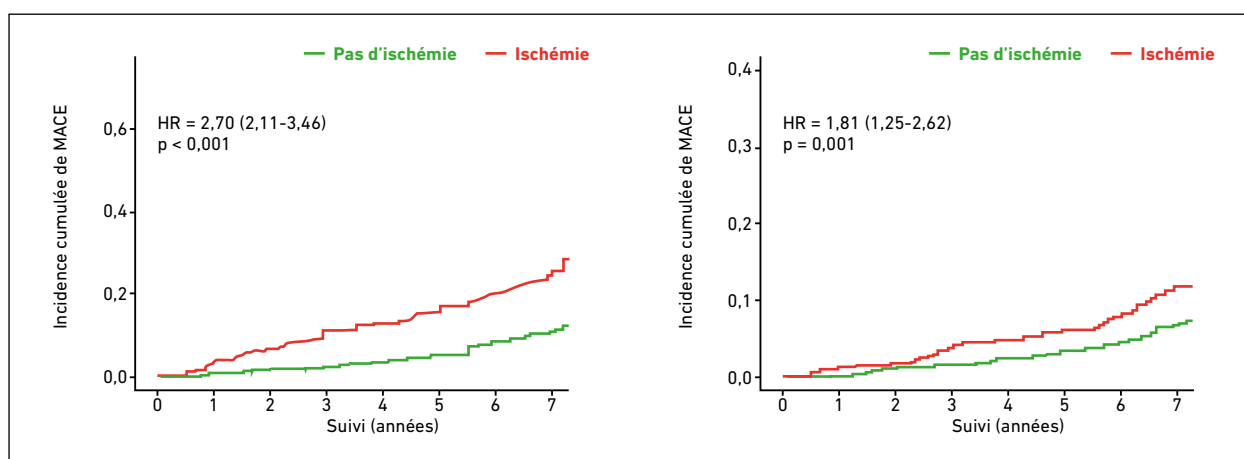
Le fait de ne pas prendre en compte l'existence d'un risque compétitif entre les événements lors de la réalisation d'un modèle de Cox entraîne **un risque de surestimer**

Exemple des courbes de survie avec *subdistribution hazard ratio* (sHR) pour l'évaluation d'un critère composite

Étude pronostique évaluant la valeur pronostique de l'ischémie détectée par IRM de stress avec comme critère de jugement principal la survenue de MACE défini par "infarctus du myocarde non mortel" ou "mortalité de cause cardiovasculaire" (d'après Pezel *et al.*, *Circ Cardiovasc Imaging*, 2021).

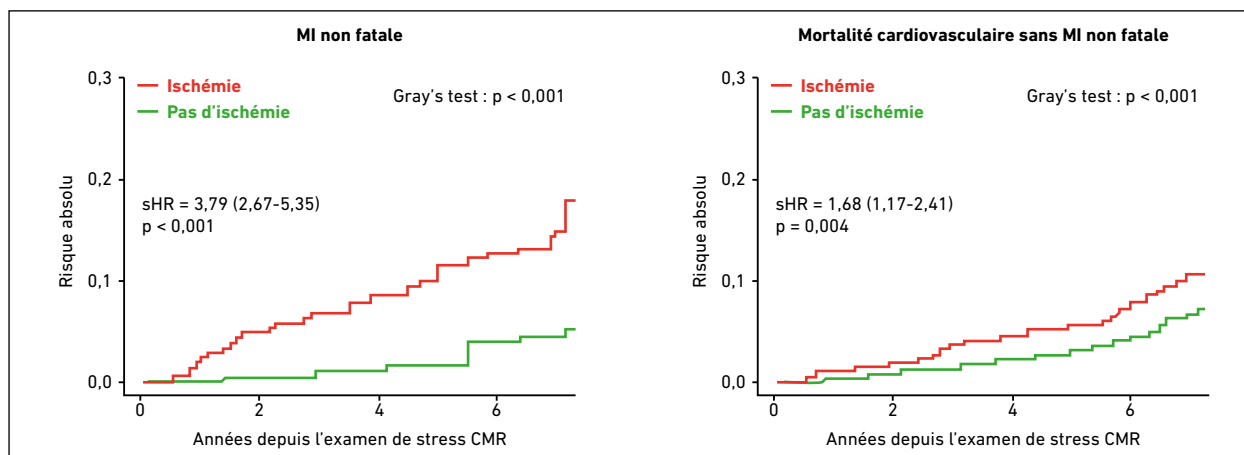
Étape 1 : modèle de Cox traditionnel

Dans cette étude l'association entre "ischémie" et la survenue du critère de jugement composite (MACE) était évaluée par un modèle de Cox avec un HR à 2,70. À noter, un HR à 1,81 de l'ischémie pour prédire la survenue de mortalité de cause cardiovasculaire à l'aide d'un modèle de Cox (voir ci-dessous).



Étape 2 : modèle de Fine & Gray

Puis les auteurs ont réalisé une évaluation de chaque événement constituant le critère composite ("IDM non mortel" ou "mortalité cardiovasculaire") à l'aide d'un modèle de Fine & Gray tenant compte du risque compétitif entre ces deux événements. Sur la figure ci-dessous, on retrouve des courbes de survie d'incidence cumulée de Fine & Gray tenant compte du risque compétitif, ainsi, que la valeur des sHR pour chaque événement sHR à 3,79 pour "IDM non mortel" et sHR à 1,68 pour "mortalité cardiovasculaire". On remarquera que le sHR à 1,68 ($p = 0,004$) de la mortalité cardiovasculaire avec Fine & Gray est plus bas que le HR à 1,81 ($p < 0,001$) mesuré par le modèle de Cox ! C'est un bel exemple qui montre que le modèle de Cox classique présente un risque non négligeable de surestimer les résultats mesurés.



Encadré 1 : Analyse en risque compétitif avec modèle de "Fine & Gray".

ou sous-estimer certaines associations. Par exemple, imaginons que la valeur d'un biomarqueur (score calcique coronaire) soit très fortement prédictive du risque d'infarctus du myocarde à long terme, mais peu prédictive du risque de mortalité cardiovasculaire. Si l'on réalise un modèle de Cox évaluant la valeur pronostique de ce biomarqueur pour prédire la survenue de la mortalité cardiovasculaire, le *hazard ratio* mesuré sera alors surestimé car "drivé" par l'association qui existe entre ce biomarqueur et l'infarctus du myocarde, laquelle à son tour augmente le risque de survenue de mortalité cardiovasculaire.

Méthode pour prendre en compte le risque compétitif

Afin d'adresser ce risque de sous-estimer et surtout de surestimer les associations mesurées, les statisticiens ont développé des modèles plus complexes tenant compte de ce risque compétitif. Il existe en réalité plusieurs approches statistiques permettant de réaliser une analyse temps-dépendante (*time-event analysis*), capables de prendre en compte l'exemple des risques compétitifs mentionnés plus haut. Les deux principales méthodes employées aujourd'hui sont : – l'emploi d'un **modèle de Fine & Gray +++** : c'est aujourd'hui la référence la plus utilisée des modèles d'évaluation du risque compétitif (devenu incontournable pour une publication dans *Circulation*, *JACC* et *European Heart Journal*); – ou en alternative, l'utilisation d'un modèle de Cox ordinaire en considérant les temps de survenue de l'événement d'intérêt (mortalité de cause cardiovasculaire) comme censuré à droite, au moment de la survenue de l'événement à risque compétitif (la mortalité cardiovasculaire, par exemple).

Le modèle de Fine & Gray permet ainsi de prendre en compte le risque compétitif en s'intéressant à un taux d'événement directement lié à l'incidence de l'événement d'intérêt. L'expression du résultat sera alors sous la forme de *subdistribu-*

tion hazard ratio (sHR), et non plus d'un *hazard ratio* (HR) classique. On peut donc retenir que **le sHR mesuré sera plus spécifique et donc plus exigeant statistiquement que le *hazard ratio* traditionnel obtenu à partir d'un modèle de Cox**. Conceptuellement, cette approche permet de calculer le taux de l'événement d'intérêt pour un instant infiniment court, parmi les patients qui n'ont pas présenté l'événement d'intérêt (mortalité cardiovasculaire, par exemple) ainsi que parmi ceux qui ont présenté l'événement à risque compétitif (infarctus du myocarde, par exemple) et qui auraient encore été suivis s'ils n'avaient pas eu l'événement d'intérêt. Autrement dit, les patients chez lesquels le risque compétitif est survenu sont considérés comme s'ils étaient toujours susceptibles d'avoir l'événement d'intérêt pour une certaine période de temps correspondant au temps de suivi qui leur serait resté en l'absence de survenue de cet événement.

Utilisation d'un modèle de risque compétitif pour les critères composites

Au-delà de l'évaluation de l'existence de risque compétitif entre différents événements partageant une histoire naturelle commune, l'utilisation d'un modèle de **Fine & Gray est aussi fortement recommandée afin d'évaluer les différents critères constituant un critère de jugement composite**. En effet, l'une des évaluations à réaliser sur un critère de jugement composite consiste à s'assurer de son caractère homogène, autrement dit du fait que chacun des critères constituant le composite participe significativement au résultat global du critère composite. Ainsi, on peut retenir qu'il est fréquent d'**utiliser un modèle de Cox traditionnel pour évaluer la mesure du critère de jugement principal composite**. Puis, d'utiliser un **modèle de Fine & Gray pour évaluer la valeur pronostique de chacun des critères constituant le critère composite**, en tenant compte du risque compétitif existant entre ces critères.

Prenons l'exemple d'un critère de jugement principal de type MACE défini par la survenue d'un infarctus du myocarde ou d'un décès d'origine cardiovasculaire. Il est alors recommandé d'évaluer la valeur pronostique de la survenue de MACE à l'aide d'un modèle de Cox, puis d'utiliser un modèle de Fine & Gray pour évaluer séparément la survenue d'un infarctus du myocarde et la mortalité cardiovasculaire (**encadré 1**).

Cela remet-il en question certains grands résultats de la littérature publiés ces dernières décennies ?

C'est justement cela le plus fascinant ! De nombreux experts méthodologistes et biostatisticiens soulignent le fait que la grande majorité des études réalisées depuis les années 2000 (et même avant) et utilisant uniquement un modèle de Cox traditionnel ont probablement eu tendance à mettre en lumière des associations pronostiques peu ou pas significatives, si elles avaient été évaluées à l'aide d'un modèle de Fine & Gray tenant compte du risque compétitif... Vous l'aurez compris, nous vivons une période absolument exaltante, car de plus en plus exigeante et sélective pour l'obtention de ces résultats statistiques ! Cela explique probablement en partie le nombre croissant d'études négatives présentées chaque année lors des congrès... à l'instar du nombre d'études négatives présentées très récemment à l'ESC 2021.

POUR EN SAVOIR PLUS

- FINE JP, GRAY RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *J Am Stat Assoc*, 1999;94:496-509.
- PEZEL T, HOVASSE T, KINNEL M *et al.* Long-Term Prognostic Value of Stress Cardiovascular Magnetic Resonance in Patients With History of Percutaneous Coronary Intervention. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2021;14:e012374.
- PEZEL T. Réussite à la lecture critique d'article scientifique. Éditions Estem-Vuibert, 2020;5^e édition.

Patients diabétiques de type 2

Ozempic®

sémaglutide

**Un analogue du GLP-1
hebdomadaire**

UNE PRISE EN CHARGE GLOBALE



HbA_{1c}



POIDS

ET UNE SÉCURITÉ CARDIOVASCULAIRE



Ozempic® est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique :

- En monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications.
- En association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète.

Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi", "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions" et "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP.

Conditions de prescriptions, de délivrance et de prise en charge :

Liste I. Remboursement sécurité sociale à 30 % et agréé aux collectivités dans les seules indications :

- En bithérapie en association à la metformine.
- En trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide.

Vous pouvez consulter le RCP et l'avis de la Commission de la Transparence sur la base de données publique des médicaments en flashant ce code.



Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr.