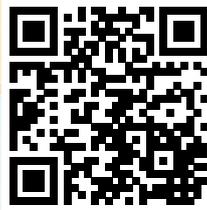


# réalités

n° 376

CARDIOLOGIQUES

L'ANNÉE  
CARDIOLOGIQUE



QUOI DE NEUF  
EN 2022 ?

### 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 P.J. Guillausseau, Pr A. Hagège, Pr T. Hannedouche, Pr O. Hanon, Pr L. Hittinger, Pr B. Iung, Pr Y. Juillière, Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche, Pr A. Leenhardt, Pr J.Y. Le Heuzey, Pr D. Loisan, Pr J. Machecourt, Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer, Dr J.P. Monassier, Pr J.J. Mourad, Pr G. Montalescot, Pr A. Pavie, Pr R. Roudaut, Pr D. Sidi, Pr M. Slama, Pr G. Slama, Pr J.L. Schlienger, Pr G. Steg, Pr D. Thomas, Pr C. Tribouilloy, Pr P. Valensi, Pr E. Van Belle

### COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr B. Brembilla-Perrot, Dr J. Chapman, Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dacher, Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Dr F. Diévert, Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana, Dr L. Fermont, Dr J.M. Foulit, Dr D. Himbert, Pr Ph. Hoang The Dan, Pr P. Jourdain, Dr J.M. Juliard, Dr D. Karila-Cohen, Pr J.P. Laissy, Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart, Dr D. Marcadet, Dr P.L. Massoure, Pr J.L. Monin, Dr M.C. Morice, Pr A. Pathak, Dr J.F. Paul, Dr D. Payen, Dr O. Paziada, 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

A. Oudry, M. Meissel

### PUBLICITÉ

D. Chargy  
C. Poussin (assistante)

### RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

### MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

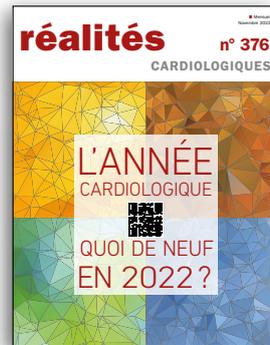
### IMPRIMERIE

Imprimerie : L'Ormont  
88100 Saint-Dié-des-Vosges  
Commission paritaire : 0127 T 81117  
ISSN : 1145-1955  
Dépôt légal : 4<sup>e</sup> trimestre 2022

## Sommaire

Novembre 2022

# n° 376



## L'Année cardiologique Quoi de neuf en 2022 ?

### BILLET DU MOIS

**3** Qui défie l'autre :  
la science ou la pratique ?  
F. Diévert

**53** Quoi de neuf  
dans les valvulopathies ?  
M. Urena-Alcazar

**61** Quoi de neuf  
en prévention cardiovasculaire ?  
F. Delahaye

### L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

**8** Quoi de neuf en insuffisance  
cardiaque ?  
M. Galinier, R. Itier, P. Fournier,  
M. Massot, A. Deney, C. Delmas,  
C. Biendel-Picquet, J. Roncalli

**67** Quoi de neuf  
en échographie cardiaque ?  
C. Meuleman

**76** Quoi de neuf en imagerie  
cardiovasculaire ?  
T. Pezel, J. Garot

**19** Quoi de neuf en hypertension  
artérielle ?  
X. Girerd

**24** Quoi de neuf dans le SCA  
et en cardiologie interventionnelle ?  
O. Barthelemy

**31** Quoi de neuf en rythmologie ?  
F. Extramiana

**42** Quoi de neuf en diabétologie ?  
F. Diévert

Un bulletin d'abonnement  
est en page 75.  
Image de couverture :  
©LTDean@shutterstock.com

## ■ Billet du mois

# Qui défie l'autre : la science ou la pratique ?

“Souvent trop d'abondance appauvrit la matière.”

Nicolas Boileau (1636-1711) /L'art poétique

“Le savoir, c'est la puissance ; mais en fait ce n'est que la possibilité de la puissance. La puissance, c'est le savoir appliqué, c'est l'action ; et l'action est d'autant plus dirigée qu'elle est appuyée sur le savoir.”

Thomas Witherell Palmer (1830-1913)



**F. DIÉVERT**

Elsan clinique Villette, DUNKERQUE.

Les premières recommandations internationales de cardio-oncologie sont parues le 1<sup>er</sup> novembre dans l'*European Heart Journal*. De toute évidence, à l'heure actuelle, dans l'immense majorité des pays, la pratique cardiologique, libérale ou hospitalière, ne pourra pas les appliquer. Faut-il s'en plaindre ou y voir une occasion de réfléchir à l'organisation de sa pratique ?

### ■ La cardio-oncologie : une nécessité

#### 1. Le cancer : un problème majeur de santé publique

Les pays économiquement développés ont une chance particulière : la durée de vie de leur population ne cesse de croître. Ceci est reflété par l'allongement progressif et constant de la durée de vie avec, du fait d'une diminution de la fécondité, un âge médian qui ne cesse d'augmenter ainsi que le nombre de personnes ayant plus de 65 ans au sein de ces populations.

En France, l'âge médian est passé de 39,1 ans en 2012 à 41,7 ans en 2022 : c'est-à-dire qu'il y a autant de Français âgés de moins de 41 ans que de Français âgés de plus de 41 ans. En 2021, l'espérance de vie à la naissance était de 82,3 ans et plus d'un quart des Français avait plus de 60 ans. Les projections de l'INSEE pour l'année 2025 indiquent qu'il y aura 6,2 millions de personnes dont l'âge sera compris entre 60 et 64 ans, 11 millions dont l'âge sera compris entre 65 et 74 ans et 10,8 millions dont l'âge sera de 75 ans ou plus. Le nombre de personnes d'au moins 75 ans en 2050 devrait atteindre 16,3 millions pour une population de 74 millions.

Mais cette chance a un corollaire qui est l'augmentation constante du coût de la santé notamment du cancer. Toujours en France, une étude a montré que l'augmentation du coût du cancer a été de 48 % entre 2004 et 2017. Ceci était pour partie lié à l'augmentation du nombre de cas de cancers, traduisant parfois une augmentation d'incidence (comme pour le mélanome et le cancer du poumon chez la femme), elle-même pour partie liée aux dépistages, mais plus souvent une augmentation de prévalence du fait du vieillissement de la population alors que les incidences de la plupart des

## I Billet du mois

cancers tendent à légèrement diminuer chez l'homme ou à stagner chez la femme (**encadré I**). L'augmentation du coût du cancer était aussi pour partie liée à l'augmentation du coût des traitements qui a été de 46 % entre 2004 et 2017, répartis en une augmentation de 37 % des dépenses hospitalières et de 63 % des dépenses de soins de ville.

En France, en 2016, il était estimé que le coût du traitement du cancer du poumon s'élevait en moyenne à 20050 € par personne et par an, mais en progression constante en raison de l'arrivée de nouveaux traitements comme les anti-PD1 ou les anticorps monoclonaux. En 2017, le coût moyen d'une thérapie ciblée était de 50 000 € par an et par patient, celui d'une immunothérapie était de 80 000 €.

En France, en 2020, il a été estimé qu'il y a eu 7,25 millions d'hospitalisations en lien avec le diagnostic, le traitement ou la surveillance d'un cancer, hors activité de radiothérapie en secteur privé libéral. Il y avait 860 établissements habilités à traiter le cancer, 1 476 oncologues médicaux (soit 30 % de plus qu'en 2017), 1 001 radiothérapeutes (soit 8 % de plus qu'en 2017) et 1 658 anatomopathologistes.

En France, toujours en 2020, il a été estimé que 395 300 personnes ont eu une chirurgie en rapport avec un cancer, 347 400 personnes ont eu une chimiothérapie et 227 350 une radiothérapie. De nouveaux traitements étaient déjà présents et en utilisation croissante. Ainsi 51 684 patients avaient été traités par un inhibiteur des points de contrôle (soit 42 % de plus qu'en 2019) et 234 par des cellules CAR-T (traitement dont le coût dépasse 300 000 € par patient).

### 2. Le cancer, l'âge et les maladies cardiovasculaires

L'âge est le facteur majeur associé aux coûts des cancers. Ainsi, en prenant le coût des quatre cancers les plus fréquents en France :

#### Grandes données épidémiologiques sur le cancer en France

(D'après le site de l'Institut national du cancer : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>)

En France métropolitaine et en 2018, le nombre estimé de nouveaux cas de cancer a été de 382 000 (54 % chez l'homme, 46 % chez la femme, soit 204 600 hommes et 177 400 femmes) et celui de décès par cancer a été estimé à 157 400 (57 % chez l'homme, 43 % chez la femme soit 89 600 hommes et 67 800 femmes, contre 84 041 hommes et 66 000 femmes en 2017).

Les taux d'incidence (standardisés monde) sont estimés à 330,2 pour 100 000 hommes et 274,0 pour 100 000 femmes. L'âge médian au diagnostic était de 68 ans chez l'homme et de 67 ans chez la femme.

Les taux de mortalité (standardisés monde) estimés sont de 123,8 pour 100 000 hommes et 72,2 pour 100 000 femmes. L'âge médian au décès était de 73 ans chez l'homme et de 77 ans chez la femme.

Chez l'homme, le cancer de la prostate reste de loin le plus fréquent (50 400 nouveaux cas en 2015), devant le cancer du poumon (31 200 cas en 2018) et le cancer colorectal (23 000 cas en 2018). Chez la femme, le cancer du sein se situe en tête (58 500 cas en 2018), devant le cancer colorectal (20 100 cas) et le cancer du poumon (15 100 cas).

Entre 2010 et 2018, le nombre de nouveaux cas de cancer a augmenté de 6 060 chez l'homme et de 23 053 chez la femme, mais le taux d'incidence standardisé a baissé chez les hommes (-1,4 %) et tend à se stabiliser chez les femmes (+ 0,7 %).

Les deux cancers dont le taux d'incidence a le plus augmenté entre 2010 et 2018 sont le mélanome cutané chez les hommes (+ 3,4 %) et le cancer du poumon chez les femmes (+ 5 %).

En termes de mortalité, le cancer du poumon se situe au premier rang chez l'homme (22 800 décès en 2018), devant le cancer colorectal (9 200 décès) et le cancer de la prostate (8 100 décès). Chez la femme, le cancer du sein est la première cause de décès par cancer (12 100 décès en 2018), devant le cancer du poumon (10 300 décès) et le cancer colorectal (7 900 décès).

Entre 2010 et 2018, le taux de mortalité standardisé (TSM) a diminué de 2 % par an chez les hommes et de 0,7 % par an chez les femmes. La diminution globale de la mortalité est le résultat de diagnostics plus précoces et d'avancées thérapeutiques importantes, notamment parmi les cancers les plus fréquents.

#### Encadré I.

- pour le sein sur 193 000 cas, 92 500 ont plus de 65 ans ;
- pour le colon-rectum, sur 129 800 cas, 88 800 ont plus de 65 ans ;
- pour le poumon, sur 79 600 cas, 47 900 ont plus de 65 ans
- pour la prostate, sur 169 600 cas, 139 100 ont plus de 65 ans

Sur les 671 100 autres cas de cancers d'autre nature, 419 800 cas le sont chez des personnes de plus de 65 ans.

Au total, 63 % des cas de cancers surviennent et sont traités chez des personnes de plus de 65 ans.

Mais si le nombre de cancers augmente du fait du vieillissement de la population, la mortalité induite par de nombreux cancers n'a cessé de diminuer et le nombre de nouveaux traitements du cancer d'augmenter. Ces traitements, s'ils permettent une meilleure prise en charge des cancers, ont des effets adverses à court, moyen et long terme, notamment des effets adverses cardiovasculaires (CV) ou peuvent justifier de précautions d'emploi chez les personnes ayant certaines maladies CV, celles-ci étant plus fréquentes au-delà de 65 ans.

Et, comme le nombre de personnes ayant un cancer augmente, comme l'espérance de vie moyenne des personnes ayant un cancer augmente, comme le nombre de traitement du cancer ayant des effets CV augmente, comme la prévalence des maladies CV augmente avec l'âge, les interconnexions entre cancer et son traitement et les maladies CV sont en progression. De ce fait, une nouvelle spécialité a éclos, la cardio-oncologie dont l'objectif est la prévention des complications CV à court, moyen et long terme des traitements du cancer et le traitement de ces complications une fois celles-ci installées. Cette spécialité a même ses revues spécifiques et c'est ainsi qu'existe par exemple depuis 2015, une revue internationale dénommée *Cardio-Oncology*, organe d'expression de l'International Cardio-Oncology Society (IC-OS) et depuis septembre 2019, un *Journal of American College of Cardiology – CardioOncology*, dont un éditorial retrace l'histoire et les enjeux de cette nouvelle spécialité (*Birth and Maturation of Cardio-Oncology* par Deepak L. Bhatt) soulignant que les trois grandes phases de cette spécialité, les soins cliniques, l'éducation et la recherche, étaient en progression exponentielle.

### Les premières recommandations internationales

En août 2022, lors du congrès de la Société européenne de cardiologie (ESC), les premières recommandations internationales concernant la cardio-oncologie ont été présentées (<https://esc365.escardio.org/session/35656>) et disponibles en ligne en parallèle. Elles ont été publiées dans l'*European Heart Journal* le 1<sup>er</sup> novembre 2022 (*European Heart Journal*, 2022; 43,4229-4361). Ceci justifie ce billet dans ce numéro spécial de *Réalités Cardiologiques* consacré à l'actualité de l'année 2022 (ce qui conduit à différer le nouvel épisode de la saga sur les limites de la raison).

Ces recommandations ont été élaborées conjointement par l'ESC, l'*European hematology association* (EHA), l'*European society for therapeutic radiology and oncology* (ESTRO) et l'IC-OS.

Elles couvrent 132 pages, proposent 837 références bibliographiques, comptent 30 auteurs principaux dont aucun Français et comprend 6 membres du Royaume-Uni et 4 Nord-Américains (États-Unis).

Leur lecture donne le tournis car les auteurs ont, certes par nécessité et justification, produit 272 recommandations : impossibles à retenir, et probablement impossibles à insérer dans des applications et des algorithmes simples. Pourquoi ? Parce qu'il y a abondance des données à prendre en compte. Qu'on en juge.

Les auteurs ont en effet pris en compte :

- 20 traitements possibles du cancer (chaque traitement couvre au moins un chapitre des recommandations), sans toutefois prendre en compte les effets de leurs associations diverses et les problèmes cardiaques liés à la chirurgie ;
- au moins 40 situations CV qui peuvent être soit une complication des traitements du cancer, soit une situation associée à l'existence du cancer chez une personne donnée (**tableau I**) ;
- une stratification des patients en fonction de leur risque d'avoir une telle complication (risque faible, modéré, élevé) sachant que le nombre de niveaux de risque peut varier au fil du temps pour atteindre parfois cinq catégories ;
- et les différentes étapes du cancer et de son traitement, notamment avant et pendant afin de prévenir, pendant le traitement afin de surveiller, dépister et prendre en charge la complication (tant sur le plan de la gestion du traitement anticancéreux que de celle de la complication CV), et après, afin de surveiller.

À titre d'exemple, voici une liste de traitements des cancers qui peuvent influencer à des degrés divers la longueur du QT à l'électrocardiogramme, liste four-

nie dans un tableau des recommandations et présentée ici afin de comprendre le tournis qui peut saisir le lecteur, même sorti récemment de son cursus universitaire : aclarubicin, arsenic trioxide, glasdegib, nilotinib, oxaliplatin, pazopanib, ribociclib, sunitinib, toremifene, vandetanib, abarelix, belinostat, brigantinib, carbozantinib, ceritinib, crizotinib, dovitinib, entrectinib, eribulin, gilteritinib, ivosidenib, lapatinib, lenvatinib, osimertinib, Panobinostat, rucaparib, selpercatinib, sorafenib, tipiracil/trifluridine, vemurafenib, ADT, afatinib, axitinib, binimetinib, bortezo-mib, bosutinib, carfilzomib, dabrafenib, dasatinib, encorafenib, midostaurin, pertuzumab, ponatinib, romidepsin, quizartinib, tamoxifen et vorinostat. Le nombre de molécules dont le suffixe est "ib" ou "mab" indique l'exceptionnelle progression des anticorps monoclonaux parmi les traitements du cancer, traitements faisant partie des thérapies ciblées, expression qui fait référence à un mécanisme d'action plus spécifique que celui des chimiothérapies.

Ainsi, une multiplication sommaire de ces divers éléments rend compte qu'il y a plusieurs dizaines de milliers de décisions potentielles à envisager à la jonction entre cancérologie et cardiologie. De ce fait, ces recommandations sont une succession d'algorithmes et de tableaux tous plus ou moins volumineux même si les auteurs ont tenté de fournir des schémas aussi simplifiés que possible.

Dans ces tableaux et algorithmes, à diverses intersections figurent des examens à proposer (examen clinique, ECG, biomarqueurs, échocardiographie, IRM, scanner, etc.) et le résultat d'un examen donné peut conduire à en effectuer d'autres.

Là encore, de multiples décisions potentielles et réflexions sont à envisager : quel paramètre prendre en compte lorsqu'on fait un examen complémentaire ? Quelle valeur seuil de ce paramètre ou quelle variation de cette valeur faut-il considé-

## Billet du mois

- Dysfonctionnement cardiaque lié au traitement du cancer
- Dysfonction cardiaque liée aux anthracyclines
- Dysfonctionnement cardiaque lié à une thérapie ciblée HER-2
- Myocardite associée à un inhibiteur de point de contrôle immunitaire et insuffisance cardiaque non inflammatoire
- Thérapies par lymphocytes T récepteurs d'antigènes chimériques et lymphocytes infiltrant les tumeurs et dysfonctionnement cardiaque
- Insuffisance cardiaque au cours de la greffe de cellules souches hématopoïétiques
- Syndrome Takotsubo et cancer
- Coronaropathies
- Syndromes coronariens aigus
- Syndromes coronariens chroniques
- Valvulopathies
- Arythmies cardiaques
- Fibrillation auriculaire
- Intervalle QTC long et arythmies ventriculaires
- Bradyarythmies
- Hypertension artérielle
- Thrombose et événements thromboemboliques
- Thromboembolie veineuse
- Thromboembolie artérielle
- Thrombose intracardiaque
- Traitement anticoagulant
- Complications hémorragiques
- Patients à haut risque
- Thérapie antiplaquettaire
- Gestion des saignements
- Maladies vasculaires périphériques
- Hypertension pulmonaire
- Maladies péricardiques
- Péricardites
- Épanchement péricardique
- Syndrome métabolique, anomalies lipidiques, diabète sucré et hypertension
- Grossesse chez les survivantes du cancer
- Populations particulières
- Tumeurs cardiaques
- Patientes enceintes atteintes de cancer
- Dysfonction ventriculaire gauche et insuffisance cardiaque
- Thromboembolie veineuse et embolie pulmonaire
- Cardiopathie valvulaire carcinoïde
- Amylose cardiaque à chaîne légère
- Dispositifs électroniques cardiaques implantables

**Tableau I :** Les situations cardiovasculaires prises en compte dans les recommandations de 2022 de cardio-oncologie.

rer? Ces données sont importantes, mais si l'utilisation de divers biomarqueurs comme la troponine et les peptides natriurétiques est proposée à diverses phases de diverses chimiothérapies, la conduite à tenir en fonction du résultat obtenu n'est pas précisée dans ces recommandations.

### Pour la pratique

Dans plusieurs régions et essentiellement dans des centres hospitalo-univer-

sitaires, des unités de cardio-oncologie ont été créées pour prendre en charge spécifiquement les problèmes CV associés ou induits par les divers traitements du cancer. Lorsqu'on lit les recommandations de l'ESC, on peut comprendre que ces centres aient besoin de médecins très qualifiés, en nombre et que ceux-ci doivent participer à des réunions pluridisciplinaires régulières, qu'ils doivent avoir un accès régulier à un plateau technique et la possibilité de faire des échocardiographies de qualité. Le niveau de qualification de ces cardiologues rend

compte que cette spécialité s'ajoute à d'autres branches très spécialisées de la cardiologie et dont les divers actes consomment du temps, telle la cardiologie interventionnelle qu'elle soit coronaire, structurelle ou rythmologique... et que ces divers cardiologues ne sont pas interchangeables.

En pratique cardiologique courante, 25 % des cardiologues ont plus de 60 ans et la plupart n'ont pas connaissance de l'immense majorité des molécules citées plus haut qui influencent la longueur du QT. Le nombre de cardiologues diminue de 200 par an et les rendez-vous sont difficiles à obtenir dans des délais inférieurs à trois mois. Plus encore, il est demandé aux cardiologues de revoir rapidement les patients venant d'être hospitalisés pour une décompensation cardiaque ou un syndrome coronaire aigu : quel cardiologue va donc pouvoir prendre en compte les bilans CV des patients traités pour cancer ?

Ces recommandations posent donc un réel problème d'applicabilité qui paraît décourageant sous deux aspects : une difficulté pour leur mise en pratique, une difficulté pour les assimiler. Que faire donc ? Deux grandes options sont possibles :

>>> Un cardiologue peut choisir, au double prétexte qu'il n'a ni la logistique ni la connaissance requise de cette nouvelle spécialité, de ne pas prendre en charge de patients traités pour un cancer. Il doit cependant disposer d'un minimum de connaissance sur le sujet s'il participe à des tours de garde d'urgence, ou s'il est amené à prendre en charge un patient ayant un antécédent de cancer et de chimiothérapie, ou si l'un de ses patients usuels est atteint d'un cancer. Malgré leurs limites et le caractère potentiellement discutable de certaines des préconisations faites, les recommandations de l'ESC 2022 constituent une importante avancée dans un domaine de santé publique grandissant et un guide pour la pratique, même s'il

sera soumis à une évolution rapide. Il serait donc utile que les grands principes de ces recommandations soient disponibles et enseignés de la façon la plus pédagogique qui soit.

>>> Le cardiologue peut aussi choisir de faire de la cardio-oncologie sa spécialité ou un aspect majeur de sa pratique, comme le ferait un cardiologue interventionnel par exemple. Le cardiologue qui choisit de prendre en charge des patients traités pour un cancer doit donc, plutôt que de rejeter les recommandations du

fait de leur aspect décourageant, les lire et en assimiler les grandes lignes et principes. Plus encore, il doit réfléchir aux modifications de sa pratique qui pourront permettre de les rendre opérationnelles. Ceci passe par la structuration d'une unité dédiée, comme les unités de soins intensifs, de cardiologie interventionnelle ou autre, et passe donc par une organisation guidée et acceptée par une administration volontaire et efficace, par un travail d'équipe, une délégation des tâches, une diminution des obstacles administratifs et potentiellement une

revalorisation de certains actes. Tout ce qui, en fait constitue une politique de santé, tout en espérant que le nombre des praticiens et leur temps médical disponible augmentent un jour ou l'autre.

---

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

## I L'année cardiologique

# Quoi de neuf en insuffisance cardiaque ?



**M. GALINIER<sup>1,2</sup>, R. ITIER<sup>1</sup>, P. FOURNIER<sup>1</sup>,  
M. MASSOT<sup>1</sup>, A. DENEY<sup>1,2</sup>, C. DELMAS<sup>1,2</sup>,  
C. BIENDEL-PICQUET<sup>1</sup>, J. RONCALLI<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Fédération des Services de Cardiologie,  
CHU Toulouse-Rangueil, TOULOUSE.

<sup>2</sup> Université Paul Sabatier-Toulouse III ;  
Faculté de Santé, Département M.M.P  
TOULOUSE.

Avec une nouvelle définition, incluant les peptides natriurétiques, des recommandations américaines venant compléter celles européennes, un traitement enfin efficace dans sa forme à fraction d'éjection préservée et un suivi actualisé grâce à l'appart de la télémédecine, l'insuffisance cardiaque (IC) est plus que jamais un sujet d'actualité.

### Diagnostic de l'insuffisance cardiaque

Afin d'améliorer le diagnostic de l'IC, trop souvent tardif et réalisé dans 80 % des cas au décours d'une première hospitalisation pour décompensation, sa définition universelle incorpore maintenant le dosage des peptides natriurétiques. L'IC est ainsi définie comme un syndrome clinique avec des symptômes et des signes causés par une anomalie cardiaque structurelle ou fonctionnelle corroborée par une élévation des taux de peptides natriurétiques et/ou des signes de congestion pulmonaire ou systémiques objectifs [1].

Ainsi, à l'instar de ce qui a été réalisé pour les syndromes coronariens aigus, où la troponine a été incorporée au diagnostic, les peptides natriurétiques intègrent le diagnostic de l'IC et une campagne internationale "Peptide for Life" lancée pour généraliser leurs dosages [2, 3]. Elle devrait permettre une amélioration du diagnostic en soins primaire, à condition de l'adapter aux caractéristiques de chaque organisation de soins nationale.

Au Royaume-Uni, malgré une augmentation ces dernières années du recours aux dosages des peptides natriurétiques, le pourcentage des tests biologiques suivis par un diagnostic d'IC confirmé dans les six mois reste stable, de l'ordre de 10 %, probablement du fait de la difficulté d'accès aux spécialistes [4].

En France, il est temps d'améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'IC en organisant son parcours de soins entre médecins généralistes et cardiologues, à l'aide probablement d'infirmières spécialisées et de l'appui de la télémédecine.

### Les recommandations américaines de prise en charge de l'insuffisance cardiaque

La publication des recommandations AHA/ACC/HFSA [5], quelques mois après celles de la Société européenne de cardiologie [6], souligne le caractère plus pragmatique des experts américains, notamment sur la place du sacubitril-valsartan dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFER).

**Selon les recommandations européennes**, le sacubitril-valsartan reste avant tout proposé en remplacement des IEC avec un niveau de recommandation I, B, chez des patients déjà sous IEC et tolérant ces derniers, suivant ainsi le schéma thérapeutique issu de l'étude PARADIGM-HF. L'utilisation du sacubitril-valsartan en première intention, chez les patients vierges de traitement

par IEC, est cependant admise au vu des résultats de l'étude PIONEER. Cette étude avait démontré une meilleure efficacité de ce traitement par rapport à l'enalapril lorsqu'il était introduit précocement au décours immédiat d'une décompensation cardiaque, chez des patients hémodynamiquement stabilisés dont la majorité (53 %) étaient naïfs de traitement antérieur par un bloqueur du système rénine-angiotensine (SRA), mais avec un niveau de recommandation plus faible (II, B).

**Selon les recommandations américaines**, le sacubitril-valsartan est indiqué en première intention, assurant alors le blocage du SRA chez tous les patients, avec un niveau de recommandation élevé (I, A). Cette modalité d'utilisation a de nombreux avantages. Elle simplifie le traitement de l'ICFER, devenu complexe, évitant la phase de substitution avec les IEC et donc une phase d'incrément de dose. Elle facilite l'utilisation d'un traitement plus efficace. En effet, par rapport aux IEC, et quel que soit le schéma d'utilisation, le sacubitril-valsartan entraîne une amélioration hémodynamique plus puissante, traduite par une diminution du NT-proBNP plus impor-

# DÉPISTER LA CARENCE EN FER

Bilan biologique type :

- Ferritine
- CST\*

LES 2 MARQUEURS  
INDISPENSABLES



**\*POUR DÉPISTER UNE CARENCE MARTIALE, EN SITUATION D'INFLAMMATION,  
LA HAS RECOMMANDE DE DOSER LA FERRITINE  
ET LE COEFFICIENT DE SATURATION DE LA TRANSFERRINE.<sup>1</sup>**

CST = coefficient de saturation de la transferrine

<sup>1</sup> Rapport d'évaluation HAS - Choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence en fer - Mars 2011

VIFOR FRANCE

Groupe  VIFOR  
PHARMA

## L'année cardiologique

tante et un effet antiremodelage ventriculaire gauche plus marqué, associée à une réduction du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou de, décès cardiovasculaire.

La crainte d'un effet secondaire cérébral liée à l'inhibition de la néprélysine, qui participe à la dégradation des peptides bêta-amyloïdes dans le cerveau, vient d'être levée par l'étude PERSPECTIVE [7]. Cet essai a inclus 592 patients insuffisants cardiaques âgés en moyenne de 72,4 ans et traités par sacubitril-valsartan ou valsartan. Aucune différence sur le devenir des fonctions cognitives, évaluée par le "CogState global cognition composite score", n'est observée après un suivi de trois ans. De plus, les dépôts de peptides bêta-amyloïdes cérébraux, mesurés par tomographie de positrons, tendent à être moins nombreux chez les patients traités par sacubitril-valsartan.

En pratique, les modalités d'utilisation du sacubitril-valsartan dépendent du profil des patients [8] :

>>> Chez les patients hémodynamiquement stables, dont la pression artérielle systolique (PAS) est > 100 mmHg, le sacubitril-valsartan est débuté en première intention à la posologie la plus faible de 24/26 mg.

>>> *A contrario*, chez les patients les plus fragiles, notamment après un choc cardiogénique ou en stade IV ou si la PAS reste < 100 mmHg, il faut rester fidèle aux IEC pour bloquer en première intention le SRA, qui seront débutés à faible posologie comme 1,25 mg x 2 de ramipril. Chez les patients tolérant une majoration des posologies d'IEC, ces derniers seront secondairement substitués par du sacubitril-valsartan, en débutant à la dose de 49/51 mg en cas d'obtention d'une prescription d'une pleine dose d'IEC, alors que chez les autres patients ou si la PAS se situe entre 100 et 110 mmHg ou si le débit de filtration glomérulaire (DFG) est compris entre 30 et 60 mL/min, il sera débuté à

la posologie de 24/26 mg, après un arrêt de 36 heures des IEC. L'augmentation ultérieure des doses jusqu'à la posologie optimale de 97/103 mg se fera par paliers de deux à quatre semaines, selon le niveau tensionnel et les données de la surveillance biologique de la créatininémie et de la kaliémie réalisées dans les quinze jours suivants chaque implémentation de posologie. Dans tous les cas, les contre-indications du sacubitril-valsartan, en dehors du niveau tensionnel, sont identiques : débit de filtration glomérulaire (DFG) < 30 mL/min et kaliémie > 5,4 mmol/L.

**Les experts américains et européens sont d'accord** sur l'inclusion des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) dans le traitement de première intention de l'ICFEr, avec le même fort niveau de recommandation (I, A). L'utilisation des iSGLT2 est particulièrement simple, avec une dose unique par voie orale de 10 mg de dapagliflozine ou d'empagliflozine, sans titration secondaire, et pouvant être prescrite jusqu'à un DFG de 20 mL/mn, sans effet hypotenseur significatif, efficace et bien tolérée en association à tous les traitements de l'insuffisance cardiaque [9, 10]. Les iSGLT2 seront administrés précocement, permettant, grâce à leur action natriurétique et diurétique portant sur le tubule proximal et ne générant ni modification défavorable de la kaliémie ou de l'uricémie ni stimulation du SRA, une réduction des posologies des diurétiques de l'anse. Ainsi, à côté de leur indication initiale chez un patient présentant une ICFEr stable issue des essais DAPA-HF et EMPEROR-Preserved, ils peuvent être utilisés précocement au décours d'une hospitalisation pour une poussée congestive (participant alors à la décongestion), après stabilisation définie par une PAS > 100 mmHg et l'absence de symptômes d'hypotension dans les six heures précédentes, la non-augmentation de la posologie des diurétiques IV et la non-utilisation de vasodilatateur IV, comme les nitrés, depuis six heures et

enfin l'absence d'utilisation d'inotrope IV depuis 24 heures, comme le suggèrent les résultats de l'étude EMPULSE [11].

Dans cet essai réalisé chez 530 patients hospitalisés pour IC aiguë, inclus indépendamment de la valeur de leur fraction d'éjection (FE) et du statut glycémique, d'un âge moyen de 71 ans, dont 45 % étaient diabétiques, l'empagliflozine à la posologie de 10 mg a, au terme d'un suivi de 90 jours et par rapport au placebo, amélioré de 36 % les événements du critère primaire composite : décès toutes causes, événements en rapport avec l'IC (hospitalisation ou visite urgente non programmée pour IC), délai jusqu'à la survenue du premier événement en rapport avec l'IC et amélioration d'au moins 5 points du questionnaire de qualité de vie du Kansas. Ce bénéfice s'est exprimé sur les événements cliniques majeurs : mortalité totale (4,2 % sous iSGLT2 vs 8,3 % sous placebo) et aggravation de l'IC (10,6 % sous iSGLT2 vs 14,7 % sous placebo).

Le bénéfice sur les critères primaire a été homogène, selon le type d'IC, à FE réduite ou préservée, *de novo* ou chronique, l'existence ou non d'un diabète et le niveau du score de Kansas à l'inclusion. Dans une analyse *post hoc* portant sur la qualité de vie, l'empagliflozine a amélioré le score des différentes dimensions du questionnaire de Kansas dès J15, amélioration persistante à J90 [12].

Des études sont en cours avec la dapagliflozine pour confirmer, d'une part l'impact sur la mortalité cardiovasculaire et les hospitalisations pour IC de cette introduction précoce des iSGLT2 après stabilisation de l'IC aiguë (DAPA ACT HF-TIMI68) et, d'autre part, l'intérêt d'une administration plus précoce, dès l'admission d'une IC aiguë hypervolémique, sur la décongestion, appréciée par l'évolution du poids (DICTATE-AHF) [13].

Au cours de l'ICFEr, les effets anti-remodelage des iSGLT2 participent à

l'amélioration du pronostic [14]. Dans trois études EMPIRE HF [15], SUGAR-DM-HF [16] et EMPA-TROPISM [17], l'empagliflozine, de manière concordante, a entraîné une réduction des volumes télésystoliques et télédiastoliques ventriculaires gauches, effet associé à une amélioration de 6 % de la FE ventriculaire gauche au cours de l'essai EMPA-TROPISM.

Concernant l'IC à FE modérément réduite (ICFEmr), où la FE est située entre 41 et 49 %, les experts américains et européens la rapprochent maintenant de l'ICFEr, d'où le changement sémantique avec la disparition du terme intermédiaire qui la caractérisait depuis 2016. En effet, l'analyse *a posteriori* de plusieurs essais portant sur l'ICFEmr, dont la limite inférieure de FE variait de 40 à 50 %, retrouve une diminution des hospitalisations pour IC et de la mortalité cardiovasculaire chez les patients dont la FE est comprise entre 40 et 55 % sous l'effet du sacubitril-valsartan (PARAGON-HF), de la spironolactone (TOPCAT), du candésartan (CHARM) et des bêtabloquants (méta-analyse). Ainsi, comme dans l'ICFEr, mais avec un niveau de preuve plus faible (IIb, C), il est recommandé de traiter l'ICFEmr par les IEC ou les ARA2 ou le sacubitril-valsartan, les bêtabloquants et les antagonistes des récepteurs aux minéralo-corticoïdes (ARM). Les recommandations AHA/ACC/HFSA ayant été présentées après les résultats de l'étude EMPEROR-Preserved [18] qui incluait les patients ayant une FE > à 40 % où l'empagliflozine s'est révélée supérieure au placebo, les experts américains incluent les iSGLT2 dans l'arsenal thérapeutique de l'ICFEmr avec un niveau de recommandations IIa, B.

### Traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

Le traitement de l'IC à FE préservée (ICFEP) est enfin précisé par les recommandations de l'AHA/ACC/HFSA.

Alors que quelques mois plus tôt, les Européens se limitaient à recommander l'utilisation des diurétiques pour contrôler les symptômes et les signes congestifs, associés à une prise en charge des étiologies et des comorbidités, les experts américains préconisent l'utilisation des iSGLT2 avec un niveau de recommandations élevé (IIa, B) au vu des résultats de l'étude EMPEROR-Preserved [18], mais également du sacubitril-valsartan et des ARM, avec un niveau de recommandation plus faible (IIb, B) (fig. 1).

L'étude EMPEROR-Preserved est en effet le premier essai positif dans l'ICFEP.

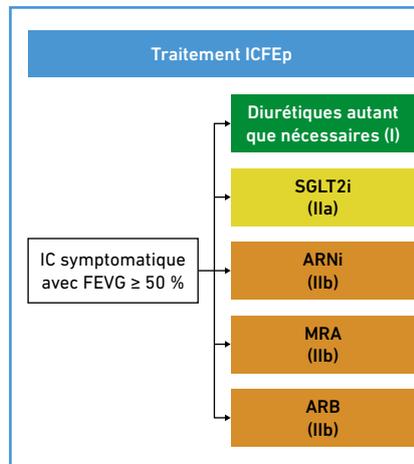


Fig. 1 : Recommandations AHA/ACC/HFSA 2022 pour le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (FE ≥ 50 %) [5].

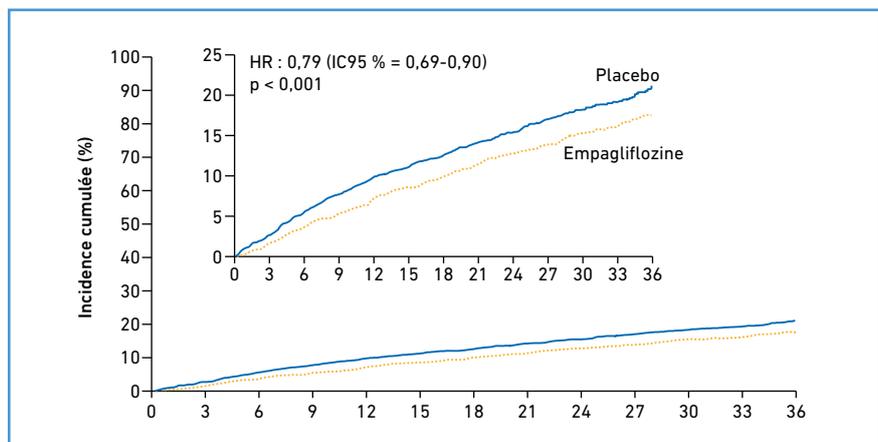


Fig. 2 : Étude EMPEROR-Preserved : effet de l'empagliflozine sur les décès cardiovasculaires et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ou modérément réduite (FEVG > 40 %) [18].

## L'année cardiologique

critère primaire ainsi que de la première hospitalisation pour IC n'atteignait pas la significativité chez les patients ayant une FE > 62,5 % [19].

L'ICFEp étant particulièrement fréquente chez les sujets âgés, une analyse pré spécifiée d'EMPEROR-Preserved [20] a été réalisée en fonction de l'âge à l'inclusion (< 65 ans, 65-74 ans, 75-79 ans, > 80 ans). Dans le groupe placebo, comme attendu, l'incidence du critère primaire et des décès cardiovasculaires augmente avec l'âge. Dans le groupe empagliflozine, le risque relatif de réduction du critère primaire, des hospitalisations pour IC, des décès cardiovasculaires et du déclin de la fonction rénale n'est pas influencé par l'âge. Le bénéfice thérapeutique de l'empagliflozine est maintenu chez les sujets d'âge  $\geq 75$  ans ( $n = 2\,575$ ) et  $\geq 80$  ans ( $n = 1\,299$ ), où il est associé à une amélioration du score de qualité de vie de Kansas. Quant aux effets secondaires, qui ne diffèrent pas entre les groupes empagliflozine et placebo, ils ne sont pas majorés par l'augmentation de l'âge, y compris chez les patients de plus de 80 ans. Ainsi, les sujets âgés atteints d'ICFEp, qui se caractérisent dans cette étude par une proportion plus élevée de femmes, un niveau tensionnel et une FE un peu plus élevés, ainsi qu'un débit de filtration glomérulaire (DFG) plus bas, doivent pouvoir bénéficier d'un traitement par iSGLT2, une autorisation de mise sur le marché européen ayant été donnée pour l'empagliflozine sans mention de la FEVG.

Les résultats positifs de l'étude DELIVER [21, 22] démontrent que le bénéfice des iSGLT2 dans l'ICFEp et l'ICFEr correspond à un effet de classe. Dans cet essai réalisé chez 6 263 patients présentant une IC symptomatique (75 % en classe II de la NYHA) et une FEVG > 40 %, avec un NT-proBNP  $\geq 300$  pg/mL en rythme sinusal ou  $\geq 600$  pg/mL en fibrillation atriale et une anomalie structurelle cardiaque (hypertrophie ventriculaire gauche ou dilatation de l'oreillette gauche), d'un âge moyen de 72 ans, dont 45 % étaient diabétiques, la

dapagliflozine à la posologie de 10 mg/j a été comparée au placebo.

Les particularités de cette étude sont d'avoir autorisé l'inclusion de patients avec une FEVG améliorée, ayant présenté dans le passé une FE < 40 % (18,5 %), et des patients en cours d'hospitalisation ou récemment (< 30 j) hospitalisés pour décompensation (10 %). Les patients ont été stratifiés en trois groupes selon la valeur de la FEVG, 41-49 % ( $n = 2\,111$ ), 50-59 % ( $n = 2\,256$ ) et  $\geq 60$  % ( $n = 1\,892$ ), ceux avec la FE la plus basse étant plus jeunes, plus souvent de sexe masculin, avec une proportion plus importante de maladies coronariennes. Après un suivi médical médian de 2,3 ans, la dapagliflozine diminue de 18 % le critère primaire, décès cardiovasculaires ou aggravation de l'IC, les hospitalisations pour IC ou les visites aux urgences pour IC, (HR = 0,82, IC 95 % = 0,73-0,92;  $p = 0,0008$ ) (fig. 3), bénéfice portant plus sur le risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque, réduit de 21 % (RR = 0,79, IC 95 % = 0,69-0,91) que sur les décès cardiovasculaires, dont la réduction de 12 % n'atteint pas le seuil de significativité (RR = 0,88, IC 95 % = 0,74-1,05). Quand on dichotomise les patients en fonction du seuil de 60 % de FE, les résultats sont homogènes pour l'ensemble des para-

mètres étudiés, les patients avec une FE  $\geq 60$  % ayant même tendance à tirer un plus grand bénéfice de la dapagliflozine. Ces effets favorables sont retrouvés que les patients aient été enrôlés dans les 30 jours suivant une hospitalisation pour IC ou non et chez les patients ayant présenté antérieurement une FE < 40 %.

L'analyse en sous-groupes démontre l'homogénéité des effets favorables de la dapagliflozine, en particulier quels que soient le sexe et l'âge des patients.

Concernant les critères secondaires, par rapport au placebo, la dapagliflozine diminue l'ensemble des événements liés à l'IC, premier ou récurrent, et améliore la qualité de vie.

Les effets secondaires ne sont pas différents entre les deux groupes, en particulier ceux imposant un arrêt du traitement. L'incidence des amputations, des acidocétoses, des hypoglycémies et des événements rénaux reste très faible, identique dans les deux groupes.

Ces résultats sont en tout point similaires à ceux de l'essai EMPEROR-Preserved, qui avait inclus une population tout à fait comparable. De plus, le doute apparu à l'issue d'EMPEROR-Preserved sur le

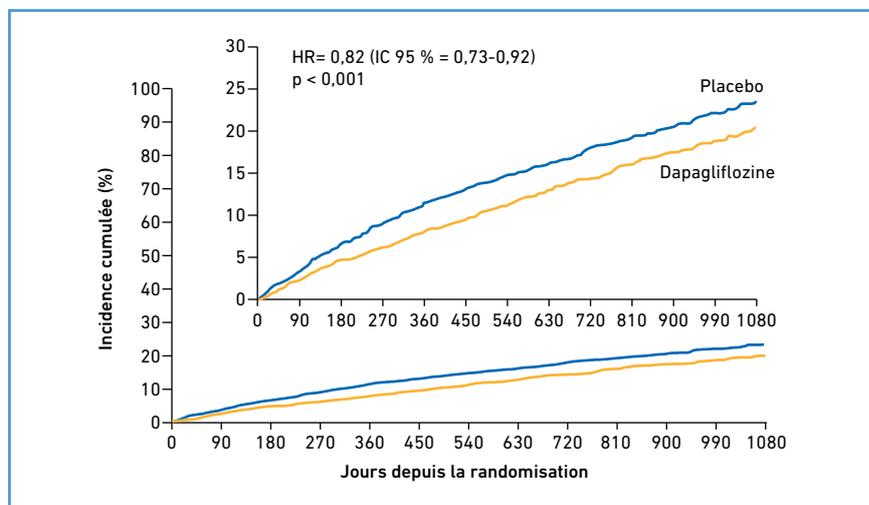


Fig. 3 : Étude DELIVER : effets de la dapagliflozine sur les décès cardiovasculaires et les événements liés à l'insuffisance cardiaque dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ou modérément réduite (FEVG > 40 %) [22].

bénéfice des iSGLT2 chez les patients présentant une FE  $\geq$  60 % est levé grâce aux résultats de l'étude DELIVER.

Les iSGLT2 constituent ainsi un traitement de première intention de l'ICFEmr et de l'ICFEp. La méta-analyse présélectionnée de ces deux essais [23] témoigne en effet du caractère très homogène et consistant de la diminution de 20 % de leurs critères primaires (les décès cardio-

vasculaires et la première hospitalisation pour IC), portant sur les deux termes de ce critère. Les hospitalisations pour IC sont en effet réduites de 24 % et les décès cardiovasculaires diminués de 12 % sans cependant que le seuil de significativité ne soit atteint pour ce dernier paramètre (RR = 0,88, IC 95 % = 0,77-1,00; p = 0,052). Ces résultats sont homogènes quels que soient le tertile de distribution de la FE (41-49 %, 50-59 %,  $\geq$  60 %) et les

13 sous-groupes analysés, et sont associés à une amélioration de la qualité de vie.

L'analyse pré-spécifiée *poolée* des études DAPA-HF portant sur l'ICFEr (FE  $\leq$  40 %), et DELIVER s'intéressant à l'ICFEmr ou ICFEp (FE > 40 %), ayant inclus 11 007 patients suivis en moyenne 1,8 ans, démontre un effet favorable homogène de la dapagliflozine quelle que soit la valeur de la FE (**fig. 4**), y compris chez

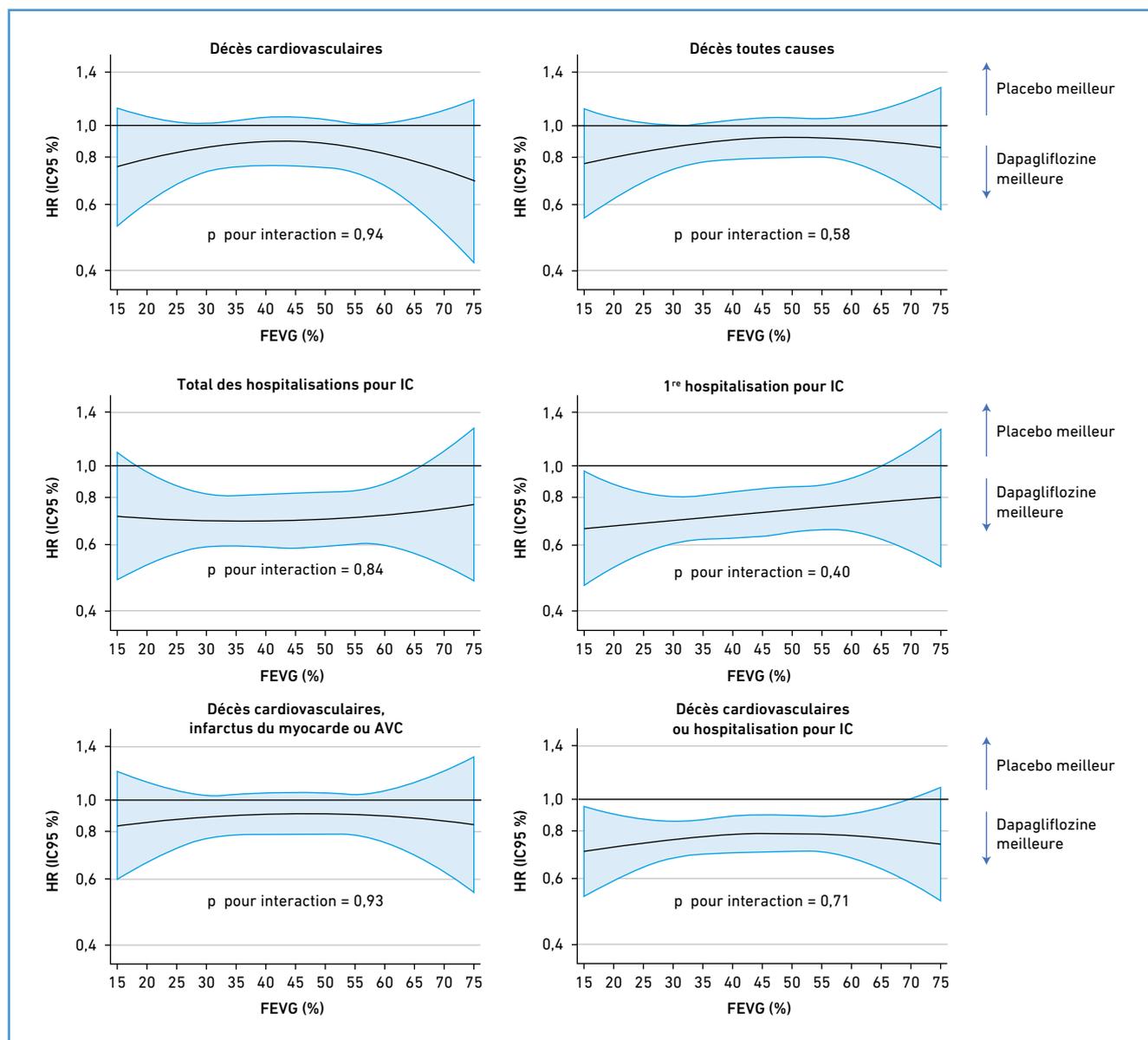


Fig. 4 : Méta-analyse présélectionnée des essais DAPA-HF et DELIVER : effets de la dapagliflozine dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, modérément réduite et préservée [24].

## L'année cardiologique

les patients avec ICFEp présentant une FE supranormale (> 65 %), aucune interaction sur le bénéfice du produit n'étant retrouvée avec la valeur de la FE [24]. De plus, grâce à l'augmentation de la puissance de l'analyse, la dapagliflozine diminue le risque de décès cardiovasculaires de 14 % (RR = 0,86, IC 95 % = 0,76-0,97) et de décès toutes causes de 10 % (RR = 0,90, IC 95 % = 0,82-0,99). Le bénéfice de la dapagliflozine apparaît homogène dans les douze sous-groupes étudiés.

Les iSGLT2 constituent ainsi un traitement ubiquitaire de l'IC, efficace pour ces trois formes à FE réduite, modérément réduite ou préservée. Dans une méta-analyse [25] de quatre études – deux réalisées dans l'ICFER, DAPA-HF et EMPEROR-Reduced ; une réalisée dans l'ICFEmr ou ICFEp, EMPEROR-Preserved ; et une dans l'IC aggravée quelle que soit la valeur de la FEVG, SOLOIST-WHT – englobant 15 684 patients, les iSGLT2 réduisent de manière significative de 12 % la mortalité cardiovasculaire (RR = 0,88, IC 95 % = 0,79-0,97) et de 30 % les hospitalisations pour IC (RR = 0,70, IC = 0,64-0,77), indépendamment de la molécule utilisée, suggérant un effet de classe. L'adjonction à ces données de l'étude DELIVER permet de retrouver une diminution de 8 % de la mortalité toutes causes (RR = 0,92 ; IC 95 % = 0,86-0,99) [23]. Ainsi, les iSGLT2 peuvent être initiés chez les patients présentant un diagnostic clinique d'IC, confirmé le plus souvent par les données biologiques, sans attendre la détermination à venir de la FE par l'échocardiographie dont la réalisation reste cependant indispensable, d'autant que leur bénéfice est très précoce et apparaît dès les premières semaines de traitement.

### Insuffisance rénale et iSGLT2

L'insuffisance rénale étant l'une des principales comorbidités de l'IC, aggravant son pronostic et gênant sa thérapeutique,

l'effet bénéfique à long terme des iSGLT2 sur la fonction rénale participe à l'impact favorable de cette classe thérapeutique dans tous les types d'IC.

Après les études initiales réalisées chez les patients diabétiques ayant toutes retrouvé une moindre dégradation de la fonction rénale sous canagliflozine, dapagliflozine et empagliflozine, et une méta-analyse des essais CANVAS Program, CREDENCE, DECLARE-TIMI58 et EMPAREG OUTCOME, portant sur 38 723 patients diabétiques de type II et ayant retrouvé une diminution de 33 % de la progression vers la dialyse, la transplantation ou un décès lié à une maladie rénale sous l'effet des gliflozines vs placebo, quel que soit le niveau de DFG initial [26], les études réalisées dans l'IC ont confirmé ce bénéfice rénal. Deux essais ont depuis été dédiés aux effets des iSGLT2 chez les patients souffrant de maladie rénale chronique, indépendamment de leur statut glycémique ou de l'existence d'une IC. La dapagliflozine au cours de l'étude DAPA-CKD [27] et l'empagliflozine dans l'essai EMPA-KIDNEY [28] ont confirmé l'impact favorable des iSGLT2 sur le pronostic rénal, indépendamment de l'existence ou non d'un diabète ou d'une maladie cardiovasculaire. La diminution de l'hyperfiltration glomérulaire induite par le rétrocontrôle tubuloglomérulaire et générée par la réduction de la réabsorption sodée au niveau du tubule proximal sous l'impact des iSGLT2, aboutissant, grâce à l'activation de récepteurs à l'adénosine, à une vasoconstriction des artérioles afférentes des glomérules, semble en être le mécanisme d'action principal, du moins chez les patients diabétiques [29].

Ainsi, au cours de l'IC et des maladies rénales chroniques, les iSGLT2 peuvent être utilisés jusqu'à un DFG initial de 20 mL/min et poursuivis si le DFG décline ultérieurement. Quant à la diminution initiale du DFG pouvant survenir lors de leur introduction, liée autant à leur action diurétique qu'à leur effet sur le DFG, elle n'a pas de conséquence cli-

nique, est transitoire, régressant à leur arrêt, et n'empêche pas l'expression de leur effet néphroprotecteur au long cours, marquée par une moindre diminution de la pente de dégradation de la fonction rénale.

### Intérêt des chélateurs du potassium dans le traitement de l'insuffisance cardiaque

La poursuite ou l'optimisation des doses des bloqueurs du SRA-aldostérone (SRAA), notamment des ARM, au cours de l'ICFER peut être menacée par la survenue d'une hyperkaliémie, qui n'est pas toujours en lien avec une insuffisance rénale qui justifierait des modifications thérapeutiques, notamment chez les patients âgés ou diabétiques. Or la non-obtention des posologies optimales des bloqueurs du SRAA a été associée, dans de nombreux registres, à une aggravation du pronostic. L'utilisation des chélateurs du potassium en traitement chronique chez ces patients pourrait permettre le maintien et l'optimisation de ces traitements. Les chélateurs actuels, efficaces à court terme, n'étant pas adaptés, du fait de leur mauvaise tolérance, à un traitement chronique, deux nouveaux chélateurs du potassium ont été mis au point, initialement pour les patients insuffisants rénaux chroniques.

L'étude DIAMOND [30] a testé l'intérêt du patiromer, un chélateur du potassium sans sodium, chez les patients présentant une ICFer (FE < 40 %) et une hyperkaliémie ou des antécédents d'hyperkaliémie liés à l'utilisation d'un bloqueur du SRAA. Le critère primaire initialement choisi était ambitieux puisqu'il s'agissait de démontrer que cette stratégie thérapeutique d'optimisation du blocage du SRAA autorisée par la mise sous patiromer était associée à une diminution de la morbidité-mortalité cardiovasculaire. Des difficultés de recrutement, liées d'une part à la relative rareté de la situation étudiée où l'hyperkaliémie devait être indépendante d'une

insuffisance rénale sévère et d'autre part à l'épidémie de COVID 19, ont conduit à repenser les objectifs de l'étude en cours de réalisation et à modifier le critère d'évaluation principal en le recentrant sur la simple évaluation de la kaliémie, ce qui diminue la portée de l'étude.

La méthodologie utilisée était complexe puisque, pour être inclus dans l'étude, il fallait présenter soit une hyperkaliémie actuelle ( $> 5$  mmol/L), soit des antécédents d'hyperkaliémie en lien avec l'utilisation des bloqueurs du SRAA dans le cadre du traitement d'une ICFer, avec un DFG  $\geq$  à 30 mL/min, ce qui a été le cas de 2 642 patients. Pour être randomisés il fallait, grâce à une période de traitement en ouvert par du patiromer, dont la dose pouvait être titrée jusqu'à 3 sachets de 8,4 g/j, obtenir une optimisation des posologies des bloqueurs du SRAA ( $> 50$  % de la dose cible) et des ARM (50 mg de spironolactone) sans hyperkaliémie, sur une période allant jusqu'à 12 semaines. Parmi les 1 038 patients ayant terminé cette première étape, 878 chez qui avait été obtenue une optimisation du traitement par les bloqueurs du SRAA ont été randomisés pour soit continuer le traitement par patiromer, soit passer au placebo, après sevrage du patiromer. Ces patients comptaient 41 % de diabétiques, leur DFG moyen étant de 62 mL/min et la kaliémie moyenne à la randomisation de 4,6 mmol/L. Bien que le traitement était en double aveugle, les médecins en charge des patients pouvaient alors ajuster les doses des inhibiteurs du SRAA au fil du temps en fonction de l'évolution de la kaliémie qui était régulièrement surveillée.

Après un suivi médical de 27 semaines [31], les patients ayant poursuivi le patiromer ont eu des taux de potassium en moyenne significativement plus bas que ceux sous placebo (RR = -0,10; IC 95 % = -0,13-0,07;  $p < 0,01$ ), répondant au nouveau critère d'évaluation primaire de l'étude, effet homogène dans tous les sous-groupes, avec une différence moyenne de 0,2 mmol/L. Parmi les cri-

tères secondaires, les patients traités par patiromer ont significativement présenté moins d'hyperkaliémie ( $> 5,5$  mmol) significatives (13,9 vs 19,4 %; RR = 0,63; IC 95 % = 0,45-0,87), ont nécessité une moindre réduction des posologies d'ARM (13,9 vs 18,9 %; RR = 0,62; IC 95 % = 0,45-0,87) et maintenu plus fréquemment les posologies cibles des bloqueurs du SRAA et d'ARM (92 vs 87 %), sans cependant d'impact sur la morbi-mortalité cardiovasculaire. Les taux d'événements indésirables ont été identiques dans les deux groupes avec cependant une tendance à développer plus d'hypokaliémie (15 vs 10 %) sous patiromer, sans davantage d'hypomagnésémie, démontrant le profil d'innocuité favorable du patiromer.

Ainsi l'utilisation d'un nouveau chélateur du potassium, le patiromer – qui à la différence du sodium zirconium cyclosilicate n'apporte pas de sodium – apparaît utile au cours de l'ICFer chez les patients développant sous l'effet des bloqueurs du SRAA une hyperkaliémie non en lien avec le degré d'insuffisance rénale afin de réduire le risque d'hyperkaliémie récurrente et maintenir ainsi au long cours ces traitements, ce qui devrait améliorer le pronostic.

## Amélioration du parcours de soins des patients insuffisants cardiaques

### 1. Généralisation de la télésurveillance

Dans les mois à venir, la télésurveillance quittera en France le cadre expérimental du programme ETAPES pour entrer dans le droit commun, ultime étape avant sa généralisation, comme c'est le cas en Allemagne depuis le mois de janvier. Pour une maladie chronique évolutive comme l'IC, la télésurveillance quotidienne du poids et des symptômes par des professionnels de santé, aboutissant aux modifications thérapeutiques nécessaires sous la responsabilité d'un cardiologue et associée à un accompagnement

thérapeutique remplaçant le patient au centre de sa propre prise en charge, est une nécessité. En effet, l'analyse rétrospective, monocentrique de trois groupes de patients IC [32] – 220 suivis par une télésurveillance cardiologique et 99 suivis par une télésurveillance non cardiologique, à l'aide des mêmes outils (poids et symptômes) fournis par le même prestataire et 95 avec un suivi standard – a confirmé l'efficacité de la télésurveillance par une équipe cardiologique pluriprofessionnelle, réalisée dans le cadre du programme ETAPES, qui est associée en analyse multivariée, par rapport au groupe contrôle, à une diminution de 70 % des hospitalisations non programmées (RR = 0,30; IC 95 % = 0,16-0,55) et de 74 % de la mortalité toute cause (RR = 0,25; IC 95 % = 0,10-0,63) (fig. 5).

Couplée à une télésurveillance de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, cette nouvelle modalité de suivi favorise de plus, en toute sécurité, la télétitration des médicaments de l'insuffisance cardiaque. Son rapport coût/bénéfice est favorable chez les insuffisants cardiaques sévères comme l'ont confirmé les récentes données de l'étude OSICAT [33]. La généralisation de la télésurveillance imposera un effort de formation des équipes pluriprofessionnelles de cardiologie assurant son fonctionnement, car il ne sert à rien de surveiller si ce n'est pour traiter.

Outre cette télésurveillance élémentaire du poids et des symptômes, éventuellement associée à celle de la PAS et de la fréquence cardiaque, l'évolution technologique autoriserait la surveillance de nombreux autres paramètres, en augmentant la complexité et le coût. Parmi ces derniers, la surveillance de l'ECG semble particulièrement intéressante, comme le suggère une analyse *post-hoc* de l'étude TIM-HF2 [34], qui dans un sous-groupe de 347 patients ne présentant pas de fibrillation atriale à l'état de base ou d'antécédent d'ablation des veines pulmonaires et non appareillés d'un défibrillateur, a démontré que le

## L'année cardiologique

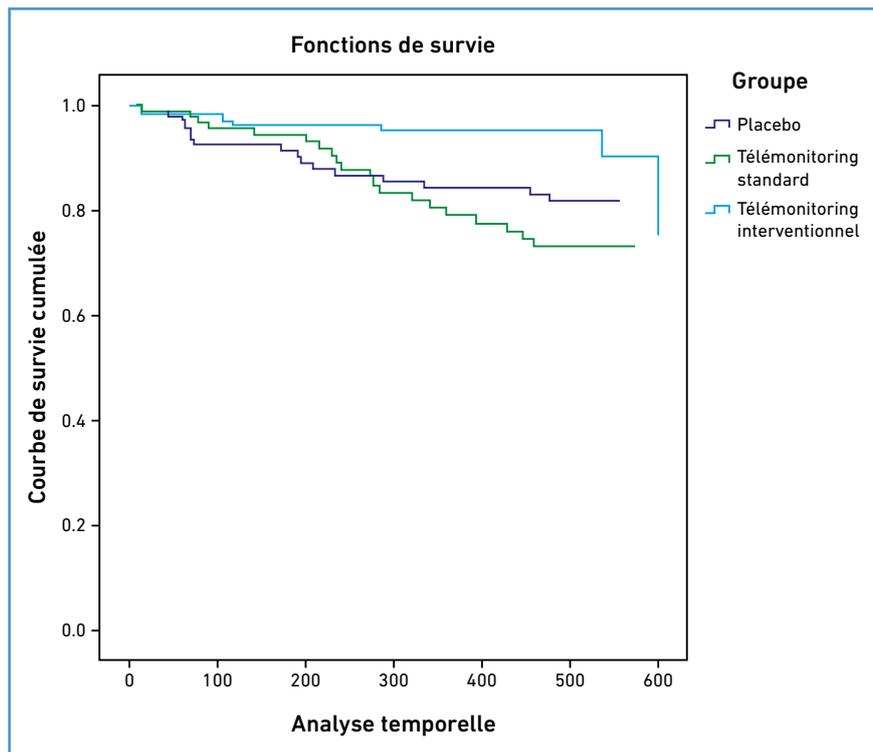


Fig. 5 : Effets de la télésurveillance cardiaque sur la mortalité dans l'insuffisance cardiaque [32].

diagnostic de fibrillation atriale grâce à la télésurveillance de l'ECG était bien sûr plus élevé dans le groupe télésuivi que dans le groupe témoin (13,1 % vs 7 % à un an), mais surtout associé à une diminution des hospitalisations non programmées en lien avec la fibrillation atriale (2 sur 23 patients vs 10 sur 12 patients).

Les patients IC les plus sévères, ayant nécessité la mise en place d'un défibrillateur associé ou non à un stimulateur multisite, peuvent bénéficier d'une télésurveillance embarquée au sein du matériel électrique. Il s'agit d'une approche multiparamétrique comportant une surveillance du signal électrocardiographique, de l'impédancemétrie thoracique, reflet indirect de l'état de congestion pulmonaire, éventuellement de la fréquence respiratoire. L'étude MANAGE-HF a testé l'efficacité de l'index multiparamétrique *HeartLogic* chez 200 patients présentant une ICFer, (FE < 35 %) appareillés par un défibrillateur

Boston, en comparant les données du suivi 12 mois avant et 12 mois après l'utilisation de cet algorithme. L'augmentation du traitement de l'IC réalisée après 74 % des alertes, dans les quinze jours suivant l'alerte initiale, a été associée à un retour à la normale plus rapide de l'index *HeartLogic*, à une diminution significative des taux de peptides natriurétiques [35], ainsi qu'à une réduction des hospitalisations pour décompensation.

### 2. Place des hospitalisations de jour ou à domicile

En cas d'insuffisance cardiaque aggravée, résistant à l'augmentation des posologies de diurétiques *per os*, et en l'absence de signes de gravité, comme un bas débit cardiaque, nécessitant alors le recours à une hospitalisation conventionnelle, de nouvelles modalités d'administration des diurétiques intraveineux ont été développées, d'abord aux États-Unis puis en Europe, permettant d'éviter un séjour hospitalier [36]. Que cela soit en hôpital

de jour ou en hospitalisation à domicile, cette prise en charge reposant sur des schémas thérapeutiques et un suivi biologique précis mérite d'être développée.

### 3. Alerte électronique et dossier de santé

L'informatisation des dossiers de santé des patients présentant une ICFer permet la création d'alerte électronique spécifique lorsque les cliniciens saisissent les ordonnances de suivi après consultation des patients en cas de traitement incomplet ou de prescription de posologies non optimales. L'étude randomisée PROMPT-HF [37], réalisée chez 100 praticiens et 1 310 patients porteurs d'une ICFer vus en consultation et ne recevant pas la quadrithérapie recommandée du traitement de l'ICFer, confirme que la proportion de patients recevant une augmentation du nombre des classes médicamenteuses recommandées est supérieure de 41 % chez la moitié des médecins affectés pour recevoir une alerte (RR = 1,41 ; IC 95 % = 1,03-1,93) à 30 jours. L'intervention a également abouti à une amélioration des posologies des médicaments.

### 4. Effet de la réduction de la consommation de sel

L'étude SODIUM-HF [38], réalisée en ouvert, avait pour but d'apprécier l'efficacité d'une réduction de l'apport en sel à 1 500 mg/j sur la mortalité toutes causes confondues, les hospitalisations pour motifs cardiovasculaires et les visites aux urgences pour pathologies cardiovasculaires. Cet essai randomisé, le plus important jamais réalisé pour étudier les effets de la réduction du sodium alimentaire sur l'IC, a inclus 806 patients d'un âge moyen de 67 ans, présentant une ICFer ou une ICFep stable, la FEVG médiane étant de 36 %, qui consommaient à l'état de base 2 217 mg de sodium/j.

Après un an de suivi, chez la moitié des patients assignés pour recevoir les soins habituels, la consommation médiane

était de 2072 mg de sodium/j, alors que chez les patients qui bénéficiaient de l'intervention nutritionnelle, elle était de 1658 mg/j, soit une différence de seulement 441 mg. Bien que le nombre d'événements était numériquement plus faible dans le groupe recevant l'intervention nutritionnelle (15 vs 17 %), aucune différence statistiquement significative n'est apparue pour le critère primaire. Des analyses secondaires ont cependant révélé des améliorations modestes mais significatives des scores de qualité de vie et de la classe NYHA dans le groupe recevant des conseils nutritionnels. L'inclusion de patients stables, à faible risque, ainsi qu'une différence minimale de l'apport en sel dans les 2 groupes peuvent expliquer ce résultat négatif. Ainsi, les recommandations actuelles de limiter l'apport alimentaire en sodium à 2400 mg/j (5 g/j de sel environ) paraissent suffisantes et une réduction supplémentaire ne s'impose pas, en dehors des périodes d'instabilité.

### 5. Vaccinations contre les maladies respiratoires et insuffisance cardiaque

Pour la première fois, les recommandations européennes sur la prise en charge de l'IC précisent la place des vaccinations antigrippales et antipneumococciques qui est de classe IIa et de niveau B [6]. Auxquelles il faut adjoindre la vaccination contre la COVID-19 [39]. Trois études présentées en 2022 confirment ces données. L'étude IVVE démontre que la vaccination antigrippale diminue le risque d'événements cardiovasculaires graves survenant en période épidémique chez les patients insuffisants cardiaques [40]. L'étude IAMI réalisée chez 2571 patients venant de faire un infarctus du myocarde retrouve, par rapport au placebo, une diminution significative des décès totaux et des décès cardiovasculaires [41]. L'étude DANFLU-1, réalisée en ouvert chez des sujets âgés de 65 à 79 ans au Danemark, suggère qu'une forte dose de vaccin quadrivalent contre la grippe diminue la mortalité toutes causes par rapport au schéma standard [42].

Les progrès de la prise en charge de l'IC se poursuivent ainsi à un rythme accéléré et il faut maintenant veiller à les intégrer dans notre pratique quotidienne.

### BIBLIOGRAPHIE

1. BOZKURT B, COATS AJS, TSUTUY H *et al*. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail*, 2021;23:325-380.
2. BAYES-GENIS A AND COATS AJS. "Peptide for life" in primary care: work in progress. *Eur Heart J*, 2022;43:892-894.
3. BAYES-GENIS A, JANUZZI JL, RICHARDS AM *et al*. The "Peptide for life" initiative: a call for action to provide equal access to the use of natriuretic peptides in the diagnosis of acute heart failure across Europe. *Eur J Heart Fail*, 2021;23:1432-1436.
4. ROALFE AK, LAY-FLURRIE SL, ORDONEZ-MENA JM *et al*. Long term trends in natriuretic peptide testing for heart failure in UK primary care: a cohort study. *Eur Heart J*, 2022;43:881-891.
5. HEIDENREICH PA, BOZKURT B, AGUILAR D *et al*. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: Executive summary. *J Am Coll Cardiol*, 2022;79:1757-1780.
6. MCDONAGH TA, METRA M, ADAMO M *et al*. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2021;42:3599-3726.
7. MCMURRAY J. PERSPECTIVE: Efficacy and safety of sacubitril/valsartan compared to valsartan on cognitive function in patients with chronic heart failure and preserved ejection fraction trial (NCT02884206). 2022 ESC Congress, Barcelona
8. ROSANO GMC, MOURA B, METRA M *et al*. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, 2021;23:872-881.
9. DOCHERTY KF, JHUND PS, INZUCCHI SE *et al*. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur Heart J*, 2020;41:2379-2392.
10. VERMA S, DHRINGA NK, BUTLER J *et al*. Empagliflozin in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction in addition to background therapies and therapeutic combinations (EMPEROR-Reduced): a post-hoc analysis of a randomized, double-blind trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022;10:35-45.
11. VOORS AA, ANGERMANN CE, TEERLINK JR *et al*. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nature Medicine*, 2022;28:568-574.
12. KOSIBOROD MN, ANDERMANN CE, COLLINS SP *et al*. Effects of empagliflozin on symptoms, physical limitations, and quality of life in patients hospitalized for acute heart failure: results from the EMPULSE Trial. *Circulation*, 2022;146:279-288.
13. COX ZL, COLLINS SP, AARON M *et al*. Efficacy and safety of dapagliflozin in acute heart failure: rationale and design of the DICTATE-AHF trial. *Am Heart J*, 2021;232:116-124.
14. AGUILAR-GALLARDO JS, CORREA A AND CONTRERAS JP. Cardio-renal benefits of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure with reduced ejection fraction: mechanisms and clinical evidence. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2022;8:311-321.
15. OMAR M, JENSEN J, ALI M *et al*. Associations of empagliflozin with left ventricular volumes, mass, and function in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a substudy of the Empire HF randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*, 2021;6:836-840.
16. LEE MMY, BROOKSBANK KJM, WETHERALL K *et al*. Effect of empagliflozin on left ventricular volumes in patients with type 2 diabetes, or prediabetes, and heart failure with reduced ejection fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation*, 2021;143:516-525.
17. SANTOS-GALLEGO CG, VARGA-DELGADO AP, REQUENA-IBANEZ JA *et al*. Randomized trial of empagliflozin in nondiabetic patients with heart failure and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2021;77:243-255.
18. ANKER SD, BUTLER G, FILIPPATOS G *et al*. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2021;385:1451-1461.
19. PACKER M, ZANNAD F, ANKER SD. Heart failure and a preserved ejection frac-

## L'année cardiologique

- tion: a side-by-side examination of the PARAGON-HF and EMPEROR-Preserved trials. *Circulation*, 2021;144:1193-1195.
20. BÖHM M, BUTLER J, FILIPPATOS G *et al*. On behalf of the EMPEROR-Preserved Trial Committees and Investigators. Empagliflozin improves outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction irrespective of age. *JACC Heart Fail*, 2022;10:184-197.
  21. SOLOMON SD, VADUNAGATHAN M, CLAGGETT BL *et al*. Baseline characteristics of patients with HF with mildly reduced and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*, 2022;10:184-197.
  22. SOLOMON SD, MCMURRAY JJV, CLAGGETT B *et al*. For the DELIVER trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2022;387:1089-1098.
  23. VADUNAGATHAN M, DOCHERTY KF, CLAGGETT BL *et al*. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomized controlled trials. *Lancet*, 2022;400:757-767.
  24. JHUND PS, KONDO T, BUTT JH *et al*. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med*, 2022;28:1956-1964.
  25. AHMAD Y, MADHAVAN MV, STONE GW *et al*. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*, 2022;8:383-390.
  26. NEUEN BL, YOUNG T, HEERSPINK HJL *et al*. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patient with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019;7:845-854.
  27. HEERSPINK HJL, STEFANSSON BV, CORREAROTTER R *et al*. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*, 2020;383:1436-1446.
  28. Eli Lilly and Company. Jardiance® phase III EMPA-KIDNEY trial will stop early due to clear positive efficacy in people with chronic kidney disease. March 16<sup>th</sup>, 2022. <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/jardiance-phase-iii-empa-kidney-trial-will-stop-early-due-clear>
  29. BRAUNWALD E. Gliflozins in the management of cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 2022;386:2024-2034.
  30. BUTLER J, ANKER SD, SIDDIQI TJ *et al*. Patiromer for the management of hyperkalaemia in patients receiving renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors for heart failure: design and rationale of the DIAMOND trial. *Eur J Heart Fail*, 2022;24:230-238.
  31. BUTLER J, ANKER SD, SIDDIQI TJ *et al*. Patiromer for the management of hyperkalaemia in patients receiving RAASi for HFrEF – DIAMOND. Presented by Butler J at the American College of Cardiology Annual Scientific Session (ACC 2022), Washington DC, April, 3<sup>rd</sup>, 2022
  32. GALINIER M, ITIER R, MATTA A *et al*. Benefits of interventional telemonitoring on survival and unplanned hospitalization in patients with chronic heart failure. *Front Cardiovasc Med*, 2022;9:943778.
  33. PATHAK A, LEVY P, ROUBILLE F *et al*. Healthcare costs of telemonitoring programme for heart failure: indirect deterministic data linkage analysis. *ESC Heart Fail*, 2022 Aug 10.
  34. STEGMANN T, KOELHER K, SCHULZE M *et al*. Early detection of atrial fibrillation in patients with heart failure reduces the risk of subsequent hospitalization: a subanalysis of the randomized TIM-HF2 trial. *Eur Heart J*, 2022;43:218-227.
  35. HERNANDEZ AF, ALBERT NM, ALLEN LA *et al*. On behalf of the MANAGE-HF Study. Multiple cardiac sensors for management of heart failure (MANAGE-HF) – Phase I evaluation of the integration and safety of the HeartLogic multisensory algorithm in patients with heart failure. *J Card Fail*, 2022;28:1245-1254.
  36. GIRERD N, MEWTON N, TARTIÈRE JM *et al*. On behalf of a panel of multidisciplinary experts and the Heart Failure Working Group of the French Society of Cardiology. Practical outpatient management of worsening chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2022;24:750-761.
  37. GHAZI L, YAMAMOTO Y, RIELLO RJ *et al*. Electronic alerts to improve heart failure therapy in outpatient practice: a cluster randomized trial. *J Am Coll Cardiol*, 2022;79:2203-2213.
  38. EZEKOWITZ JA, COLIN-RAMIREZ E, ROSS H *et al*. Reduction of dietary sodium to less than 100 mmol in heart failure (SODIUM-HF): an international, open-label, randomized, controlled trial. *Lancet*, 2022;399:1391-1400.
  39. GIRERD N, CHAPET N, ROUBILLE C *et al*. Vaccination for respiratory infections in patients with heart failure. *J Clin Med*, 2021;10:4311.
  40. LOEB M, DOKAINISH H, DANS A *et al*. Randomized controlled trial of influenza vaccine in patients with heart failure to reduce adverse vascular events (IVVE). *Am Heart J*, 2019;212:36-44.
  41. FRÖBERT O, GÖTBERG M, ERLINGE D *et al*. Influenza vaccination after myocardial infarction: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Circulation*, 2021;144:1476-1484.
  42. JOHANSEN ND, MODIN D, NEALON J *et al*. Feasibility of randomizing Danish citizens aged 65-79 years to high-dose quadrivalent influenza vaccine vs. standard-dose quadrivalent influenza vaccine in a pragmatic registry-based setting: rationale and design of the DANFLU-1 trial. *Pilot Feasibility Stud*, 2022;8:87.

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

## L'année cardiologique

# Quoi de neuf en hypertension artérielle ?

**Les “thérapies numériques” appelées encore “digital therapeutics” ou DTx arrivent dans l’hypertension artérielle**

Les DTx sont des solutions numériques, qui doivent être validées scientifiquement et qui sont utilisées dans le cadre des soins de santé pour se prévaloir de l'appellation. En France à l'heure actuelle, il n'existe pas encore une définition stricte pour les DTx, ni même encore un cadre réglementaire établi par les pouvoirs publics pour une prescription dans l'hypertension artérielle (HTA) mais l'on sait déjà que les DTx devront fournir aux patients des interventions thérapeutiques fondées sur des données *evidence-based*.

Mais on doit faire attention à ne pas faire l'amalgame entre “objet connecté” et DTx. En effet, tous les objets connectés, bien qu'ils soient commercialisés avec succès par de grandes marques, ne doivent pas être destinés à un usage conseillé par un médecin, même s'ils affichent des paramètres physiologiques qui semblent *a priori* utiles (pression artérielle, fréquence cardiaque, qualité du sommeil...). Pour que leur usage soit conseillé par le médecin, il est indispensable de rechercher dans la notice du produit ou sur le site internet de l'industriel, si a été réalisée une validation clinique ou au minimum un marquage réglementaire de type DM (Dispositif Médical). Si ce n'est pas le cas, le médecin devra considérer l'objet digital comme un gadget ne devant pas être utilisé pour le diagnostic ou le suivi d'une maladie.

À l'été 2022, les spécialistes de l'HTA ont ainsi la possibilité de conseiller l'usage d'objets numériques (en pratique, la plupart des tensiomètres automatiques utilisant la méthode oscillométrique) car le marquage DM a été validé, alors que les objets qui utilisent la méthode optique PPD (montres, bracelets, bagues) soit ne possèdent aucune validation DM, soit sont en cours de validation pour s'intégrer à des DTx. Les objets qui utilisent la méthode optique (PPD) posent certes encore des difficultés dans leur utilisation du fait de la nécessité d'une “calibration”, mais aussi du fait de l'incertitude à rendre des résultats fiables en cas de valeurs basses ou hautes (particulièrement pour la pression artérielle).

La fonction “connexion” associée à un objet numérique pose d'autres questions en relation avec la gestion des données : quel est le pays où est effectué le stockage numérique des données ? La confidentialité des données est-elle toujours garantie ? À qui appartiennent ces données de santé personnelles ?

Ces questions sont en fait plus “éthiques” que “techniques” et, de mon point de vue, seront un frein à l'usage, par certains malades, des objets connectés. Il faut donc concevoir des DTx qui soient compatibles avec les contraintes éthiques d'une personne ayant un problème de santé.

Concernant les DTx pour le soin des hypertendus, plusieurs publications scientifiques sont actuellement disponibles :

**>>> La plateforme professionnelle de gestion de l'hypertension mise au point**



**X. GIRERD**

Institut de Cardiologie, groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, PARIS ;  
Fondation sur l'hypertension, PARIS.

par Gaoxinhealth a été validée par sa publication dans le *New England Journal of Medicine* [1]. Elle a été utilisée dans l'étude STEP (*Strategy of blood pressure intervention in the elderly hypertensive patients*) réalisée en Chine.

Cette étude a inclus 8 511 hypertendus, âgés de 60 à 80 ans, qui ont été suivis pendant plus de trois ans, en comparant deux objectifs, après tirage au sort pour l'objectif de la baisse de la SYS à atteindre. Tous les patients ont eu une surveillance de la tension par un tensiomètre automatique Omron, connecté au smartphone du patient. Les patients ont été éduqués pour utiliser de façon autonome le tensiomètre et l'application. En cas de difficultés, ils ont été aidés par un membre de leur famille. Chaque patient devait réaliser, une fois par semaine, une mesure de sa tension à domicile, qui était transmise automatiquement *via* son téléphone sur la plateforme de l'étude. En cas de tension trop élevée ou d'oubli de la prise des médicaments, des alertes étaient déclenchées. L'équipe médicale avait connaissance de la tension de ses patients par un accès direct à la plateforme.

Les résultats de l'étude sont spectaculaires : 95 % des patients ont utilisé le

## L'année cardiologique

système tensiomètre/smartphone tout au long de l'étude et 77 % des patients ont pu maintenir leur tension dans l'objectif fixé.

**>>> La plateforme HERB** utilise une application interactive, mise au point par la Jichi Medical University au Japon, et conçue pour aider les utilisateurs à appliquer de façon régulière et intensive des modifications de leur mode de vie (activité physique et sportive, diminution de la consommation de sel, contrôle du poids, diminution de la consommation d'alcool, gestion du stress, amélioration de la qualité du sommeil). Chaque patient utilise un tensiomètre automatique et réalise des automesures à domicile. L'application apporte une aide quotidienne dans la gestion des recommandations pour l'application des mesures non médicamenteuses. Le médecin peut observer le suivi des recommandations par le patient et assure la réalisation de deux MAPA et un suivi mensuel en consultation. La durée de l'étude a été de trois mois et les patients ont été randomisés et comparés à un groupe ayant un suivi traditionnel.

Les résultats indiquent, après trois mois, une différence entre les groupes de (-2,4; IC95 % : -4,5-0,3) en MAPA, de (-4,3; IC95 % : -6,7-1,9) en ATM, et de (-3,6; IC95 % : -6,2-1,0) mmHg au cabinet médical. L'étude a été publiée dans *Eur Heart Journal* [2].

**>>> La plateforme INO HTA** utilise une application interactive mise au point par la Fondation de recherche sur l'HTA en France. Elle a pour objectif d'aider les utilisateurs à appliquer de façon mensuelle une automesure de la tension, une évaluation de la consommation excessive de sel (questionnaire) et une évaluation de l'observance des médicaments antihypertenseurs (questionnaire).

Le médecin généraliste avait accès à un utilitaire numérique d'aide au choix des associations d'antihypertenseurs, selon les recommandations nationales et inter-

nationales en vigueur en 2018. L'accès à cet utilitaire était libre mais recommandé de façon mensuelle lors des visites de suivi du patient. Les patients inclus étaient traités par au moins une bithérapie et leur PA en consultation était > 140/90 mmHg. Une randomisation était effectuée pour permettre la réalisation d'une téléexpertise auprès d'un spécialiste de l'hypertension. La durée de l'étude a été de trois mois et a été réalisée en France dans une région semi-rurale, en sous-densité médicale.

Les résultats montrent une baisse de la PA mesurée en ATM entre le début et la fin du programme. En parallèle, les prescriptions en trithérapie sont passées de 45 % à 82 %, et une bonne observance a été notée chez 92 % des sujets à la fin du programme (30 % au début) mais les hypertendus ayant une consommation excessive de sel sont restés à un pourcentage comparable entre le début et la fin de l'étude (16 %).

Le nombre de demandes de téléexpertises est resté faible dans les deux groupes de randomisation. Les résultats ont été communiqués lors du 31<sup>e</sup> congrès de l'*European society of hypertension* à Athènes, en juin 2022 [3].

Ainsi, les preuves sont aujourd'hui faites de l'efficacité de différents DTx pour améliorer la prise en charge des hypertendus. Malheureusement, aucune de ces plateformes n'est actuellement disponible pour un usage quotidien en France. Toutefois il est probable que, dans un proche avenir, d'autres DTx seront disponibles pour la prise en charge des patients hypertendus.

### L'hypertension "blouse blanche" et l'hypertension masquée, des connaissances qui progressent

Les médecins spécialistes des maladies CV connaissent les difficultés de prise en charge des patients qui présentent

une hypertension "blouse blanche". Ces patients ont, lors de la visite médicale, des chiffres élevés faisant suspecter une HTA, alors qu'en dehors de la consultation médicale, leur pression artérielle est normale. Pour ces patients, il est recommandé une surveillance de la tension à domicile, si possible par la réalisation d'une automesure sur plusieurs jours avant chaque consultation médicale.

**>>> L'enquête FLAHS 2022**, réalisée par la Fondation de recherche sur l'HTA et le Comité français de lutte contre l'HTA en juillet 2022 auprès de 6 000 individus domiciliés en France métropolitaine et âgés de 35 ans et plus, permet de connaître la fréquence de l'effet "blouse blanche".

En effet, chez 1 350 sujets, un "autotest de la tension" réalisé avec un tensiomètre automatique a mesuré, trois fois de suite, la pression artérielle en position assise, sans changer le côté du tensiomètre, avec une minute entre chaque mesure.

Lorsque la troisième mesure était plus basse que la première, le sujet a été décrit comme ayant une hypertension "blouse blanche". Lorsque la troisième mesure était comparable à la première, le sujet a été décrit comme ayant une "tension stable". Lorsque la troisième mesure était plus haute que la première, le sujet a été décrit comme ayant une "tension masquée".

- Une tension "blouse blanche" pour la SYStolique a concerné 55 % des sujets âgés de 70 ans et plus et 50 % des 35-64 ans.
- Une tension "blouse blanche" pour la DIAstolique a concerné 55 % des sujets âgés de 70 ans et plus et 35 % des 35-64 ans.
- Une "tension masquée" pour la SYStolique a concerné 15 % des sujets âgés de 70 ans et plus et 15 % des 35-64 ans.
- Une "tension masquée" pour la DIAstolique a concerné 20 % des

Traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie primaire ou une dyslipidémie mixte et qui ne sont pas contrôlés de façon appropriée par une statine seule ou qui reçoivent déjà une statine et de l'ézétimibe<sup>#, 1,2</sup>

Chez les patients pour lesquels les mesures hygiéno-diététiques n'ont pas été suffisantes, les statines sont recommandées en première intention. En cas de non atteinte des objectifs, une intensification de la statine jusqu'à la dose maximale tolérée ou une substitution par une autre statine plus puissante est à envisager. Chez les patients restant non contrôlés malgré un traitement par statine à dose maximale tolérée, il est recommandé d'associer l'ézétimibe, ou en dernier lieu la cholestyramine.<sup>3</sup>



# Liptruzet<sup>®</sup>

(ézétimibe / atorvastatine)

**QUAND IL FAUT ALLER PLUS LOIN  
PASSEZ À LA PUISSANCE DE L'ASSOCIATION**



La poursuite et le renforcement des mesures hygiéno-diététiques et la prise en charge des autres facteurs de risque cardiovasculaire (tabac, diabète, obésité, sédentarité...) sont la première stratégie à mettre en œuvre.<sup>2</sup>

Informez les patients du risque d'atteinte musculaire et les incitez à signaler sans délai tout symptôme. Doser la CPK avant traitement dans certains cas (cf. Mises en garde du RCP), et pendant, en cas de symptôme ou signe musculaire.

Faire un bilan hépatique avant le traitement et régulièrement par la suite. Risque de survenue de diabète : une surveillance clinique et biologique est recommandée chez les patients à risque de survenue d'un diabète.

# Remb. Séc. Soc. à 65 % et agréé Collect.

\* Recul calculé par rapport à la publication des 1<sup>er</sup> résultats de l'étude Stein *et al* en 2004.

Avant de prescrire, pour des informations complètes, consultez le RCP disponible sur le site <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> mais également en flashant sur le QR Code ci-contre.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) LIPTRUZET<sup>®</sup>. 2. Avis de la commission de la transparence sur LIPTRUZET<sup>®</sup> du 18 février 2015. 3. Avis de la commission de la transparence de SUVREZA<sup>®</sup> du 4 septembre 2019.

FR-EZA-115017 - Septembre 2021 - 21/07/67931689/PM/002



 **ORGANON**

## L'année cardiologique

sujets âgés de 70 ans et plus et 15 % des 35-64 ans.

Ainsi, ces résultats indiquent que lorsqu'un tensiomètre automatique est utilisé, il faut mesurer trois fois de suite la tension car une seule mesure surestime ou sous-estime les chiffres dans 65 à 70 % des cas.

>>> Une autre étude, réalisée par des médecins en Argentine [4] pendant le confinement de 2020, apporte une autre information très utile pour permettre le suivi des patients soignés pour une HTA par téléconsultation.

Chez 341 patients (62 ans d'âge moyen), il a été demandé de réaliser une automesure de la tension à domicile, dans les jours précédant une téléconsultation. Le jour de la téléconsultation, le patient devait refaire une seule mesure de la tension pendant le temps de la téléconsultation.

Il a été observé que la tension mesurée pendant la téléconsultation pouvait être plus élevée que la moyenne des tensions effectuées, avant la téléconsultation, par automesure sur plusieurs jours. Ce phénomène a été noté chez 33 % des sujets hypertendus sous traitement antihypertenseur et a été appelé effet "blouse blanche" par les auteurs de l'étude. Chez 7 % des sujets, la tension mesurée pendant la téléconsultation a été plus basse que la moyenne des tensions effectuées, avant la téléconsultation, par automesure. Cette situation a été appelée "effet d'hypertension masquée" par les auteurs de l'étude.

En résumé, il existe chez 40 % des patients hypertendus une discordance des valeurs de la pression artérielle, mesurée par tensiomètre automatique, avant et pendant une téléconsultation. Cette étude montre que l'effet "blouse blanche" est un phénomène fréquent lors de l'usage d'un tensiomètre automatique, en particulier pendant une téléconsultation.

### POINTS FORTS

- Bientôt les cardiologues devront recommander à leurs patients hypertendus des "thérapies numériques".
- L'hypertension "blouse blanche" et l'hypertension masquée, des connaissances qui progressent.
- Les normes pour définir l'hypertension seront peut-être un jour différentes chez les hommes et chez les femmes.

Pour mettre en évidence un effet "blouse blanche", il faut réaliser une automesure de la tension sur plusieurs jours ou effectuer au moins trois mesures de la tension de suite.

#### Les normes pour définir l'hypertension seront peut-être un jour différentes chez les femmes et chez les hommes

Depuis toujours, des valeurs spécifiques des tensions SYStoliques et DIAstoliques sont données pour définir la normalité de la tension chez les enfants, les sujets âgés de plus de 80 ans et les femmes enceintes.

Toutefois, la définition de l'HTA est la même pour tous les adultes, femme ou homme. Cette définition "unigenre" est remise en question par une équipe d'épidémiologistes travaillant aux États-Unis.

Les données de plusieurs cohortes, menées au cours des 50 dernières années (études de Framingham, ARIC et MESA) et ayant permis de suivre pendant près de 30 ans plus de 30 000 participants dont 54 % de femmes, ont confirmé que, aux États-Unis, les complications CV survenaient plus fréquemment chez les hommes que chez les femmes [5].

L'analyse réalisée dans ce travail apporte une information supplémentaire car il est montré que, pour un niveau compa-

nable de la pression artérielle SYStolique, les AVC, les infarctus du myocarde ou les épisodes d'insuffisance cardiaque étaient plus fréquents chez les femmes que chez les hommes.

L'analyse proposée par ces chercheurs indique que si l'on veut prévenir les maladies CV de façon "égalitaire", la définition de l'HTA devrait être différente selon le genre. Ainsi, le risque d'AVC augmente dès 120 mmHg de SYS chez les femmes mais seulement au-dessus de 150 mmHg chez les hommes.

Ces analyses remettent en question un dogme de la médecine préventive et suggère qu'il faudrait que la définition de l'HTA soit différente selon le genre, avec donc un traitement à débiter plus précocement chez les femmes. Toutefois, en 2022 en France et dans le monde, la définition de l'HTA reste encore la même selon le genre, mais cette situation pourrait un jour être modifiée.

Il existe cependant déjà des différences entre les femmes et les hommes concernant le traitement des hypertendus en France en 2022.

Dans l'enquête FLAHS 2022 (réalisée en juillet), 27,9 % des sondés ont déclaré prendre actuellement au moins un médicament antihypertenseur. Ce pourcentage était de 9,2 % chez les sujets âgés de 35 à 54 ans, de 34,4 % chez ceux âgés de 55 à 74 ans et de 62,3 % chez les 75 ans et plus.

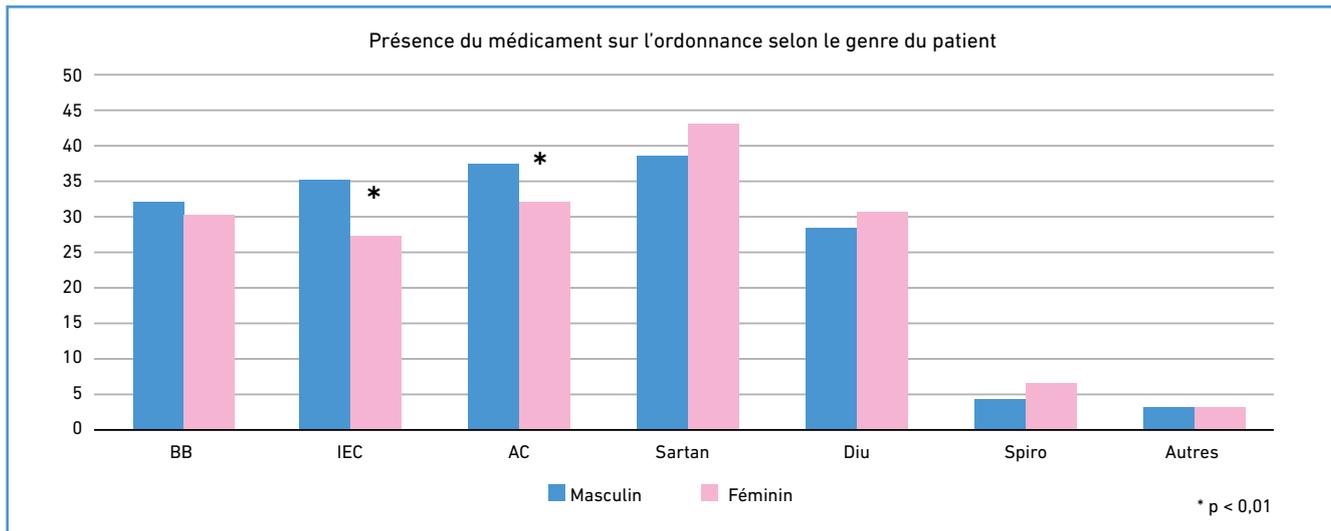


Fig. 1 : En France, les antihypertenseurs utilisés dépendent du genre.

Chez les hommes âgés de 35 ans et plus, 30,1 % déclaraient prendre au moins un antihypertenseur, 26 % chez les femmes (la différence est statistiquement significative).

Les médicaments antihypertenseurs prescrits chez les femmes sont également différents de ceux prescrits chez les hommes (**fig. 1**):

- les IEC sont notés sur 34,8 % des ordonnances des hommes et sur 27,4 % des ordonnances des femmes ( $p < 0,01$ );
- les antagonistes calciques sont notés sur 37,5 % des ordonnances des hommes et sur 32,1 % des ordonnances des femmes ( $p < 0,01$ );
- les sartans sont notés sur 38,6 % des ordonnances des hommes et sur 43 % des ordonnances des femmes;
- les diurétiques sont notés sur 28,7 % des ordonnances des hommes et sur 30,5 % des ordonnances des femmes;

– les bêtabloquants sont notés sur 32,2 % des ordonnances des hommes et sur 30,2 % des ordonnances des femmes.

Lorsque la tension a été évaluée par automesure, une pression SYS < 135 mmHg en moyenne a été notée chez 66,3 % de la population traitée par au moins un médicament antihypertenseur. Ce pourcentage était de 64,3 % chez les hommes et de 68,5 % chez les femmes.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. ZHANG W, ZHANG S, DENG Y *et al.* For the STEP Study Group Trial of Intensive Blood-Pressure Control in Older Patients with Hypertension. *N Engl J Med*, 2021;385:1268-1279.
2. RUILOPE LM, VALENZUELA PL, LUCIA A *et al.* Digital therapeutics and lifestyle:

the start of a new era in the management of arterial hypertension? *Eur Heart J*, 2021;42:4123-4125.

3. GIRERD X, CANIPEL L, HANON H *et al.* Evaluation of a digital therapy for uncontrolled hypertensive patients followed by general practitioners in France. *J Hypertens*, 2022;40:197.
4. BAROCHINER J, MARÍN JM, JANSON JJ *et al.* White Coat Uncontrolled Hypertension in Teleconsultation: A New and Frequent Entity 2022. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2022;29:155-161.
5. Ji H, NIIRANEN TJ, RADER F *et al.* Sex differences in blood pressure associations with cardiovascular outcomes. *Circulation*, 2021;143:761-763.

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

## L'année cardiologique

# Quoi de neuf dans le SCA et en cardiologie interventionnelle ?



**O. BARTHELEMY**  
Institut de Cardiologie,  
CHU Pitié Salpêtrière, PARIS.

Cette année a vu de nombreuses communications et publications sur les stratégies de revascularisation.

### Angioplastie guidée par la FFR vs CABG

On se souvient des résultats mitigés des études sur la FFR l'année dernière (RIPCORDER2, FUTURE, FLOWER MI). La FFR revient en 2022 avec les résultats de l'étude FAME 3 présentée au TCT et publiée dans le NEJM [1].

Le pontage fait mieux que l'angioplastie chez les patients coronariens multitrunculaires lorsque l'anatomie coronaire est complexe ou en présence d'un diabète. Lorsque les lésions coronaires sont moins étendues (SYNTAX score  $\leq 22$ ), l'angioplastie est recommandée.

L'angioplastie guidée par la FFR permet de stenter uniquement les lésions coronaires hémodynamiquement significatives et est associée à une réduction des événements.

L'étude FAME 3 multicentrique, internationale, de non-infériorité, a randomisé 1 500 patients présentant une maladie coronaire tritronculaire entre le pontage ou l'angioplastie guidée par la FFR. Le critère de jugement primaire était la survenue des événements cardiaques et cérébraux majeurs à un an (décès, infarctus, AVC ou nouvelle revascularisation). Il s'agissait d'une population assez jeune (65 ans) avec 29 % de diabétiques. L'anatomie coronaire était relativement complexe (SYNTAX score 26).

À un an, l'angioplastie guidée par la FFR n'était pas non inférieure au pontage (10,6 % vs 6,9 %) (fig. 1). Les critères

secondaires étaient numériquement plus importants dans le groupe angioplastie. Les complications hémorragiques, arythmiques et les réhospitalisations étaient significativement plus fréquentes dans le groupe pontage.

On note qu'il s'agit d'une population de patients sélectionnés, plus jeunes que celle que nous traitons. Cependant, au regard du pourcentage faible de pontage tout artériel (25 %), on aurait pu s'attendre à un bénéfice encore plus important en faveur de la chirurgie.

### Angioplastie vs pontage pour les lésions du tronc commun (TC)

La méthode de revascularisation optimale pour les patients présentant une sténose du TC reste débattue. Les guidelines européennes donnent une recommandation pour l'angioplastie de classe I en cas de SYNTAX score  $\leq 22$  et de classe IIa en cas de SYNTAX score intermédiaire de 23-32.

Sabatine *et al.* ont publié dans le *Lancet* une méta-analyse sur données individuelles *poolant* les quatre études ran-

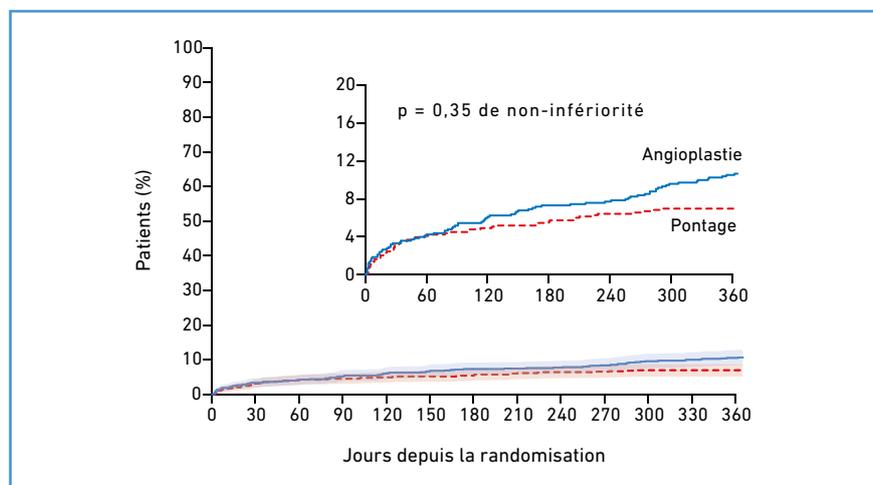


Fig. 1 : MACCE à 1 an dans l'étude FAME 3 (angioplastie guidée par la FFR vs pontage).

# ASSOCIÉS POUR GAGNER



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

1<sup>re</sup> 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.



## L'année cardiologique

domisées SYNTAX LM, PRECOMBAT, NOBLE et EXCEL comparant l'angioplastie avec stent actif au pontage dans la revascularisation du TC, avec un suivi de 5 ans [2]. Le critère primaire de jugement était la mortalité toutes causes.

Au total, l'étude inclut 4 394 patients, âgés de 66 ans avec 77 % d'hommes, 25 % de diabétiques et 44 % de SCA. Le SYNTAX score moyen est de 25 et était bas ou intermédiaire dans 78 % des cas, une lésion distale du TC était retrouvée

dans 3/4 des cas. À 5 ans, aucune différence significative de mortalité n'est observée entre angioplastie et pontage (11,2 % vs 10,2 % ; HR: 1,1 ; p = 0,33) (fig. 2A). On note cependant qu'en analyse bayésienne, la probabilité de surmortalité à 5 ans dans le groupe angioplastie vs chirurgie est élevée (85,7 %). Cependant le bénéfice en termes de survie avec le pontage n'excéderait pas 0,2 %/an, avec une différence surtout observée sur la mortalité non-cardiaque (0,1 %/an pour la mortalité cardiovasculaire). Dans 2 des 4 études, avec un suivi long les courbes de mortalité ne divergent pas après 5 ans. Les infarctus (HR: 2,35) et les nouvelles revascularisations (HR: 1,78) étaient plus fréquents après angioplastie, contrairement aux AVC (HR: 0,84) (fig. 2B).

L'angioplastie du TC pour les SYNTAX scores bas ou intermédiaires reste une option thérapeutique. Avec un possible

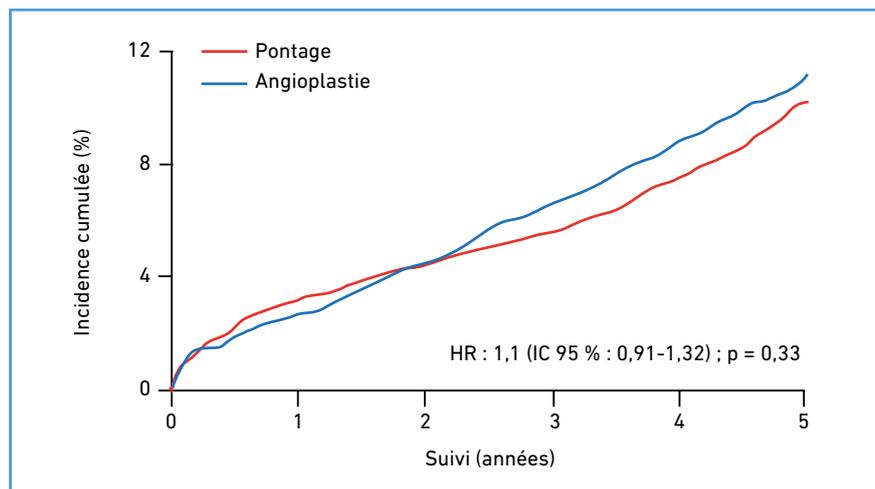


Fig. 2A : Décès à 5 ans pontage vs angioplastie.

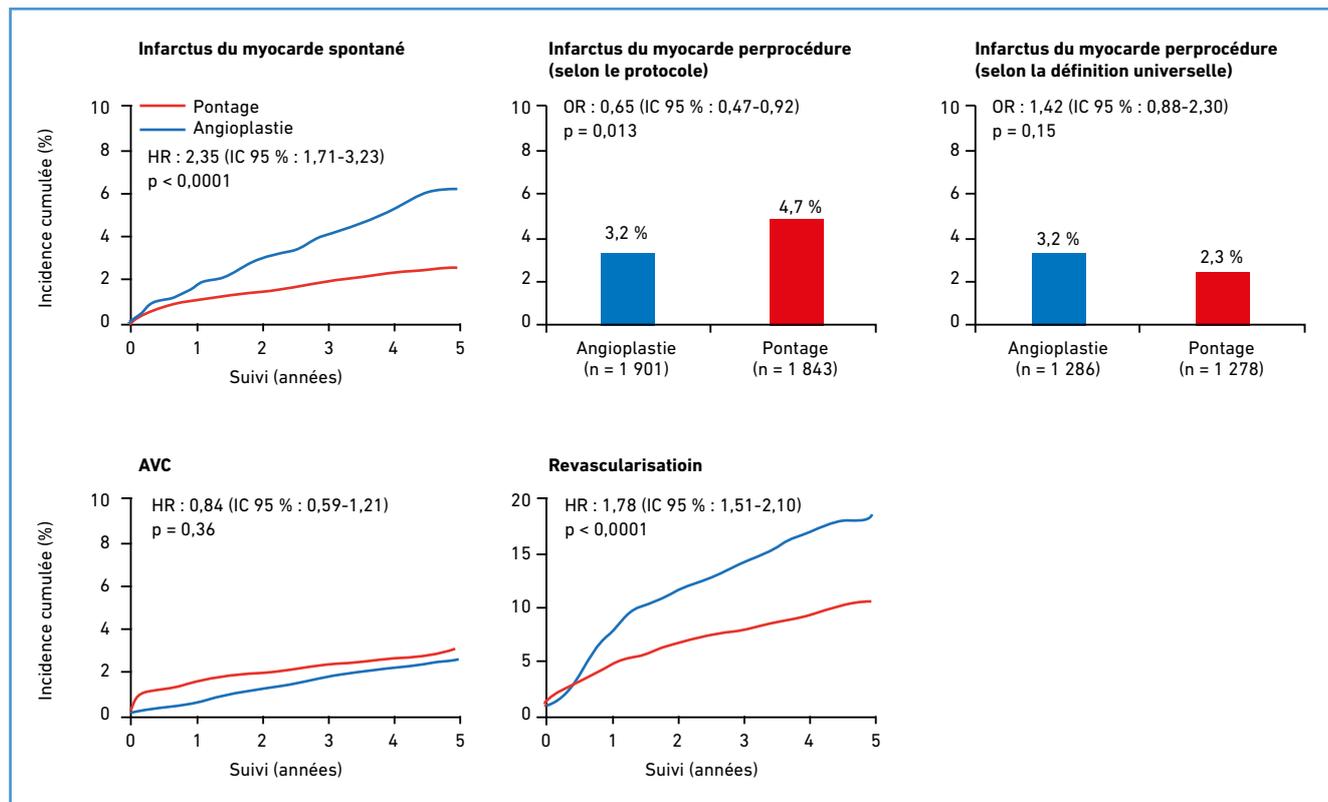


Fig. 2B : Méta-analyse comparant les taux d'infarctus du myocarde, d'AVC et de nouvelles revascularisations entre angioplastie vs pontage.

excès de mortalité de 0,1 à 0,2 %/an qui semble disparaître après 5 ans.

### Angioplastie vs traitement médical chez l'insuffisant cardiaque

La maladie coronaire est la première cause d'insuffisance cardiaque. La revascularisation chirurgicale a démontré un bénéfice à long terme sur la survie à 10 ans comparativement au traitement médical (étude STICHES).

L'étude REVIVED a comparé l'angioplastie au traitement médical chez des patients insuffisants cardiaques (FEVG ≤ 35 %) avec maladie coronaire évoluée (score BCIS jeopardy ≥ 6) et une viabilité démontrée dans au moins 4 segments myocardiques [1]. Le critère de jugement primaire associait décès et hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Au total, 700 patients ont été randomisés sur une période de 7 ans entre angioplastie et traitement médical optimal avec un suivi moyen de 41 mois. Ce sont en grande majorité des hommes (87 %) avec une séquelle d'infarctus dans 50 % des cas et une FEVG de 27 % en moyenne.

À l'issue du suivi, aucune différence n'est observée entre l'angioplastie et le

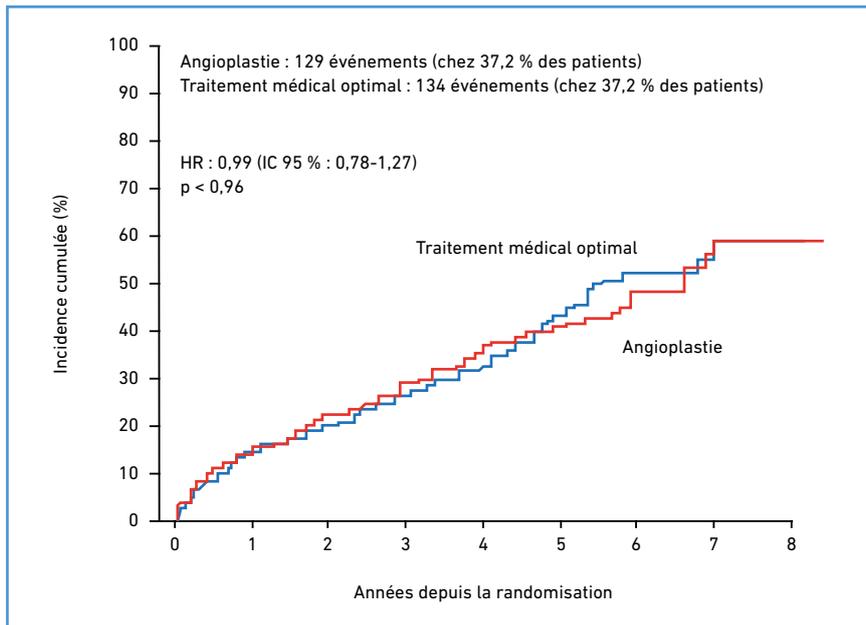


Fig. 3A : Critère primaire de jugement dans l'étude REVIVED : angioplastie vs traitement médical.

traitement médical sur le critère primaire (37,2 % vs 38 % ; HR : 0,99 ; p = 0,96), la mortalité (31,7 % vs 32,6 % ; HR : 0,98) ou l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (14,7 % vs 15,3 %, HR : 0,97) (fig. 3A). Dans le groupe médical, on observe 2 fois plus d'infarctus spontanés et 3 fois plus de revascularisations non programmées. Aucune différence sur la fonction VG n'est mise en évidence à 6 mois. Les scores de qualité de vie

(KCCQ) sont meilleurs dans le groupe angioplastie à 6 et 12 mois puis tendent vers ceux du groupe médical (fig. 3B).

Cette étude est bien sûr décevante mais reste sous-taillée avec un suivi médian court de 3-4 ans. Le détail de l'atteinte coronaire (sévérité des lésions, utilisation de la FFR) n'est pas décrit. On observe également plus d'infarctus spontanés et de nouvelles revascularisations dans le

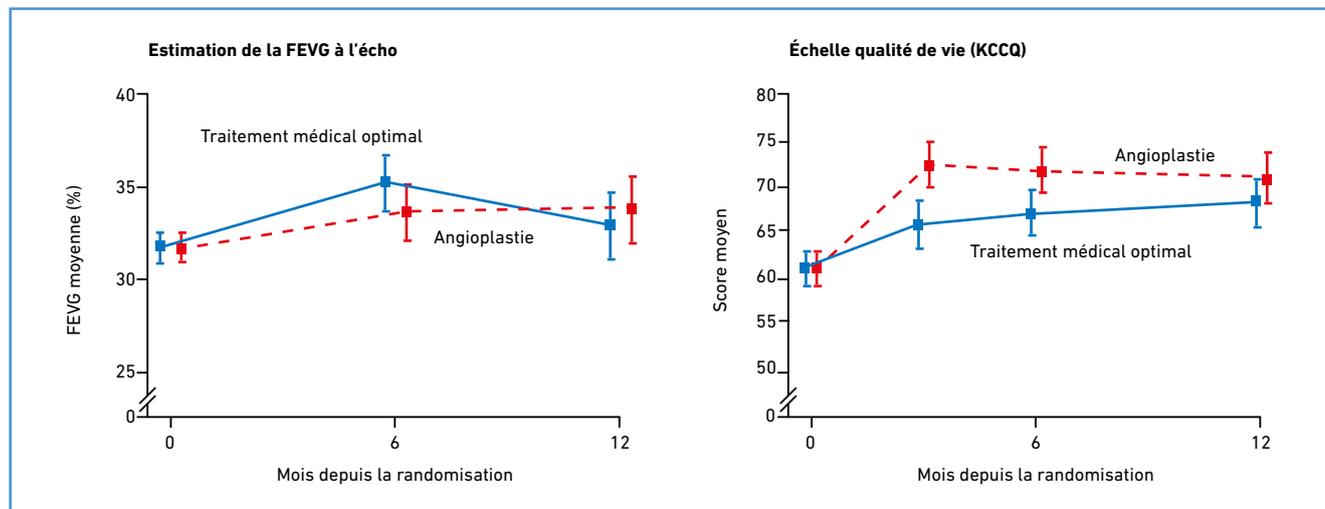


Fig. 3B : Fonction VG et qualité de vie dans l'étude REVIVED.

## L'année cardiologique

groupe médical, ce qui pourrait avoir un impact pronostic sur le plus long terme.

### Angioplastie vs traitement médical chez l'insuffisant rénal

Les patients insuffisants rénaux coronariens représentent un challenge du fait de la nature diffuse et calcifiée de leur athérome, des comorbidités et du haut taux d'événements cardiovasculaires. La sous-étude ISCHEMIA CKD ne retrouvait aucun bénéfice de la revascularisation (angioplastie ou pontage) comparée au traitement médical optimal à 2 ans.

Les résultats à 5 ans de ISCHEMIA-CKD EXTEND ont été présentés au congrès de l'ESC [4]. 777 patients avec un DFG < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou dialysé et présentant une ischémie modérée ou sévère ont été inclus. Dans cette population à très haut risque (diabète : 57 %, dialyse : 53 %), uniquement la moitié des patients du groupe revascularisation a pu bénéficier d'un pontage ou une angioplastie. À 5 ans, la mortalité est élevée, sans différence entre les patients revascularisés vs traités médicalement (40,6 % vs 37,4 % ; p = 0,322) (fig. 4). On rappelle, qu'à 2 ans, il n'y avait pas non plus de bénéfice

sur les symptômes (données non rapportées à 5 ans).

Les patients insuffisants rénaux sévères représentent une population à très haut risque avec beaucoup de comorbidités, des lésions coronaires diffuses et calcifiées souvent non accessibles à un geste de revascularisation et une mortalité élevée pour laquelle l'intérêt de la revascularisation paraît déjà dépassé.

### Angioplastie guidée par la QFR (quantitative flow ratio)

La FFR est un outil recommandé pour évaluer le caractère hémodynamiquement significatif des lésions coronaires stables. Elle est en pratique sous-utilisée pour de multiples raisons (mesure invasive, utilisation d'adénosine, coût du matériel, temps de procédure rallongé...). La QFR, dérivée de la reconstruction 3D des artères coronaires et de la dynamique des fluides, permet une mesure non invasive de la FFR, sans guide ni adénosine.

L'étude FAVOR III China a étudié l'intérêt de l'angioplastie guidée par la QFR vs par l'angiographie. Cette étude est

randomisée, en aveugle avec la particularité d'avoir un groupe contrôle simulé (patient en aveugle de la procédure avec simulation de QFR dans le groupe contrôle). Le critère primaire de jugement était les MACE associant décès, infarctus et nouvelle revascularisation.

3825 patients pour lesquels une indication d'angioplastie d'une lésion coronaire avait été posée sur le résultat de l'angiographie ont été randomisés entre angioplastie guidée par la QFR vs l'angiographie. Dans le groupe QFR, seuls les patients avec une QFR < 0,80 étaient dilatés.

L'âge moyen était de 63 ans, 34 % avaient du diabète et 2/3 un SCA. Le calcul de la QFR durait moins de 4 minutes. Dans le groupe QFR, 20 % des lésions n'étaient pas dilatées. À un an, on observe une réduction significative des MACE dans le groupe QFR (5,8 % vs 8,8 %, p = 0,0004) liée à une réduction du nombre d'infarctus (3,4 % vs 5,7 %, p = 0,0008) et de nouvelles revascularisations (2,0 % vs 3,1 %, p = 0,31) (fig. 5).

Il existe des limites à cette technique, la QFR n'est pas toujours possible en fonction de l'anatomie coronaire. Par ailleurs, il aurait été plus pertinent de comparer la QFR à la FFR et c'est l'objectif de l'étude FAVOR III European-Japan, actuellement en cours.

### Angioplastie guidée par la FFR vs IVUS

Les cardiologues interventionnels s'appuient de plus en plus sur les techniques fonctionnelles ou l'imagerie coronaire pour guider l'angioplastie. Il est démontré que l'angioplastie guidée par la FFR est associée à moins d'événements cliniques indésirables (essentiellement des nouvelles revascularisations) que l'angioplastie guidée par l'angiographie. L'échographie endocoronaire (IVUS) apporte des informations anatomiques précises, permet l'optimisation du *stenting* et a également démontré son intérêt

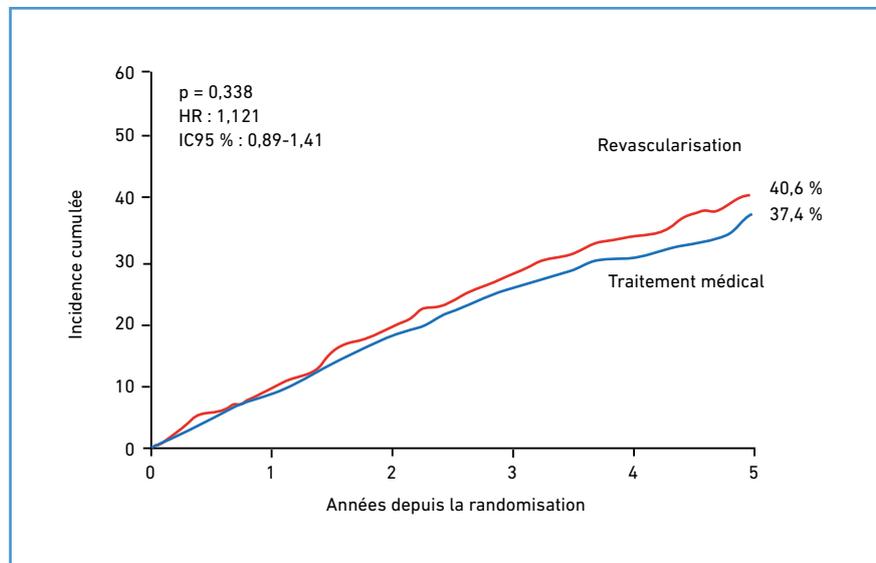


Fig. 4 : Taux de décès à 5 ans dans l'étude ISCHEMIA CKD : revascularisation vs traitement médical.

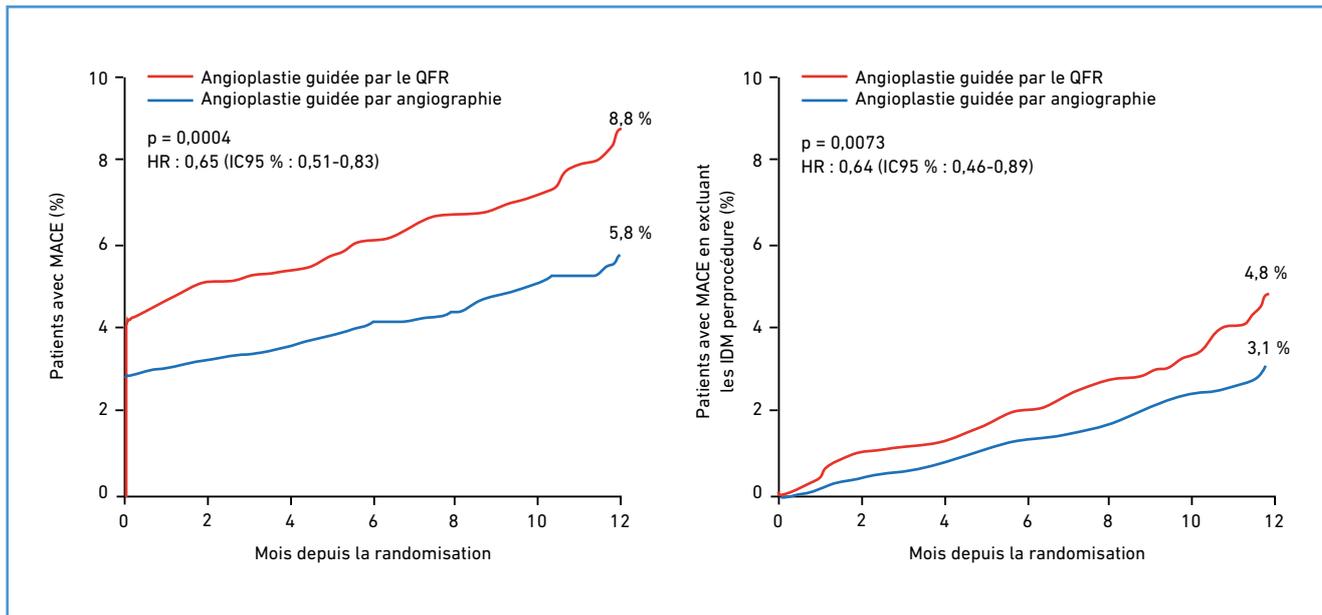


Fig. 5 : Résultats de l'étude FAVOR III China : angioplastie guidée par le QFR vs angiographie.

pour réduire les événements, en comparaison à l'angiographie.

FLAVOUR est une étude de non-infériorité, en ouvert, effectuée dans 18 centres coréens et chinois, qui compare la FFR à l'IVUS pour guider l'angioplastie [6]. Les patients présentant une sténose coronaire de 40 % à 70 % ont été randomisés dans l'un des deux groupes. Les critères

de revascularisation étaient une FFR ≤ 0,8 dans le groupe FFR, une surface minimale (MLA) ≤ 3 mm<sup>2</sup> ou comprise entre 3 et 4 mm<sup>2</sup> en cas de volume de plaque > 70 %. Le critère primaire de jugement associait décès, infarctus ou nouvelle revascularisation à 2 ans.

1 682 patients (un tiers des patients screenés), âgés de 65 ans dont 33 % de

diabétiques et 30 % de SCA, ont été inclus. La proportion de patients dilatés était de 44 % dans le groupe FFR et 65 % dans le groupe IVUS. À 24 mois, aucune différence n'est mise en évidence sur le critère primaire de jugement (8,1 % vs 8,5 % ; p = 0,01 pour la non-infériorité) entre la FFR et l'IVUS (fig. 6). L'utilisation de la FFR conduisait à implanter moins de stent.

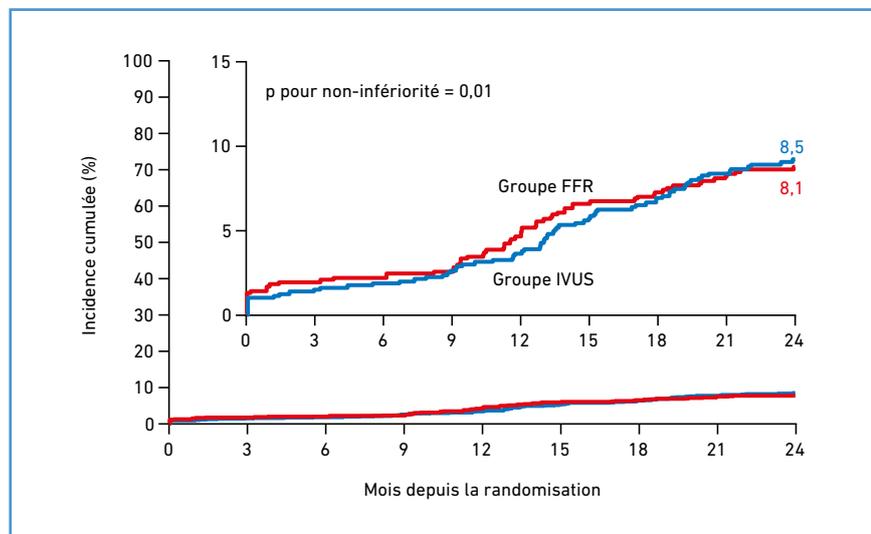


Fig. 6 : Résultats de l'étude FLAVOUR : angioplastie guidée par la FFR vs IVUS.

Dans la pratique, la FFR est un outil de décision de revascularisation, l'IVUS est plus un outil de planification et d'optimisation du stenting. C'est donc deux outils pour des applications différentes. Par ailleurs, les résultats de cette étude s'appliquent à une population avec un SYNTAX score bas.

### Angioplastie primaire guidée par l'OCT

Une nouvelle étude randomisée sur l'utilisation de l'OCT en phase aiguë de l'infarctus, l'étude EROSION III, a été présentée au TCT [7]. Un traitement médical sans stent peut être une option pour traiter les érosions de plaque, les

## L'année cardiologique

dissections spontanées ou le spasme. L'OCT permet de mettre en évidence ces mécanismes. Cette étude a randomisé 246 patients présentant un infarctus avec une lésion < 70 % et un flux TIMI 3 dans l'artère coupable après angioplastie au ballon ± aspiration, entre un guidage OCT vs angiographique de la procédure. Il s'agissait majoritairement d'hommes (80 %), âgés de 55 ans. La lésion coupable était une rupture de plaque dans 2/3 des cas et une érosion dans 1/4 des cas. La thromboaspiration était utilisée dans plus de 90 % des cas.

Dans le groupe OCT, la durée de procédure était allongée de 14 minutes, le taux de stent était abaissé (43, 8 %) comparé au groupe angiographie (58, 8 %). Il n'y avait aucune différence sur les critères de jugement entre les deux groupes. Ne pas implanter de stent en phase aiguë est donc une option pour une proportion de patients sélectionnés avec infarctus sur une lésion coupable non obstructive. Bien sûr, les conclusions de cette étude sont limitées compte tenu de la petite taille des effectifs et doivent être reproduites sur une plus large échelle. La sécurité et le rapport bénéfice/coût devraient être également analysés.

### Angioplastie des lésions non coupables guidée par la FFR

Chez les patients multitrunculaires pris en charge pour un infarctus du myocarde, une stratégie de revascularisation complète a démontré un bénéfice. Une nouvelle étude a comparé l'angioplastie des lésions non coupables, guidée par la FFR vs l'angiographie.

L'étude FRAME AMI, présentée à l'ESC, a fait les frais de la pandémie Covid puisqu'elle a dû être arrêtée prématurément pour défaut d'inclusion. En effet, sur les 1 292 patients initialement prévus, seulement 562 ont été inclus [8].

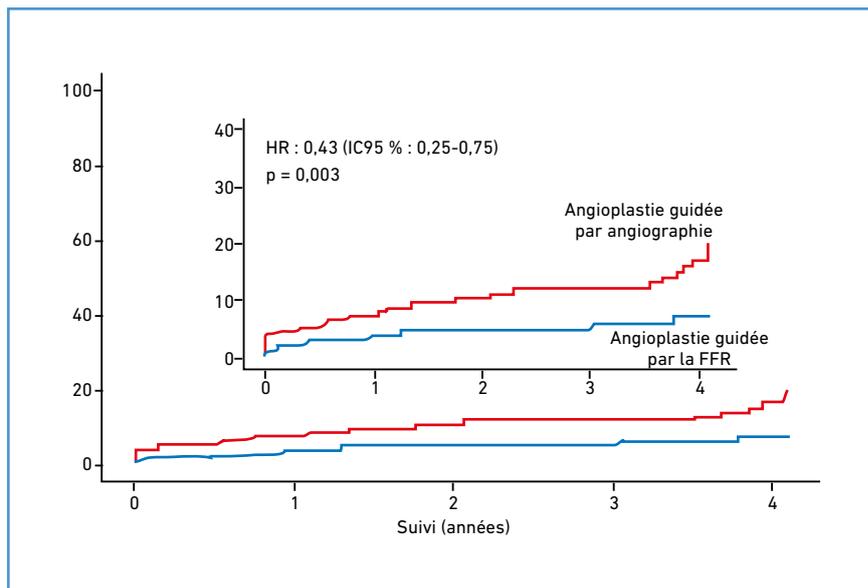


Fig. 7 : Résultats de l'étude FRAME AMI : angioplastie guidée par la FFR vs angiographie.

L'âge moyen était de 63 ans avec environ 50 % de STEMI et 50 % de NSTEMI, 32 % étaient diabétiques. L'angioplastie des lésions non coupables était réalisée pendant la même procédure dans 60 % des cas. Dans le groupe FFR, une angioplastie était réalisée dans 2/3 des cas.

À l'issue du suivi, le taux de critère de jugement primaire est de 7, 4 % avec la FFR vs 19, 7 % avec l'angiographie ( $p = 0,003$ ) (fig. 7). On observe une réduction de la mortalité (HR : 0, 30) et des infarctus (HR : 0, 32).

C'est donc un plaidoyer pour une revascularisation complète guidée par la FFR chez les patients pluritrunculaires pris en charge pour un infarctus.

### BIBLIOGRAPHIE

1. FEARON WF, ZIMMERMANN FM, DE BRUYNE B *et al.* Fractional Flow Reserve-Guided PCI as Compared with Coronary Bypass Surgery. *N Engl J Med*, 2022;386:128-137.
2. SABATINE MS, BERGMARK BA, MURPHY SA *et al.* Percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents ver-

sus coronary artery bypass grafting in left main coronary artery disease: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*, 2021;398:2247-2257.

3. PERERA D, CLAYTON T, O'KANE PD *et al.* Percutaneous Revascularization for Ischemic Left Ventricular Dysfunction. *N Engl J Med*, 2022;387:151-1360.
4. ISCHEMIA CKD presentation ESC 2022.
5. XU B, TU S, SONG L *et al.* Angiographic quantitative flow ratio-guided coronary intervention (FAVOR III China) : a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*, 2021;398:2149-2159.
6. KOO BK, HU X, KANG J *et al.* Fractional Flow Reserve or Intravascular Ultrasonography to Guide PCI. *N Engl J Med*, 2022;387:779-789.
7. COX DA, DUPONT AG, GARRATT KN. EROSION III – Coverage of TCT 2021: <https://scai.org/erosion-iii-coverage-tct-2021>
8. ESC 2022: FRAME-AMI sheds light on best strategy for selecting non-infarct lesions for PCI: <https://cardiovascularnews.com/esc-2022-frame-ami/>

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

## L'année cardiologique

# Quoi de neuf en rythmologie ?



**F. EXTRAMIANA**  
Service de Cardiologie,  
Hôpital Bichat, PARIS.

L'année 2021-2022 nous a permis de renouer avec les échanges présentiels et la part de communications scientifiques liée au COVID a diminué nettement. Cependant, nous n'avons pas retrouvé le "monde d'avant" et de nouveaux sujets augmentent leur place dans les publications.

Ce "*Quoi de neuf*" est, comme chaque année, une sélection forcément incomplète et personnelle d'articles qui semblent importants à discuter dans les domaines de la fibrillation atriale, des syncopes et arythmies ventriculaires, de la stimulation et défibrillation, sans oublier l'actualité rythmologique autour de l'intelligence artificielle et des sujets sociétaux. Les commentaires sont de la seule responsabilité de l'auteur.

### Fibrillation atriale (FA)

Le dépistage de la FA asymptomatique continue de nourrir la polémique. Nous avons discuté dans le *Quoi de neuf en 2021 ?* des études PER DIEM, STROKE AF, STROKESTOP et LOOP. À l'exception de STROKESTOP qui montrait une diminution significative mais minime des événements, la stratégie de dépistage de la FA n'avait pas démontré sa pertinence clinique.

L'étude VITAL AF [1] ajoute encore une pierre à l'édifice. Seize centres de soins primaires ont été randomisés pour réaliser ou pas une détection de la FA par un ECG 1 dérivation (*AliveCor KardiaMobile*) systématique chez les patients de plus de 65 ans. Plus de 30 000 patients, sans antécédent de FA,

ont été inclus et 15 393 ont eu un dépistage ECG de la FA. Une FA a été diagnostiquée chez 1,72 % des patients dépistés et chez 1,59 % des patients non dépistés (différence de risque : 0,13 % ; IC95 % : -0,16-0,42; p = 0,38) [1]. Il n'y a pas eu plus de prescriptions d'anticoagulants pour FA dans le groupe dépistage. Les raisons de l'échec de cette stratégie de dépistage sont multiples [2]. Mais cette étude, encore une fois, souligne que le dépistage de la FA est moins intuitif qu'on ne pourrait le penser. Les outils pour le faire sont nombreux mais pas forcément adaptés [3]. Surtout, le fait de détecter une FA n'assure pas un bénéfice clinique. Les recommandations européennes de dépistage opportuniste de la FA ne semblent pas basées sur un niveau de preuve satisfaisant. La "*task force*" américaine pour la prévention, mise à jour en 2022, et qui ne recommande pas de dépistage systématique de la FA, semble plus correspondre aux connaissances actuelles dans le domaine [4].

Parions cependant que cette discussion se poursuivra dans les prochaines années.

#### 1. Anticoagulation de la FA

Les anticoagulants oraux directs (AOD) ont pris la place des AVK dans presque toutes les indications d'anticoagulation des patients avec une FA. Cependant, leur efficacité n'avait pas été correctement évaluée dans les cardiopathies rhumatismales. L'étude INVICTUS [5] a inclus des patients avec de la FA sur une atteinte rhumatismale et un CHA2DS2VASc au moins à 2, une surface mitrale  $\leq 2$  cm<sup>2</sup>, du contraste

spontané dans l'auricule gauche, ou un thrombus dans l'oreillette gauche. Les 4 565 patients (âge moyen 50,5 ans dont 72 % de femmes) ont été randomisés pour recevoir, soit une dose standard de rivaroxaban, soit un AVK à posologie adaptée. Le critère de jugement principal était composite : AVC, embolie systémique, infarctus du myocarde et mortalité. Le critère majeur est survenu plus souvent sous rivaroxaban que sous AVK (HR : 1,25 ; IC95 % : 1,10-1,41), avec des effets à la fois sur les AVC (HR : 1,37 ; IC95 % : 1,00-1,89) et la mortalité totale (HR : 1,23 ; IC95 % : 1,09-1,40). De plus, il n'y a pas eu plus de saignements majeurs (critères ISTH) sous AVK (HR : 0,76 ; IC95 % : 0,51-1,15). Les patients avec les critères d'inclusion dans INVICTUS doivent donc être traités par AVK.

Les AOD sont actuellement représentés par les anti-IIa et les anti-Xa. Mais cette classe pourrait s'agrandir aux anti-XIa qui, d'un point de vue physiopathologique et expérimentalement réduiraient le risque de thrombose sans majorer le risque de saignement. L'asundexian est un anti-XIa oral qui a été évalué dans l'étude PACIFIC-AF [6]. Il s'agit d'une étude de phase 2, randomisée, en double

## L'année cardiologique

aveugle qui a comparé l'asundexian (deux posologies testées) à l'apixaban à posologie habituelle chez des patients avec une FA et un risque hémorragique majoré. Le critère de jugement principal sont les saignements majeurs ou cliniquement significatifs (selon l'ISTH). 753 patients (âge  $73,7 \pm 8,3$  ans, 41 % de femmes) ont été inclus (249 asundexian 20 mg, 254 asundexian 50 mg, 250 apixaban). L'inhibition du facteur XIa résiduelle était de 81 % et 90 % avec l'asundexian 20 mg et 50 mg respectivement.

Il y a eu trois fois moins d'hémorragies majeures ou cliniquement significatives sous asundexian (résultats poolés 20 et 50 mg) que sous apixaban (rapport d'incidence : 0,33 ; IC95 % : 0,009-0,97) [6].

Ce résultat semble très prometteur sur le plan hémorragique mais l'étude ne testait pas l'efficacité antithrombotique clinique. On attendra donc avec impatience les résultats des études de phases 3 avec les anti-XIa.

### 2. Stratégie de prise en charge rythmique de la FA

L'analyse des résultats de l'étude EAST-AFNET continue de nous livrer des enseignements importants. Cette étude randomisée avait montré que, chez des patients avec une FA de moins d'un an, une stratégie de contrôle du rythme (avec cardioversion, antiarythmiques, ou ablation chez une minorité), était associée à une diminution significative (HR : 0,79 ; IC95 % : 0,66-0,94 ;  $p = 0,005$ ) du critère de jugement principal (composite : mortalité cardiovasculaire, AVC, hospitalisation pour aggravation d'insuffisance cardiaque ou syndrome coronaire aigu), essentiellement par une diminution des hospitalisations. Cela a été extrapolé par beaucoup de cardiologues comme une justification à proposer une ablation de FA très rapidement à tous les patients. Cependant une sous-analyse récente montre que le résultat global d'EAST-AFNET n'est pas homogène dans toute la population de l'étude [7]. Les auteurs

ont comparé l'effet de la stratégie thérapeutique chez les 1 093 patients avec beaucoup de comorbidités (déterminées par un score de CHA2DS2VASc  $\geq 4$ ) aux 1 696 avec un score  $< 4$ . La stratégie précoce de contrôle du rythme était associée à une diminution du critère de jugement principal dans le groupe à forte comorbidité (HR : 0,64 ; IC95 % : 0,51-0,81 ;  $p < 0,001$ ) mais pas chez les patients avec un CHA2DS2VASc  $< 4$  (HR : 0,93 ; IC95 % : 0,73-1,19 ;  $p = 0,56$ ),  $p$  interaction = 0,037 (fig. 1). Ce bénéfice, chez les patients avec beaucoup de comorbidités, était également significativement observé pour la mortalité cardiovasculaire et les AVC. En revanche, les événements indésirables graves étaient plus fréquents avec la stratégie de contrôle du rythme chez les patients avec peu de comorbidités (HR : 1,39 ; IC95 % : 1,05-1,82 ;  $p = 0,019$  ;  $p$  interaction = 0,008) alors qu'ils étaient comparables avec les deux stratégies dans le groupe avec fortes comorbidités. Les auteurs concluent légitimement qu'il est important de proposer rapidement une stratégie de contrôle du rythme chez les patients avec plusieurs comorbidités. Chez les patients par ailleurs sains, la stratégie de contrôle du rythme n'apporte pas de bénéfice net mais est associée à une majoration des effets indésirables graves par rapport à une stratégie de contrôle de la fréquence [7].

Plusieurs études ont montré que le bénéfice maximum de l'ablation était obtenu chez les patients avec une insuffisance

cardiaque à fraction d'éjection altérée. Cependant, si cela semble clairement établi en cas de cardiomyopathie induite par la FA, la transposition de ce bénéfice à l'ensemble des patients insuffisants cardiaques reste controversée.

L'étude RAFT-AF [8] a voulu tester l'hypothèse que la réduction de la charge en FA par l'ablation, comparée à un contrôle de la fréquence, diminuerait la mortalité et les événements liés à l'insuffisance cardiaque chez les insuffisants cardiaques (à FE préservée ou altérée). Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée qui a inclus 411 patients (âge moyen 66 ans, 25 % de femmes) avec soit une FA paroxystique avec plus de quatre épisodes en six mois ou persistante depuis moins de trois ans, en classe NYHA II ou III et avec un NT-proBNP élevé. L'étude a été interrompue prématurément pour futilité. Le critère de jugement principal était composite, incluant la mortalité totale et les événements liés à l'insuffisance cardiaque. Le critère de jugement principal n'était pas significativement différent (23,4 % dans le groupe ablation, 32,5 % dans le groupe contrôle, (HR : 0,71 IC95 % : 0,49-1,03 ;  $p = 0,066$ ). Cette tendance à un bénéfice de l'ablation est observée surtout chez les patients avec une FEVG altérée mais sans atteindre la significativité même dans ce groupe (HR : 0,63 ; IC95 % : 0,39-1,02 ;  $p = 0,059$ ) [8]. La tendance semble bien aller dans le sens de l'hypothèse de départ, mais l'absence de significativité ne permet pas

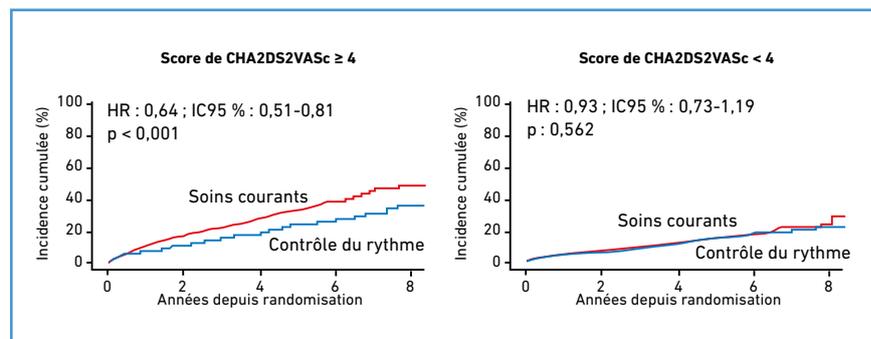


Fig. 1 : Effet du contrôle du rythme précoce en fonction du score de CHA2DS2VASc dans l'étude EAST-AFNET, d'après [7]. La stratégie de contrôle du rythme n'apporte un bénéfice que dans la population à plus haut risque.

de conclure positivement. Cette étude n'exclut pas le bénéfice de l'ablation dans l'insuffisance cardiaque mais elle souligne combien cela est difficile à démontrer sans ambiguïté. La polémique reste donc ouverte.

### Syncope, arythmies ventriculaires et mort subite

>>> La survenue d'une syncope lors de la conduite automobile pouvant être à l'origine d'accidents graves, les autorités des différents pays imposent des restrictions médicales à la conduite. Cependant, le rationnel à ces restrictions est assez faible. Une étude méthodologiquement remarquable a été publiée cette année. Les auteurs ont évalué, au niveau de la totalité d'une province canadienne, le risque d'accident de la circulation après un 1<sup>er</sup> épisode de syncope ayant entraîné un passage aux urgences [9]. Le groupe contrôle était constitué de patients passés par les urgences pour une autre raison (pas de syncope et pas d'accident de véhicule) et appariés (quatre contrôles pour une syncope) pour l'âge et le sexe. Les données médicales, administratives de sécurité sociale ainsi que les données sur la conduite et la survenue d'accident (contravention, rapport d'accident de police, assurances) ont été recueillies. La cohorte a inclus 43 589 patients (9 223 avec et 34 366 sans syncope, âge médian 54 ans dont 51,3 % de femmes). Avant la syncope, l'incidence brute d'accidents de véhicule était plus élevée dans les deux groupes de patients passés par les urgences que dans la population générale (urgence/syncope 12,2, urgence sans syncope 13,2, population générale 8,2/100 conducteurs-années). Au cours de l'année suivant le passage aux urgences, le taux de 1<sup>er</sup> accident était de 9,2 % dans le groupe syncope et 10,1 % dans le groupe contrôle (HR ajusté : 0,93 IC95 % : 0,87-1,01 ; p = 0,07). Le taux d'accident de véhicule n'était pas non plus augmenté dans le groupe syncope dans les 30 jours suivant la syncope, ni chez les patients avec une syncope à

haut risque de survenue d'évènement (par ex. âge > 65 ans, syncope cardiaque, score de risque canadien). Les auteurs concluent, très prudemment, qu'il n'est pas nécessaire de durcir les restrictions à la conduite après une syncope [9].

Ce résultat est assez rassurant si on compare avec le groupe contrôle utilisé. Il n'est pas rassurant sur la comparaison entre population générale et patients passés par les urgences.

>>> En tout état de cause, l'autorisation à la conduite de véhicule est réglementée et les médecins doivent informer leurs patients de la réglementation en cours. C'est donc l'occasion de rappeler l'arrêté du 28 mars 2022 "*fixant la liste des affections médicales incompatibles ou compatibles avec ou sans aménagements ou restrictions pour l'obtention, le renouvellement ou le maintien du permis de conduire ou pouvant donner lieu à la délivrance de permis de conduire de durée de validité limitée*". *Toutes les pathologies sont envisagées. En ce qui concerne les syncopes, "il a incompatibilité tant que le risque évolutif avec de nouvelles syncopes n'a pas été évalué et maîtrisé ; puis compatibilité définitive (qui peut être initialement temporaire) : après avis médical spécialisé régulier, qui estime le risque de nouvelle syncope en position assise peut être considéré comme négligeable ; ou incompatibilité : dans les autres cas"*.

(<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000045464094>).

>>> L'ablation des tachycardies ventriculaires (TV) sur cardiopathie a bénéficié du développement des outils de cartographies tridimensionnelles permettant une meilleure compréhension de leurs mécanismes, globalement et chez un patient donné. Ces progrès font discuter l'ablation en 1<sup>re</sup> intention qui manque cependant de preuves fortes sur des critères durs. Deux nouvelles études randomisées évaluant l'ablation de TV en 1<sup>re</sup> intention ont été publiées cette année.

>>> L'étude PAUSE-SCD [10] a randomisé (ablation avant DAI vs DAI sans ablation) 121 patients (âge moyen 55 ans dont 81 % d'hommes) avec une TV monomorphe soutenue sur cardiopathie (ischémique 35 %, non-ischémique 30 %, cardiomyopathie arythmogène du VD 35 %) et une indication à un DAI. Après 31 mois de suivi, le critère de jugement principal (récidive de TV et/ou hospitalisation pour cause cardiovasculaire et/ou décès) est survenu chez 49,3 % des patients ablatés vs 65,5 % dans le groupe contrôle (HR : 0,58 ; IC95 % : 0,35-0,96 ; p = 0,04). Ce résultat est dû à la diminution des récurrences de TV dans le groupe ablaté (HR = 0,51, IC95 % : 0,29-0,90, p = 0,02). En revanche, l'étude ne montre pas de diminution significative des hospitalisations (HR : 0,82 ; IC95 % : 0,43-1,56 ; p = 0,55) ni de la mortalité qui a une tendance non significative à augmenter (8,9 % vs 8,8 %, HR : 1,40 ; IC95 % : 0,38-5,22 ; p = 0,62) (**fig. 2**). Enfin, le taux de complications liées à l'ablation était de 8,3 % [9]. À l'instar de la quasi-totalité des études randomisées d'ablation de TV sur cardiopathie, cette étude montre que l'ablation diminue les récurrences de TV (30 % à trois ans après ablation vs 50 % en l'absence d'ablation) mais que ce résultat rythmique passe par un taux de complication très élevé et ne se traduit pas par une diminution de mortalité. Le rationnel de l'ablation de TV en 1<sup>re</sup> intention n'est donc pas renforcé par cette étude.

>>> L'étude PARTITA a évalué l'ablation de TV après un 1<sup>er</sup> choc approprié par le DAI [11]. Il s'agit d'une étude de phase 2, multicentrique, prospective, randomisée. 517 patients ont été inclus, 30 % (n = 154) ont eu au moins un TV lors d'un suivi médian de 2,4 ans, 11 % (n = 56 patients) ont eu un choc approprié et 47 patients ont été randomisés en 1:1 entre ablation ou pas d'ablation, sans ajout d'amiodarone. Après deux ans de suivi post-randomisation, le critère de jugement principal (mortalité toutes causes ou hospitalisation pour insuffisance

## L'année cardiologique

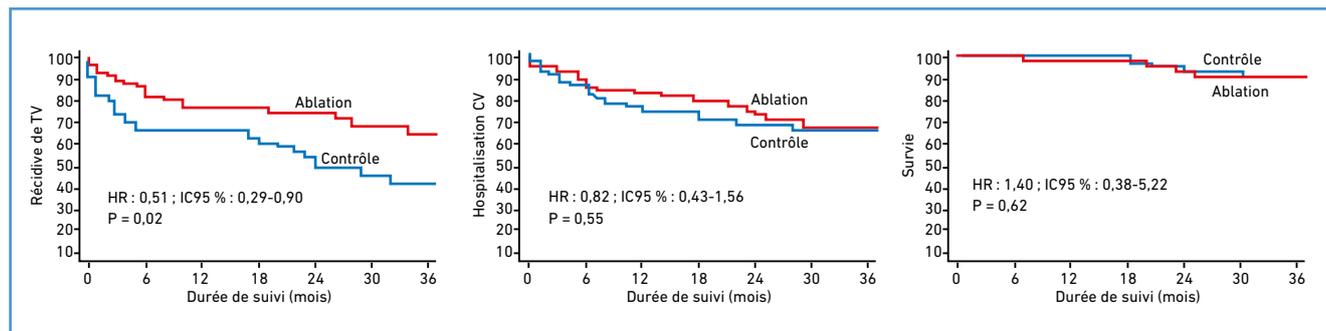


Fig. 2 : Récidive de TV (à gauche) hospitalisation cardiovasculaire (au centre) et mortalité (à droite) dans le groupe ablation (rouge) et dans le groupe contrôle (bleu) dans l'étude Pause-SCD, d'après [10].

cardiaque) est survenu chez 4 % (1/23) des patients ablatés et 42 % (10/24) des patients du groupe contrôle (HR = 0,11, IC95 % : 0,01-0,85,  $p = 0,034$ ). Les auteurs concluent que l'ablation de TV doit être envisagée après un 1<sup>er</sup> choc efficace [11]. Cette conclusion mérite cependant d'être discutée. En effet l'étude a été interrompue prématurément à la suite d'une analyse intermédiaire prévue dans le design bayésien de l'étude. Cette méthode est certes validée mais, compte tenu de la faiblesse des effectifs (47 patients au total) justifie de regarder en détail les résultats. Il y a eu zéro décès toutes causes dans le groupe ablation et huit (33 %) dans le groupe contrôle ( $p = 0,004$ ). Cependant, parmi ces huit décès, seuls trois étaient de cause cardiaque. Les cinq décès de causes non cardiaques ne peuvent pas être imputés à la prise en charge rythmique (absence d'ablation). Les décès de causes cardiaques sont habituellement consécutifs à la mort subite (50 %) ou à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque (50 %). Il n'est donc pas certain que les trois décès cardiaques du groupe contrôle auraient pu être évités par l'ablation. Mais même si cela avait été le cas, la différence entre les deux groupes n'atteint pas la significativité dans PARTITA ( $p = 0,053$ ). Et puis, au-delà de statistiques compliquées, recommander une thérapeutique grevée de taux significatifs de complications sur un résultat de 0 vs 3 en ayant choisi le moment de l'arrêt de l'étude, semble pour le moins peu convaincant.

L'ablation de TV sur cardiopathie doit encore démontrer un bénéfice sur la mortalité.

>>> La fibrillation ventriculaire (FV) est l'arythmie la plus grave et reste la moins bien comprise. Michel Haïssaguerre et son équipe à Bordeaux ont pu réaliser des cartographies thoracique et endocavitaires du Purkinje pendant la FV (61 épisodes : 10 spontanés et 51 induits) chez 54 patients (âge  $54 \pm 16$  ans, cardiopathies ischémiques  $n = 15$ , hypertrophiques  $n = 8$ , dilatées  $n = 12$ , syndrome de Brugada  $n = 19$ ) [12]. La FV est organisée pendant sa phase initiale (pendant  $5,0 \pm 3,4$  s) avec de larges fronts d'activation et des cycles similaires dans les deux ventricules (avec un cycle légèrement inférieur à 200 ms). Les "sources" de FV (zones avec les fréquences les plus rapides) provenaient dans 81 % des cas des zones sièges d'une atteinte structurelle. L'activité du Purkinje était initiatrice ou "source" (plus rapide que l'activité ventriculaire) chez 43 % des patients avec cardiopathie. La désorganisation de la FV est associée à l'accélération de la fréquence des zones réentrantes initiales. Enfin et surtout, l'ablation du Purkinje et des zones myocardiques pathologiques est associée à une diminution des récurrences de FV [12].

Ce travail important permet à l'équipe de Bordeaux de montrer, une fois encore, que l'évaluation rigoureuse des signaux électrophysiologiques permet de mieux comprendre les mécanismes

des arythmies et ouvre ainsi la porte à des approches thérapeutiques. Le plafond de verre des FV est possiblement en passe d'être franchi !

>>> Prévenir les arythmies iatrogènes par les médicaments (à visée cardiaque ou non cardiaque) qui allongent la durée de l'intervalle QT, représente un objectif bien identifié. La liste de ces médicaments peut être consultée sur le site de Crediblemeds (<https://crediblemeds.org>) qui classe les médicaments à risque en deux catégories : "risque connu de torsade de pointes" et "risque possible de torsade de pointes". Une équipe hollandaise a utilisé le registre ARREST des morts subites extrahospitalières pour réaliser une étude cas-témoins et évaluer le surrisque de mort subite avec les médicaments allongeant l'intervalle QT des deux catégories de Crediblemeds [13]. 5 473 cas de mort subite (âge 68,8 ans dont 69,9 % d'hommes) ont été appariés à 20 866 contrôles (sans mort subite). La prise de médicaments non-cardiovasculaires allongeant la durée de l'intervalle QT/QTc était associée à une majoration du risque de mort subite (3,2 % vs 1,4 % dans le groupe contrôle OR ajusté = 1,7 ; IC95 % 1,3-2,1) pour les médicaments à "risque connu de torsade de pointes" mais aussi pour ceux à "risque possible de torsade de pointes" (7,3 % vs 4,0 % dans le groupe contrôle OR ajusté = 1,4 ; IC95 % : 1,2-1,6). Ces surrisques étaient présents pour les deux sexes et à tous les âges (mais plus important chez les moins de 50 ans) [13]. Ces surrisques de 70 et 40 % ne sont pas négligeables. La classification

de Crediblemeds est valide en population générale pour les deux catégories de drogues. Ce résultat doit encore renforcer notre vigilance lors de la prescription de médicaments allongeant l'intervalle QT/QTc. Il est indispensable de vérifier sur le site, de ne pas prescrire concomitamment plusieurs médicaments avec cet effet et aussi de surveiller l'effet sur l'ECG.

>>> Cette année 2022 a vu la publication d'un consensus d'experts sur les tests génétiques en cardiologie d'une part [14] et les recommandations de l'ESC sur les arythmies ventriculaires et la prévention de la mort subite d'autre part [15]. Il n'est pas possible de résumer ici les 190 pages de ces deux publications mais nous allons essayer d'en extraire quelques points forts.

>>> La pratique de tests génétiques s'est largement développée mais l'interprétation de ces résultats s'est au contraire plutôt complexifiée au fur et à mesure que l'on a appris que les variants génétiques retrouvés ne représentaient pas toujours la cause de la pathologie qui avait justifié cette recherche. Le nouveau consensus d'experts permet de faire une mise au point sur les techniques actuelles, indications et interprétations de données génétiques. L'impact de la génétique dans la prise en charge des patients n'est pas le même pour toutes les pathologies héréditaires. Le **tableau I** quantifie les impacts diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques d'un résultat génétique chez un patient atteint de la maladie correspondante [14].

Quelques principes généraux indispensables sont rappelés afin d'éviter de complexifier les situations cliniques, des erreurs de prise en charge ainsi que l'impact psychologique.

La réalisation d'un test génétique :

- est recommandée chez les patients avec un phénotype clair de maladie héréditaire;
- doit rechercher des variants dans des gènes clairement associés à la pathologie en question ;

Pathologie	Diagnostic	Pronostic	Thérapeutique
<b>Syndromes arythmiques</b>			
Syndrome du QT long congénital	+++	+++	+++
TV catécholergiques	+++	+	+
Syndrome de Brugada	+	+	+
Troubles conductifs progressifs	+	+	+
Syndrome du QT court	+	+	+
Dysfonction sinusale	–	+	–
Fibrillation atriale	–	+	–
Syndrome de repolarisation précoce	–	–	–
<b>Cardiomyopathies</b>			
Hypertrophique	+++	++	++
Dilatée	++	+++	++
Arythmogène	+++	++	++
Non compaction du ventricule gauche	+	+	–
Restrictive	+	+	+
<b>Cardiopathies congénitales</b>			
Syndromiques	+++	+	–
Non syndromiques	+	–	–
Familiales	++	–	–

**Tableau I :** Impacts diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques de la génétique.

– doit être associée à un conseil génétique structuré approprié.

L'interprétation du résultat génétique doit suivre les recommandations et doit être faite par un groupe multidisciplinaire incluant des cliniciens experts de la pathologie, des généticiens cliniciens, des conseillers en génétique et des généticiens biologistes. Lorsque le variant est considéré comme pathogène, ou probablement pathogène (classes 4 ou 5), un conseil génétique et des tests génétiques doivent être proposés aux apparentés au 1<sup>er</sup> degré [14].

En France, cette expertise est proposée dans les centres de référence et de compétences des maladies cardiaques héréditaires, regroupées pour la cardiologie dans la filière Cardiogen (<https://www.filiere-cardiogen.fr>).

>>> Pour ce qui concerne les recommandations ESC sur les arythmies ventriculaires et la prévention de la mort subite,

nous allons nous limiter ici à signaler quelques-unes des nouveautés et les indications dont le niveau de recommandation a été renforcé ou diminué [15]. Chez les coronariens, le rôle de la stimulation ventriculaire programmée est renforcé à visée diagnostique après une syncope (IIa → I) et pour stratifier le risque rythmique chez les patients avec une cicatrice d'infarctus, une FEVG > 35 % et des TVNS (DAI en classe IIa si SVP positive). L'ablation de TV a une recommandation de classe I en cas de récurrence sous amiodarone. En revanche, l'ablation de TV prophylactique (pour diminuer la charge en TV ou les thérapies du DAI) passe de IIa à IIb.

Dans les cardiomyopathies non-ischémiques, l'ablation est recommandée en cas de suspicion d'origine rythmique due aux ESV (IIa → I). L'ablation de TV est envisagée en cas de récurrences lorsque les antiarythmiques sont inefficaces, contre-indiqués ou mal tolérés (IIb → IIa). En revanche, l'indication du DAI en cas

## L'année cardiologique

de FEVG < 35 % après plus de 3 mois sous traitement optimal passe d'une recommandation de classe I à IIa en raison des résultats de l'étude DANISH qui est discutée plus bas.

Dans la cardiomyopathie arythmogène du VD, le DAI est plus facilement proposé en cas de syncope rythmique ou d'altération de la FE VG ou VD (IIb → IIa).

Le chapitre des maladies inflammatoires est très certainement une des évolutions importantes de ces recommandations. Les TV survenant sur cicatrices de myocardites sont maintenant logiquement une indication au DAI (IIa → I pour les TV mal tolérées, IIa pour les TV bien tolérées) et l'ablation des TV apparaît en classe IIa.

Les indications ont beaucoup changé dans l'atteinte cardiaque de la sarcoïdose. Deux indications de classe IIb passent légitimement en classe I: la sarcoïdose cardiaque avec FEVG ≤ 35 % ou en cas de TV soutenue documentée ou arrêt cardiaque ressuscité. Le DAI est indiqué également (IIa) en cas de FEVG entre 35 et 50 % associée à un rehaussement tardif important en IRM ou en cas de rehaussement modéré, associé à une stimulation ventriculaire programmée positive.

En ce qui concerne les maladies électriques primaires, on note quelques changements dans les définitions des différents syndromes (QT long, Brugada, QT court) et des ajustements de niveau de certaines indications (QT long: DAI en cas de syncope sous traitement maximale (IIa → I),

Brugada: ablation en cas d'échec de la quinidine (IIb → IIa), TV catécholergiques: DAI (I → IIa) ou sympathectomie (IIb → IIa) si syncope ou TV bidirectionnelles sous traitement maximum incluant bêtabloquant + flécaïnide. Surtout, les recommandations réaffirment l'importance d'une prise en charge génétique (diagnostic, réconci-

liation génotype/phénotype et conseil génétique) dans des centres spécialisés structurés (recommandation de classe I pour les syndromes du QT long, Andersen-Tawil, Brugada, QT court et TV catécholergiques – classe IIb pour le syndrome de repolarisation précoce et les FV idiopathiques) [15].

### Stimulation cardiaque et défibrillation

La resynchronisation cardiaque (CRT) améliore le pronostic des patients avec une altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et un bloc de branche gauche complet. Mais elle n'est pas toujours facile à mettre en œuvre et est parfois inefficace voire délétère (surtout en l'absence de bloc gauche complet). La stimulation hisienne semble plus physiologique mais difficile à maintenir à long terme. C'est dans ce contexte qu'a été développée la stimulation directe de la branche gauche (stim-BG). L'engouement pour la stim-BG s'est propagé très rapidement mais, en l'absence d'étude randomisée, elle est indiquée, dans les recommandations 2021, uniquement en cas d'échec ou d'impossibilité de la resynchronisation classique, *via* le sinus coronaire ou chirurgical.

Une équipe chinoise a réalisé une étude randomisée contrôlée chez 40 patients (20 hommes, âge moyen 63,7 ans) avec une cardiomyopathie non ischémique (FEVG 29,7 ± 5,6 %) et un bloc de branche gauche [16]. Les taux de cross-over (autorisés en cas d'échec d'implantation) étaient de 20 % pour la CRT et de 10 % pour la stim-BG. L'analyse en intention de traiter la FEVG augmentait de 15,6 % dans le groupe CRT et de 21,1 % dans le groupe Stim-BG (effet traitement 5,6; IC95 % : 0,3-10,9, p = 0,039). Cet effet était plus important en per-protocole (effet traitement: 7,5; IC95 % : 2,0-13,0). La stim-BG était également associée à une réduction plus importante du volume VG (-24,97 mL; IC95 % : -49,58; -0,36), du NT-proBNP (-1 071,80 pg/mL IC95 % : -2 099,40;

-44,20). En revanche, les changements de classe NYHA, au test de marche de six minutes et de durée de QRS, étaient comparables dans les deux groupes [16].

Ces résultats sont très encourageants et justifient la réalisation d'une étude randomisée avec des critères de jugement plus "durs".

>>> L'étude DANISH avait créé la sensation en montrant que le DAI en prévention primaire n'était pas associé à une diminution de la mortalité totale dans la cardiopathie non ischémique. Une analyse secondaire avait montré que le DAI ne diminuait la mortalité que chez les patients de moins de 70 ans. Plusieurs aspects de l'étude avaient été critiqués et notamment sa durée de suivi relativement courte (autour de cinq ans). Les résultats de cette étude randomisée, après un suivi d'à peu près dix ans, ont été publiés cette année [17]. À dix ans, la mortalité totale n'était pas significativement différente dans le groupe DAI (37 %) et dans le groupe contrôle (40 %) (HR: 0,89; IC95 % : 0,74-1,08; p = 0,24). La mortalité totale était significativement diminuée chez les patients de moins de 70 ans, (HR: 0,78; IC95 % : 0,61-0,99; p = 0,04), mais pas chez les plus de 70 ans (HR: 0,92; IC95 % : 0,67-1,28; p = 0,75). Les résultats étaient similaires pour la mortalité cardiovasculaire. Le groupe DAI avait une mortalité cardiaque subite significativement plus faible dans l'ensemble de la population de l'étude (HR: 0,60; IC95 % : 0,40-0,92; p = 0,02), dans le sous-groupe des moins de 70 ans (HR: 0,42; IC95 % : 0,24-0,71; p = 0,0008), mais pas chez les plus de 70 ans (HR: 1,34; IC95 % : 0,56-3,19; p = 0,39) (**fig. 3**) [17]. Ces résultats confirment avec un suivi plus long les résultats initiaux de DANISH. Ils montrent également que, au-delà d'une absence de bénéfice sur la mortalité totale chez les plus de 70 ans, le DAI ne diminue pas la mort cardiaque subite des patients les plus âgés.

Ce résultat renforce l'intérêt pour l'étude DILEMMA qui vient de démarrer et ran-

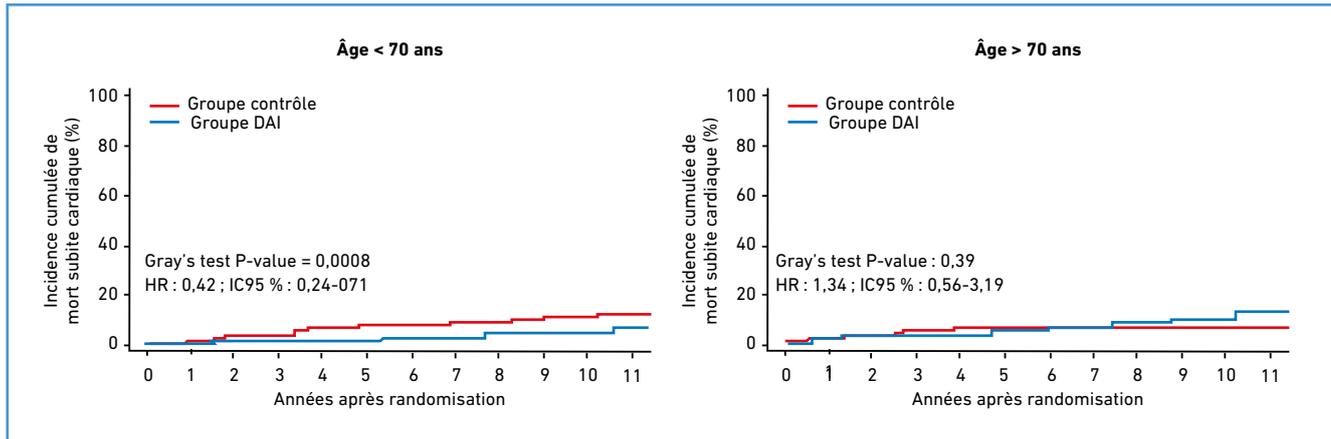


Fig. 3 : Impact du DAI sur la mort subite avant (gauche) et après (droite) l'âge de 70 ans dans l'étude DANISH, d'après [17].

domise les patients  $\geq 75$  ans avec une FEVG  $\leq 35$  % pour un DAI ou un traitement médical optimal seul.

>>> Dans la cardiomyopathie hypertrophique (CMH), les recommandations et pratiques concernant l'implantation d'un DAI en prévention primaire diffèrent selon les régions. Une étude d'évaluation de pratique et d'impact, basée sur le registre international des cardiomyopathies sarcomériques humaines a fait le point sur ce sujet [18]. Les patients avec une CMH dans huit centres aux États-Unis ( $n = 2650$ ) et cinq centres hors États-Unis ( $n = 2660$ ) ont été évalués. Aux États-Unis, les taux d'implantation de DAI en prévention primaire étaient deux fois plus importants (HR : 2,27 ; IC95 % : 1,89-2,74), et les patients implantés avaient moins de facteurs de risque conventionnels de mort subite liée à la CMH. Cette différence d'indication était associée à des taux de thérapies appropriées par le DAI plus faible chez les patients implantés aux États-Unis (HR : 0,52 ; IC95 % : 0,28–0,97). En revanche, l'incidence des morts subites ou arrêts cardiaques ressuscités n'étaient pas différente dans les centres américains et hors USA (HR : 1,21 ; IC95 % : 0,74-1,97) [18].

Cette étude montre que l'augmentation des indications d'implantation de DAI dans la CMH n'est pas nécessairement

associée à un bénéfice clinique. À cet égard, les pratiques des centres tertiaires évalués dans cette étude semblent plus adaptées en dehors des États-Unis. Cela ne doit cependant pas nous inciter à ne pas poursuivre les efforts d'amélioration de la stratification du risque de mort subite dans la CMH.

>>> La stratification du risque rythmique et la décision d'implantation d'un DAI sont particulièrement difficiles dans le syndrome du QT long congénital (LQTS). En l'absence d'étude randomisée dans cette pathologie rare, il est important de considérer les résultats observés dans les grands registres. Le registre international de Rochester (New York) a évalué 3035 patients LQTS (dont 597 avaient un DAI) [19]. Au cours d'un suivi de 118837 patients-années, il y a eu 389 décès (dont 137 avant l'âge de 50 ans et 116 morts subites). Dans l'ensemble de cette cohorte, les porteurs d'un DAI avaient un risque diminué de mortalité totale (HR : 0,54 ; IC95 % : 0,34-0,86), de mortalité avant 50 ans (HR : 0,29 ; IC95 % : 0,14-0,61), et de mortalité subite (HR : 0,22 ; IC95 % : 0,09-0,55). Ce bénéfice était observé dans les indications du DAI (arrêt cardiaque récupéré, syncope sous bêtabloquant, syncope sans bêtabloquant mais avec QTc  $\geq 500$  ms) [19]. Les auteurs incitent donc à proposer un DAI aux patients à haut risque.

Cependant, les deux groupes de l'étude ne sont pas parfaitement comparables. Notamment, la proportion de patients sous bêtabloquants est significativement différente (61,3 % dans le groupe sans DAI et 93,9 % dans le groupe DAI,  $p < 0,001$ ). Pourtant, tous les patients inclus dans cette cohorte avaient une indication à un traitement bêtabloquant (indication de classe I pour la grande majorité et classe IIa pour les autres). Il est donc difficile de conclure que le bénéfice observé dans le groupe DAI est bien dû au DAI. Compte tenu des taux de complications très importants avec le DAI chez les patients LQTS surtout s'ils sont jeunes, il semble important de ne pas utiliser cette étude pour augmenter les indications du DAI en prévention primaire dans cette pathologie. Une étude randomisée serait bien utile.

>>> Le défibrillateur sous-cutané (S-ICD) a été développé afin d'éviter les complications, notamment infectieuses, liées aux sondes endocavitaires. L'étude PRAETORIAN a montré que le S-ICD est équivalent (non-infériorité) au DAI conventionnel en termes de complications mais cette équivalence n'était pas démontrée en termes d'efficacité. Une analyse secondaire préspecifiée de PRAETORIAN a évalué les thérapies appropriées dans le groupe S-ICD ( $n = 426$ ) et DAI conventionnel ( $n = 423$ ) [20]. Après un suivi

## L'année cardiologique

de 48 mois, 19,4 % des patients avec un S-ICD et 17,5 % des patients avec un DAI conventionnel ont eu au moins une thérapie appropriée (p = 0,45). La proportion de patients ayant reçu un choc électrique était plus importante avec le S-ICD (19,2 % vs 11,5 % dans le groupe DAI conventionnel, p = 0,02). Le nombre total de chocs n'était en revanche pas significativement différent dans les deux groupes (245 dans le groupe S-ICD vs 228, p = 0,68) [16]. L'efficacité du 1<sup>er</sup> choc était comparable dans les deux groupes (93,8 % S-ICD vs 91,6 %, p = 0,40). Avec le DAI conventionnel, la 1<sup>re</sup> salve de stimulation anti-tachycardie arrêtait les TV monomorphes dans 46 % des cas (il n'y avait qu'une seule salve d'ATP programmée) mais accélérât la TV dans 9,4 % des cas [20].

L'augmentation du temps de charge des condensateurs avec le S-ICD ne semble donc pas associée à une diminution

d'efficacité du 1<sup>er</sup> choc. En revanche, l'absence de possibilité de stimulation anti-tachycardie est associée à une proportion plus importante de patients recevant un choc. Cela n'est pas anodin, en effet, les effets négatifs du choc électrique à la fois sur le plan psychologique et sur la mortalité sont bien documentés.

>>> Medtronic a développé un défibrillateur avec une électrode retrosternale (implantée en percutané) permettant de faire à la fois de la défibrillation et de la stimulation et donc de la stimulation cardiaque antitachycardique. Les résultats de l'évaluation clinique de ce système ont été publiés dans le *New England Journal of Medicine* [21]. Parmi les 356 patients avec une indication de DAI inclus, 316 patients (âge moyen 53,8 ± 13,1 ans) ont eu une tentative d'implantation du dispositif et 299 (94,6 %) ont eu une implantation complète (exclusions en raison de défaut d'écoute ou d'échec de

défibrillation). Chez les patients avec une FV induite, la défibrillation a été efficace dans 98,7 % des cas. 36 patients ont eu une nouvelle induction de FV à six mois avec succès de défibrillation dans tous les cas. 18 épisodes spontanés ont été correctement réduits par choc du DAI et l'ATP a été efficace dans 50,8 % des cas (IC95 % : 23,3-77,8) [21]. Chez 4,6 % des patients, la stimulation a été désactivée car mal tolérée. Le taux de choc inapproprié était de 9,7 % après un suivi de 10,6 mois (plus de 80 % par surdéttection).

Il n'y a pas eu de complication majeure pendant la procédure d'implantation. Mais il y a eu, lors des six mois de suivi, 22 complications majeures liées au système (7,3 %) : neuf déplacements de sonde et treize infections (dont quatre nécessitant le retrait du matériel) [21].

Ce système semble donc efficace pour la défibrillation. L'ATP semble assez

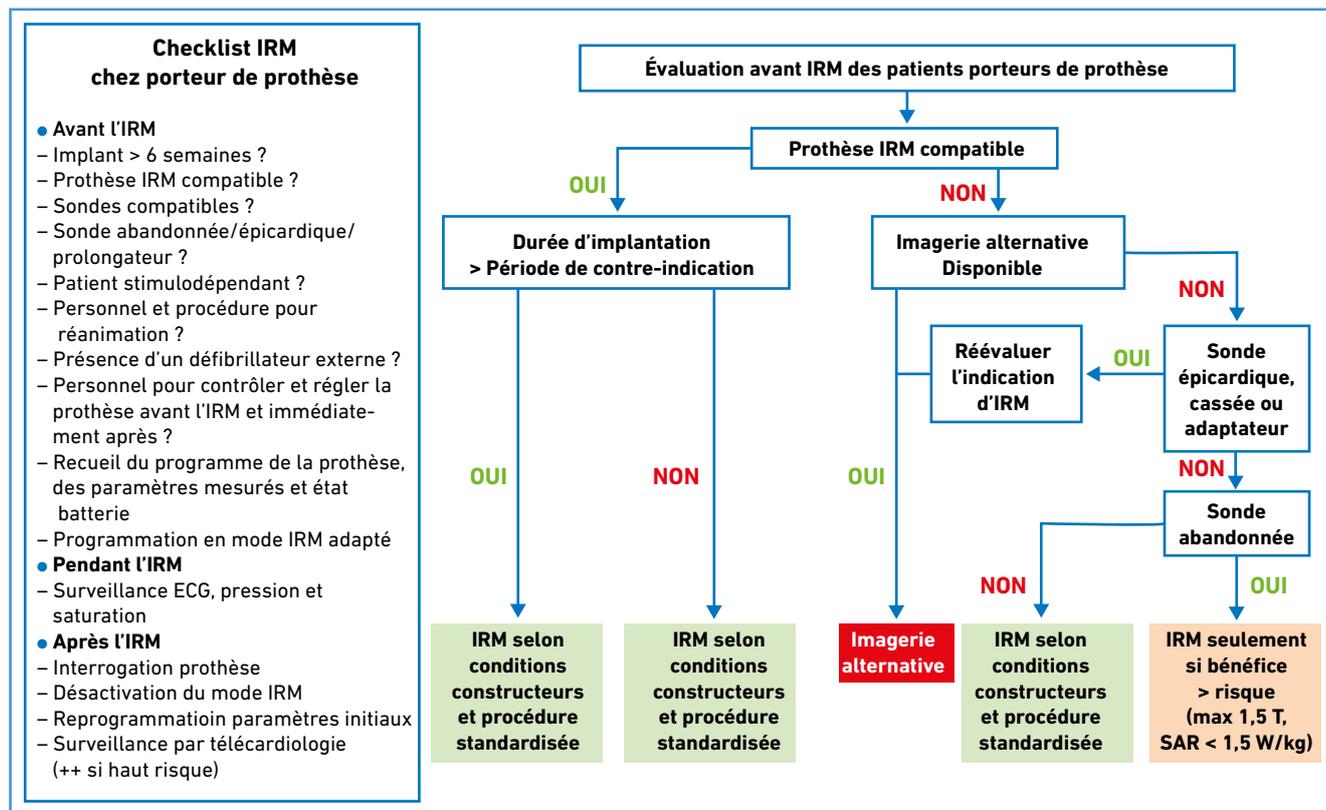


Fig. 4 : Conditions de réalisation de l'IRM chez les porteurs de prothèses cardiaques électroniques, d'après [22].

efficace mais la stimulation n'est pas tolérée par tous les patients. Enfin, il n'y a heureusement pas eu de médiastinite dans cette série, mais les taux de complications liées au matériel semblent assez importants. En l'absence d'étude contrôlée, il semble difficile de proposer actuellement ce système en dehors de rares impasses thérapeutiques.

>>> L'association européenne du rythme cardiaque (EHRA) a publié un consensus pour la prévention et la prise en charge des interférences sur les prothèses cardiaques électroniques implantables [22].

Les causes de ces interférences sont très nombreuses et de différents types : champs électromagnétiques (tels que bistouri électrique, courant de radiofréquence pour ablation cardiaque ou non cardiaque, électrostimulation), radiations ionisantes à visée thérapeutique, ondes acoustiques (lithotripsie), ou encore choc électrique cardiaque ou sismothérapie, électromyogrammes... Enfin, l'IRM utilise de multiples sources de signal pouvant créer des interférences sur les prothèses.

La gestion de la radiothérapie relève de l'oncologue et du rythmologue, celle des interférences chirurgicales, des anesthésistes. Mais c'est sans conteste la gestion de l'IRM qui est actuellement le plus la cause de discussion et de difficultés d'organisation.

L'IRM n'est pas contre-indiquée en présence d'un pacemaker, d'un défibrillateur ou d'un moniteur cardiaque implantable [22]. Cependant, le risque associé à l'IRM n'est pas le même en fonction du matériel implanté et de la situation médicale du patient et doit être évalué en amont de l'IRM.

La **figure 4** montre l'algorithme décisionnel pour l'indication de l'IRM dans différentes situations. Cet algorithme nécessite la réponse préalable à un certain nombre de questions qui sont listées dans la **figure 4**. Cet algorithme montre

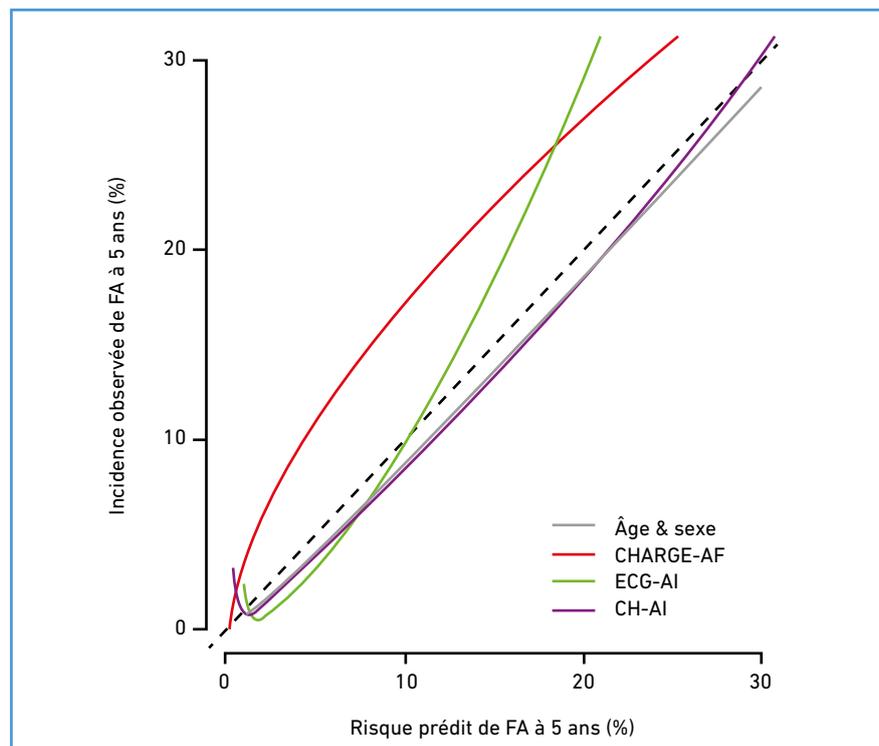
d'une part que l'IRM est presque toujours faisable mais pas toujours souhaitable (balance bénéfique/risque) et d'autre part que dans tous les cas, la réalisation de l'IRM doit être incluse dans une procédure standardisée écrite [22]. Ces procédures standardisées sont exigeantes en termes d'organisation et de personnel. Mais elles sont opposables même dans le contexte actuel de graves difficultés en ressources humaines.

### Le futur déjà présent : intelligence artificielle (AI) et résilience globale

La médecine prédictive et personnalisée est considérée par beaucoup comme le nouveau graal de notre métier. Il n'est donc pas surprenant que l'AI s'en empare. Plusieurs études ont montré que l'AI pouvait prédire le risque de survenue

de la FA chez les patients à partir de l'ECG en rythme sinusal. Cependant, ces études avaient des biais méthodologiques et notamment n'avaient pas comparé l'intérêt de l'IA à celui des scores cliniques de risque.

L'équipe du Massachusetts general hospital a utilisé sa base de données ECG numériques des patients suivis dans leur centre [23]. La base a été divisée en une partie pour l'apprentissage de l'algorithme d'IA (45 770 patients, âge  $55 \pm 17$  ans, 53 % de femmes, 2 171 FA pendant le suivi) et une partie pour la validation (83 162 patients, âge  $59 \pm 13$  ans, 56 % de femmes, 2 424 FA pendant le suivi). La performance de prédiction de survenue de FA dans les cinq ans après l'ECG obtenue avec l'algorithme d'IA a été, d'une part validée sur deux bases externes (Brigham and women's hospital [BWH] et *UK Biobank*) et, d'autre



**Fig. 5 :** Relation entre les incidences prédites et observées de FA à cinq ans, d'après [23]. La ligne en pointillé correspondrait à une prédiction parfaite. Le modèle clinique sous-estime l'incidence observée pour tous les niveaux de risque. Le modèle basé sur l'IA est proche de la réalité pour un risque entre 0 et 10 % mais sous-estime les risques plus élevés. Le modèle combinant IA et score clinique est presque parfait pour tous les niveaux de risque, le modèle avec l'âge et le sexe également.

## L'année cardiologique

part, comparée avec un score de prédiction clinique conventionnel (score CHARGE-AF). L'aire sous la courbe ROC obtenue avec l'AI était correcte (MGH 0,802 ; IC95 % : 0,767-0,836) et restait satisfaisante dans les cohortes externes de validation (BWH 0,752 ; IC95 % : 0,741-0,763), (UK Biobank 0,732 ; IC95 % : 0,704-0,759). L'aire sous la courbe ROC obtenue avec l'AI était comparable à celle obtenue avec le score clinique CHARGE-AF (AUC CHARGE-AF MGH 0,802 ; IC95 % : 0,767-0,836).

En revanche, le modèle AI incluant comme covariable le score CHARGE-AF avait l'aire sous la courbe ROC la plus élevée (CH-AI MGH 0,838 ; IC95 % : 0,807-0,869) et un niveau d'erreur de calibration faible (CH-AI MGH 0,012) (fig. 5). Enfin, les auteurs ont essayé d'ouvrir la "black box" de l'IA et ont montré que le modèle IA est fortement influencé par l'onde P de l'ECG [23].

Cette étude montre que l'IA fait jeu égal avec un score clinique simple, tire son information de l'onde P et permet d'améliorer, un peu, le score prédictif clinique. C'est un résultat intéressant mais on peut trouver l'apport de l'IA moins important que ce que les annonces laissaient espérer.

>>> Plusieurs publications ont, cette dernière année, souligné l'importance de suivre un cadre méthodologique rigoureux pour les études basées sur l'IA avec un objectif d'utilisation médicale. Au-delà des aspects méthodologiques, de reproductibilité et de validation, l'utilisation de l'IA en médecine pose des questions éthiques qui nécessiteront d'être prises en compte (fig. 6) [24]. Le recueil, l'utilisation et la possible marchandisation de nos données de santé pourront, comme souvent avec les nouvelles technologies, apporter le meilleur ou le pire.

>>> Le réchauffement climatique et ses conséquences font, qu'on le souhaite ou pas, partie maintenant des préoccupations majeures. Cela est vrai également

Problèmes éthiques potentiels	Réponses possibles
<b>Incertitude et manque de confiance dans les prédictions de l'IA</b>	<b>Développer la transparence et la compréhension des algorithmes</b>
<b>Réglementation et gouvernance de l'utilisation de l'IA</b>	<b>Standardisation des pratiques, des rapports et des performances des algorithmes</b>
<b>Transfert de responsabilité par utilisation de l'IA en routine</b>	<b>Développer un cadre de responsabilité adapté</b>
<b>Question de sécurité et de confidentialité</b>	<b>Développer des infrastructure sécurisée de transfert de données</b>
<b>Risque de biais populationnels impactant les groupes marginaux</b>	<b>Mesurer et compenser les biais dès la collection des données et pendant toute la période d'utilisation de l'algorithme</b>

Fig. 6 : Problèmes éthiques potentiels lors de l'utilisation de l'AI en médecine, d'après [24].

au niveau de la santé et un appel à une action urgente afin de limiter le réchauffement climatique a été publié conjointement dans 184 revues médicale [25].

Les rythmologues français ne sont pas à la traîne. Un audit écologique de l'ablation de la FA a été réalisé [26]. L'analyse, uniquement au niveau de la salle d'intervention, de 30 procédures (18 isolations de veines pulmonaires en radiofréquence, 5 en cryothérapie, et 7 ablations complexes de FA) montre une émission moyenne d'équivalent de dioxyde de carbone de 76,9 kg par procédure (75 % pour l'ablation et 25 % pour la partie anesthésie). Ces émissions sont réparties entre la production du matériel à usage unique (71,3 % pour les matières premières et 17 % pour la réalisation), le transport du matériel (10,6 %) et son utilisation (1,1 %). Les cathéters à usage unique sont le plus gros contributeur à l'effet de serre de l'ablation de FA (38,8 %) [26]. Si on considère les 600 000 procédures d'ablation de FA annuelle dans le monde, cette thérapeutique représente l'équivalent du gaz à effet de serre produit par une voiture parcourant 700 000 km tous les jours.

Cette objectivation souligne l'importance d'avancer vers la réduction du nombre de cathéters utilisés, leur réutilisation (fin de l'usage unique ?) ainsi que leur recyclage. Ce sont des objectifs

ambitieux mais indispensables, pour limiter les conséquences du réchauffement climatique mais aussi pour anticiper les difficultés d'approvisionnement (voire de pénurie) et l'explosion des coûts qui sont déjà visibles.

### Conclusion

L'année écoulée a été, comme d'habitude, riche en publications scientifiques dans le domaine de la rythmologie. La recherche pour la compréhension des mécanismes des arythmies, la validation des thérapeutiques et la formalisation des prises en charges par les consensus et recommandations sont classiques en médecine. La part grandissante des problématiques éthiques, de résilience en termes de réchauffement climatique et en besoin en matières premières et économique semblent représenter des contraintes difficiles à surmonter. Ces difficultés nécessitent une meilleure rationalisation de notre profession.

### BIBLIOGRAPHIE

1. LUBITZ SA, ATLAS SJ, ASHBURNER JM *et al.* Screening for Atrial Fibrillation in Older Adults at Primary Care Visits: VITAL-AF Randomized Controlled Trial. *Circulation*, 2022;145:946-954.
2. EXTRAMIANA F, STEG PG. Atrial Fibrillation Screening: The Tools

- Are Ready, But Should We Do It? *Circulation*, 2022;145:955-958.
3. SVENNBERG E, TJONG F, GOETTE A *et al.* How to use digital devices to detect and manage arrhythmias: an EHRA practical guide. *Europace*, 2022;24:979-1005.
  4. US Preventive Services Task Force, Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM *et al.* Screening for Atrial Fibrillation: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, 2022;327:360-367.
  5. CONNOLLY SJ, KARTHIKEYAN G, NTSEKHE M *et al.* INVICTUS Investigators.
  6. Piccini JO, Caso V, Connolly SJ *et al.* PACIFIC-AF Investigators. Safety of the oral factor XIa inhibitor asundexian compared with apixaban in patients with atrial fibrillation (PACIFIC-AF): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, dose-finding phase 2 study. *Lancet*, 2022;399:1383-1390.
  7. RILLIG A, BOROF K, BREITHARDT G *et al.* Early Rhythm Control in Patients With Atrial Fibrillation and High Comorbidity Burden. *Circulation*, 2022;146:836-847.
  8. PARKASH R, WELLS GA, ROULEAU J *et al.* Randomized Ablation-Based Rhythm-Control Versus RateControl Trial in Patients With Heart Failure and Atrial Fibrillation: Results from the RAFT-AF trial. *Circulation*, 2022;145:1693-1704.
  9. STAPLES JA, ERDELYI S, MERCHANT K *et al.* Syncope and the Risk of Subsequent Motor Vehicle Crash : A Population-Based Retrospective Cohort Study. *JAMA Intern Med*, 2022;182:934-942.
  10. TUNG R, XUE Y, CHEN M *et al.* PAUSE-SCD Investigators First-Line Catheter Ablation of Monomorphic Ventricular Tachycardia in Cardiomyopathy Concurrent With Defibrillator Implantation: The PAUSE-SCD Randomized Trial. *Circulation*, 2022;145:1839-1849.
  11. DELLA BELLA P, BARATTO F, VERGARA P *et al.* Does Timing of Ventricular Tachycardia Ablation Affect Prognosis in Patients With an Implantable Cardioverter Defibrillator? Results From the Multicenter Randomized PARTITA Trial. *Circulation*, 2022;145:1829-1838.
  12. HAISSAGUERRE M, CHENITI G, HOCINI M *et al.* Purkinje network and myocardial substrate at the onset of human ventricular fibrillation : implications for catheter ablation. *Eur Heart J*, 2022;43:1234-1247.
  13. EROGLU TE, BLOM MT, SOUVEREIN PC *et al.* Multiple categories of non-cardiac QT-prolonging drugs are associated with increased risk of out-of-hospital cardiac arrest: real-world data from a population-based study. *Europace*, 2022;24:630-638.
  14. WILDE AAM, SEMSARIAN C, MÁRQUEZ MF *et al.* Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *Europace*, 2022;24:1307-1367.
  15. ZEPPENFELD K, Tfelt-Hansen J, De Riva M *et al.* 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*, 2022; 43:3997-4126.
  16. WANG Y, ZHU H, HOU X *et al.* LBBP-RESYNC Investigators. *J Am Coll Cardiol*, 2022;80:1205-1216.
  17. YAFASOVA A, BUTT JH, ELMING MB *et al.* Long-Term Follow-Up of DANISH (The Danish Study to Assess the Efficacy of ICDs in Patients With Nonischemic Systolic Heart Failure on Mortality). *Circulation*, 2022;145:427-436.
  18. NAUFFAL V, MARSTRAND P, HAN L *et al.* Worldwide differences in primary prevention implantable cardioverter defibrillator utilization and outcomes in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 2021;42:3932-3944.
  19. WANG M, PETERSON DR, ROSE RO S *et al.* Effectiveness of Implantable Cardioverter-Defibrillators to Reduce Mortality in Patients With Long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2021;78: 2076-2088.
  20. KNOPS RE, VAN DER STUIJT W, DELNOY PPHM *et al.* PRAETORIAN Investigators. Efficacy and Safety of Appropriate Shocks and Antitachycardia Pacing in Transvenous and Subcutaneous Implantable Defibrillators: Analysis of All Appropriate Therapy in the PRAETORIAN Trial. *Circulation*, 2022; 145:321-329.
  21. FRIEDMAN P, MURGATROYD F, BOERSMA LVA *et al.* Extravascular ICD Pivotal Study Investigators. Efficacy and Safety of an Extravascular Implantable Cardioverter-Defibrillator. *N Engl J Med*, 2022;387:1292-1302.
  22. STÜHLINGER M, BURRI H, VERNOOY K *et al.* EHRA consensus on prevention and management of interference due to medical procedures in patients with cardiac implantable electronic devices. *Europace*, 2022;24:1512-1537.
  23. KHURSHID S, FRIEDMAN S, REEDER C *et al.* ECG-Based Deep Learning and Clinical Risk Factors to Predict Atrial Fibrillation. *Circulation*, 2022;145:122-133.
  24. RAJPURKAR P, CHEN E, BANERJEE O *et al.* AI in health and medicine. *Nat Med*, 2022;28:31-38.
  25. ATWOLI L, H BAQUI A, BENFIELD T *et al.* Call for emergency action to limit global temperature increases, restore biodiversity and protect health. *Europace*, 2022;24:359-361.
  26. DITAC G, COTTINET PJ, QUYEN LE M *et al.* Carbon footprint of atrial fibrillation catheter ablation. *Europace*, 2022;euaac160.

L'auteur a déclaré avoir reçu des honoraires et/ou prises en charge de participation à des congrès de sociétés commercialisant des anticoagulants oraux directs, du matériel d'ablation endocavitaire et des pacemakers et défibrillateurs automatiques.

## L'année cardiologique

# Quoi de neuf en diabétologie ? Le diabète en 2022 : les confirmations



**F. DIEVART**

Elsan clinique Villette, DUNKERQUE.

Le nombre de publications relatives au diabète sucré référencées dans *PubMed* ne cesse de croître : 27 857 en 2018, 29 357 en 2019, 33 378 en 2020, 35 542 en 2021 et déjà **26 300 entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 1<sup>er</sup> octobre 2022**. C'est donc presque 100 articles indexés relatifs au diabète qui paraissent chaque jour. Dès lors, résumer l'année diabétologique pour les cardiologues ne peut procéder que d'un choix partiel et obligatoirement partiel. Et ce, d'autant plus qu'une classe thérapeutique initialement dévolue au diabète voit ses bénéfices cliniques s'étendre au-delà de cette maladie. Avec le seul nom "inhibiteur de SGLT2" il y a plus de 1 400 publications référencées entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 1<sup>er</sup> octobre 2022 dans *PubMed* et plus de 800 dans les mêmes délais concernant les agonistes des récepteurs au GLP1 (ar-GLP1).

Pour cette synthèse, il a donc été choisi de faire référence à quatre axes propres à l'activité cardiologique : la concrétisation des avancées scientifiques récentes dans la prise en charge du diabète, le bénéfice de la diminution de la pression artérielle pour prévenir ou traiter le diabète de type 2 (DT2), la confirmation du bénéfice cardiovasculaire (CV) des ar-GLP1 et ici, par rapport aux autres classes thérapeutiques du diabète et la synthèse de l'apport des gliflozines dans le DT2.

### Un consensus qui marque une évolution notable

En septembre 2022, les deux principales sociétés savantes de diabétologie dans le monde, la nord-américaine (ADA)

et l'europpéenne (EASD), ont publié un consensus sur ce que doit être la prise en charge du DT2 [1] dont il est rendu compte dans le billet de *Réalités cardiológicas* du mois d'octobre 2022.

Il y a deux grandes catégories d'objectifs de la prise en charge qui dépendent du type de patients :

- celle pour laquelle l'objectif prioritaire est de réduire le risque cardiovasculaire ;
- celle pour laquelle l'objectif principal est de réduire la glycémie ou de réduire le poids.

Ces deux catégories ne sont pas mutuellement exclusives et restent complémentaires notamment dans l'atteinte de l'objectif glycémique, mais la priorité est la réduction du risque cardiovasculaire par l'utilisation prioritaire de certains traitements chez certains patients.

#### 1. Si l'objectif principal est de réduire le risque CV

Il y a quatre types de patients ayant un DT2 chez lesquels l'objectif prioritaire est de réduire le risque CV :

- les patients en prévention CV secondaire ;
- les patients à risque CV élevé, c'est-à-dire ayant plus de 55 ans et deux autres facteurs de risque CV associés comme le tabagisme, l'obésité, l'hypertension artérielle (HTA), une dyslipidémie... ;
- les patients ayant une insuffisance cardiaque ;
- les patients ayant une maladie rénale chronique (débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou rapport albuminurie sur créatininurie supérieur à 30 mg/g).

Chez ces patients, il faut utiliser un ar-GLP1 ou une gliflozine voire leur association. Ces traitements doivent être utilisés quelle que soit la valeur de l'HbA1c et que le patient reçoive ou pas de la metformine.

Les ar-GLP1 seront principalement utilisés en prévention CV secondaire et chez les patients à risque CV élevé et en seconde intention dans la maladie rénale chronique notamment en cas d'intolérance ou de non utilisation possible des gliflozines. Ils ne sont pas proposés dans l'insuffisance cardiaque. Les gliflozines seront préférentiellement utilisées en cas d'insuffisance cardiaque ou de maladie rénale chronique, et en seconde intention en prévention CV secondaire et chez les patients à haut risque CV.

Dans ces recommandations, les ar-GLP1 et les gliflozines peuvent donc être associés. Pour rappel, si ces deux classes thérapeutiques permettent aussi d'atteindre l'objectif complémentaire de diminution de la glycémie, elles ont l'avantage de ne pas occasionner spécifiquement d'hypoglycémies et peuvent donc être utilisées en cas d'HbA1c non élevée. Ainsi, dans ces quatre situations cliniques, la metformine devient le plus souvent et au mieux un traitement de 3<sup>e</sup> intention ayant comme principal objectif de diminuer la glycémie.

## 2. Si l'objectif principal est de réduire la glycémie ou le poids

Si l'objectif principal est de réduire la glycémie, la stratégie thérapeutique doit favoriser les traitements ayant la meilleure efficacité démontrée sur cet objectif. Ici, la metformine peut être utilisée en première intention, mais aussi des associations thérapeutiques et les auteurs indiquent que les traitements les plus efficaces pour diminuer la glycémie sont les ar-GLP1. Plus encore, ils indiquent que si l'insuline est très efficace pour réduire la glycémie, elle ne doit pas être utilisée si un ar-GLP1 n'a pas été employé préalablement. Enfin, il faut favoriser les stratégies thérapeutiques limitant le risque d'hypoglycémies, ce qui n'incite pas à proposer des sulfamides et des glinides, ou de l'insuline. Ces trois dernières classes contribuent par ailleurs à augmenter le poids.

Si l'objectif principal est de réduire le poids, la stratégie thérapeutique doit favoriser les traitements ayant la meilleure efficacité démontrée sur cet objectif et les auteurs indiquent que les traitements les plus efficaces pour diminuer le poids sont les ar-GLP1. Le recours à la chirurgie bariatrique n'est pas encouragé mais reste une option potentielle.

À noter que, quelle que soit la catégorie, chez tous les patients, la prise en charge des facteurs de risque CV est préconisée. Et les auteurs rappellent la nécessité des règles hygiéno-diététiques, de la décision partagée et de la prise en compte des facteurs psychosociaux.

### 3. Commentaires

S'il s'agit à proprement parler d'un consensus, le document publié conjointement par l'ADA et l'EASD devrait être considéré comme un texte de recommandations, dont une partie sera peut-être modifiée lorsque paraîtront début 2023, les recommandations spécifiques de l'ADA pour la prise en charge du diabète.

Quoi qu'il en soit, ce consensus constitue une avancée notable : s'il maintient la nécessité d'un objectif glycémique et son titre est d'ailleurs "Prise en charge de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2", dans quatre catégories de patients, il préconise l'utilisation de deux classes thérapeutiques indépendamment de la valeur de la glycémie et de l'utilisation de metformine. Ce dernier traitement n'est maintenant à envisager qu'en cas de non atteinte de l'objectif glycémique sous ar-GLP1 ou gliflozines.

L'objectif assigné à la metformine n'est donc plus que celui du contrôle glycémique en cas de nécessité et dans toutes les catégories de patients, en concurrence avec les associations thérapeutiques ou les ar-GLP1.

L'insuline est reléguée (hors hyperglycémie sévère) à n'être utilisée qu'après l'emploi des ar-GLP1.

Les inhibiteurs de la DPP4 (iDDP) sont quasiment relégués dans une niche, celle de l'atteinte de l'objectif glycémique chez les patients âgés afin d'éviter les hypoglycémies.

### 4. En pratique

Le cardiologue dispose maintenant d'un document clair et solide sur lequel s'appuyer pour la prise en charge du patient ayant un DT2, document qui codifie la démarche permettant de réduire le risque CV de ces patients, ce qui est sa mission principale.

Deux classes thérapeutiques doivent être employées préférentiellement, les ar-GLP1 et les gliflozines, indépendamment de l'HbA1c et de l'utilisation de metformine. La metformine et l'insuline voient leurs places réduites, de même que les sulfamides et les glinides, quant aux iDPP4, ils n'ont presque plus de place dans la stratégie thérapeutique : les recommandations viennent de se mettre en conformité avec les données acquises de la science. Passons à la pratique.

## Diabète et diminution de la pression artérielle

Deux méta-analyses produites par la même équipe [2, 3] ont évalué, pour l'une l'effet de la diminution de pression artérielle (PA) sur la survenue d'un DT2 chez des patients sans diabète à l'inclusion et pour l'autre l'effet de la diminution de la PA selon que les patients traités ont ou non un diabète.

### 1. Prévenir le diabète chez les hypertendus

Une méta-analyse en réseau de 22 essais thérapeutiques contrôlés [2], conduite sur données individuelles (chez 145 939 participants sans diabète à l'inclusion dans les essais, dont 60,6 % d'hommes) démontre, avec un recul moyen de 4,5 ans, que pour toute diminution moyenne de 5 mm Hg de la pression artérielle systolique (PAS), il y a une diminution relative de 11 % du risque de survenue d'un diabète de type 2 (HR: 0,89; IC95 % : 0,84-0,95). L'effet est indépendant de la valeur initiale de l'indice de masse corporelle (IMC).

Toutefois, l'effet est dépendant de la classe thérapeutique utilisée avec une réduction significative du risque sous IEC (RR: 0,84; IC95 % : 0,76-0,93) et sous antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARA2; RR: 0,84; IC95 % : 0,76-0,92), sans effet spécifiques des antagonistes calciques (RR: 1,02; IC95 % : 0,92-1,13) et avec une augmentation du risque sous bêtabloquants (RR: 1,48; IC95 % : 1,27-1,72) et sous diurétiques thiazidiques (RR: 1,20; IC95 % : 1,07-1,35).

### 2. Traiter l'hypertension artérielle des patients diabétiques

Avec un suivi moyen de 4,2 ans, la diminution de 5 mm Hg de PAS réduit significativement le risque d'événements CV majeurs (AVC fatal ou non, IDM fatal ou non, insuffisance cardiaque causant le décès ou justifiant une hospitalisation) chez les patients ayant un DT2 (HR: 0,94;

## L'année cardiologique

IC95 % : 0,91-0,98) mais de façon significativement moins ample en valeur relative que chez les non diabétiques (HR : 0,89 ; IC95 % : 0,87-0,92 ; p pour l'interaction = 0,0013). Ce résultat semble provenir d'une moindre réduction des IDM (DT2 : HR : 0,98 ; IC95 % : 0,94-1,03 et pas de DT2 : HR : 0,90 ; IC95 % : 0,87-0,94 ; p pour l'interaction = 0,011). De même, les effets associés à une diminution de 5 mm Hg de PAS sont hétérogènes chez les diabétiques et les non-diabétiques concernant la mortalité CV (DT2 : HR : 1,03 ; IC95 % : 0,97-1,104 et pas de DT2 : HR : 0,90 ; IC95 % : 0,86-0,94 ; p pour l'interaction = 0,0001) et la mortalité totale (DT2 : HR : 1,00 ; IC95 % : 0,96-1,04 et pas de DT2 : HR : 0,95 ; IC95 % : 0,93-0,98 ; p pour l'interaction = 0,064).

Ce résultat est celui d'une méta-analyse sur données individuelles (358 533 participants dont 103 325 soit 29 % avaient un DT2 à leur inclusion) conduite à partir de 51 essais thérapeutiques contrôlés [2]. À l'inclusion, la PA des patients diabétiques était en moyenne à 149/84 mm Hg et celle des patients non diabétiques était à 153/88 mm Hg.

Les résultats complémentaires montrent que les effets constatés chez les diabétiques et chez les non diabétiques sont indépendants de la valeur de la PAS de base et de la classe thérapeutique utilisée.

### 3. Commentaires

La première méta-analyse citée confirme avec une forte puissance ce que plusieurs essais thérapeutiques contrôlés avaient suggéré : l'utilisation des IEC et des ARA 2 diminue le risque de survenue d'un diabète de type 2 chez les hypertendus, celle des bêtabloquants et des diurétiques thiazidiques l'augmente, celle des antagonistes calciques est neutre.

Ce travail montre par ailleurs, qu'au-delà des effets spécifiques des traitements, il existe un effet préventif du DT2 induit par la diminution de la pression artérielle en elle-même, quantifié comme

une réduction de 11 % du risque de DT2, pour une diminution de 5 mm Hg de la PA systolique. Cet effet paraît difficile à envisager puisqu'il semble résulter d'une moyenne obtenue dans des essais thérapeutiques contrôlés, évaluant des traitements ayant des effets spécifiques divers sur le risque de survenue d'un DT2. Mais, d'une part ce résultat a été obtenu sur données individuelles en évaluant le risque de survenue d'un DT2 selon les modifications de PA. D'autre part, ce résultat a été concordant avec celui d'une analyse complémentaire menée par les mêmes auteurs qui, utilisant la randomisation mendélienne, démontrent que pour chaque diminution génétiquement déterminée de 5 mm Hg de PAS, le risque de diabète est plus bas de 12 % (RR : à, 88 ; IC95 % : 0,84-0,92).

La deuxième méta-analyse montre que le bénéfice de la diminution de PA est somme toute modique chez les patients ayant un DT2 et surtout, qu'il est inférieur à ce qui est observé chez les non-diabétiques. Notamment, la diminution de la PAS chez les diabétiques ne permet pas de réduire la mortalité totale et la mortalité CV. Ce résultat est concordant avec celui d'une méta-analyse parue dans le *Lancet* en 2015 qui concernait des diabétiques ayant une maladie rénale chronique, mais discordant avec celui d'une autre méta-analyse parue en 2015 dans le *JAMA* (40 essais thérapeutiques, 100 354 patients), alors que celui d'une méta-analyse parue en 2016 dans le *BMJ* (49 essais, 73 738 patients) montrait une réduction de la mortalité totale chez les diabétiques dont la PAS était supérieure à 140 mm Hg mais pas chez ceux dont elle était inférieure à 140 mm Hg.

Dans le travail paru en 2022 portant sur des données individuelles et sur plus de 350 000 patients, il n'y a pas de réduction de mortalité totale ou de la mortalité CV lorsque la PAS des patients ayant un diabète de type 2 est diminuée de 5 mmHg, l'effet sur les événements CV majeurs est bénéfique et indépendant de la PAS initiale.

### 4. En pratique

Chez les patients à risque élevé de diabète de type 2, et notamment en cas d'hyperglycémie à jeun, obtenir des chiffres tensionnels aussi bas que bien tolérés doit permettre de retarder la survenue d'un DT2 et ce, en utilisant préférentiellement des IEC ou des ARA 2. L'effet préventif de survenue d'un DT2 des IEC et de ARA 2 est indépendant de l'IMC.

Même si le bénéfice CV de la diminution de la PAS est plus faible chez les diabétiques de type 2 que chez les non diabétiques, le risque CV des diabétiques étant supérieur à celui des non diabétiques, la réduction absolue du risque CV est finalement équivalente chez les diabétiques et les non diabétiques.

## Le bénéfice cardiovasculaire des agonistes des récepteurs au GLP1 : l'étude GRADE

### 1. Synthèse

Les résultats de l'étude GRADE (*Glycemia Reduction Approaches in type 2 Diabetes : a comparison Effectiveness*) sont parus en septembre 2022 [4, 5] dans le *New England Journal of Medicine (NEJM)*. Bien que sujet à plusieurs limites, leur enseignement principal, est que, comparativement aux autres classes thérapeutiques dévolues à la diminution de la glycémie, et en sus de la metformine, chez les patients ayant un DT2, les ar-GLP1 diminuent le risque d'événements CV majeurs, améliorent de façon supérieure et plus prolongée l'équilibre glycémique, réduisent le poids et la pression artérielle.

### 2. Objectif et méthode

L'étude GRADE avait comme objectif d'évaluer quel pourrait être le traitement de deuxième intention (c'est-à-dire après la metformine) le mieux adapté à la prise en charge des patients ayant un DT2,



Fig. 1 : Les stratégies comparées dans l'étude GRADE. The GRADE Study Research Group DOI: 10.1056/NEJMoa2200433.

essentiellement en matière de contrôle glycémique, mais aussi en matière de prévention éventuelle des événements micro et macrovasculaires.

L'étude GRADE a été un essai thérapeutique contrôlé, conduit en ouvert avec une évaluation en aveugle des événements cliniques et biologiques, destiné à comparer les effets à 5 ans de quatre classes thérapeutiques, prescrites en sus de la metformine chez 5 047 patients ayant un DT2 : l'insuline (sous forme de glargine), un sulfamide (le glimépiride), un ar-GLP1 (le liraglutide) et un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase 4 ou iDPP4 (la sitagliptine) (fig. 1). Les gliflozines n'ont pas été évaluées car non commercialisées aux USA lorsque l'étude a débuté.

Le critère primaire était un critère intermédiaire, le taux de patients ayant une HbA1c supérieure à 7 % sous traitement et neuf critères secondaires étaient évalués, micro- et macrovasculaires.

Parmi les particularités de l'étude, on note que les patients étaient relativement jeunes (57 ans en moyenne), n'avaient pas un diabète ancien (diabète connu depuis 4,2 ans en moyenne) et que 94 % étaient en prévention CV primaire, en faisant une population à faible risque CV.

### 3. Résultats

Il y a eu significativement moins de patients ayant eu une HbA1c en moyenne au-dessus de 7 % sous liraglutide (26,1 pour 100 patients-année ou pcpa) ou sous insuline (26,5 pcpa), que sous glimépiride (30,4 pcpa) ou sous sitagliptine (38,1 pcpa), soit un taux moindre en moyenne de 16 % dans le groupe sous liraglutide comparativement aux

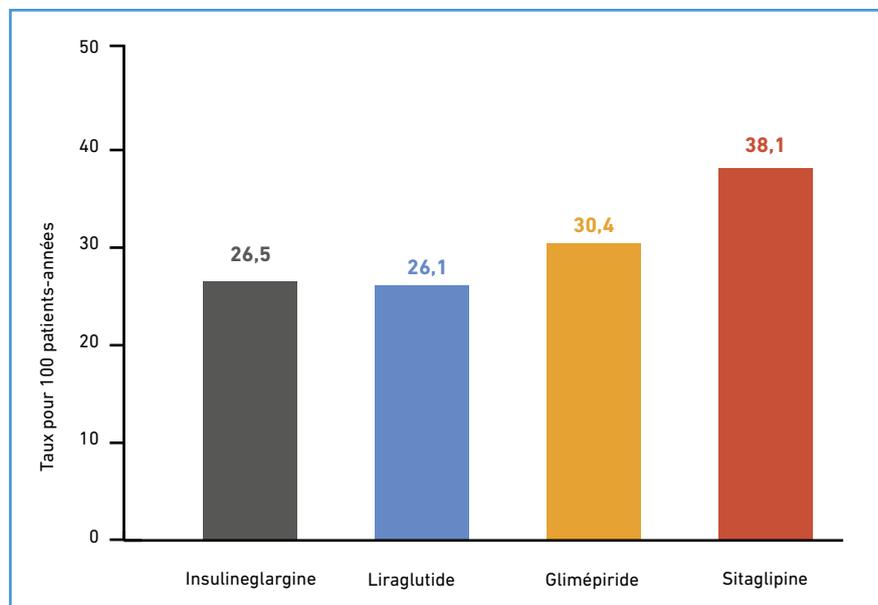


Fig. 2 : Étude GRADE : résultats sur le critère primaire. Taux de patients ayant une HbA1c supérieure à 7 % à 5 ans. The GRADE Study Research Group DOI: 10.1056/NEJMoa2200433.

autres groupes pris dans leur ensemble (HR : 0,84 ; IC95 % : 0,78-0,91) (fig. 2 et 3). Il y a eu 37 % de plus de patients sous glimépiride dont l'HbA1c était supérieure à 7 %, comparativement à l'ensemble des autres groupes (HR : 1,37 ; IC95 % : 1,27-1,48).

Les taux d'hypoglycémie sévère ont été plus fréquents sous glimépiride (2,2 % des patients) que sous insuline (1,3 %), sous liraglutide (1,0 %) ou sous sitagliptine (0,7 %). Il y a eu plus de patients ayant eu des troubles digestifs sous liraglutide.

Parmi les patients n'ayant pas d'hypertension artérielle (HTA) à l'inclusion, le taux de patients ayant développé une HTA a été plus élevé dans les groupes sous insuline et sous sulfamide et moindre dans le groupe sous ar-GLP1 (fig. 4).

Concernant l'incidence des événements microvasculaires, il n'y a pas eu de différence notable entre les groupes comparés avec des taux moyens globaux de 12 % d'élévation modérée de l'albuminurie, de 5,2 % d'élévation sévère de l'albuminurie, de 12,8 % d'aggravation

## L'année cardiologique

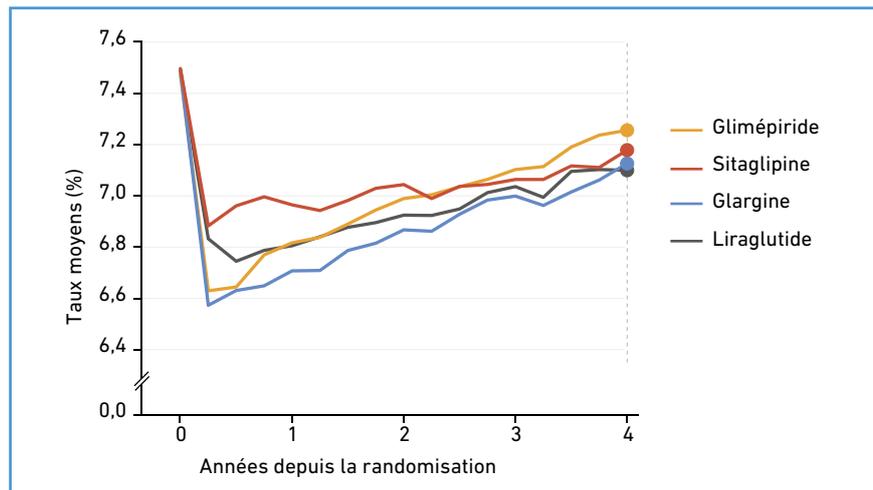


Fig. 3 : Étude GRADE: évolution des taux d'HbA1c pendant les 4 premières années de suivi. The GRADE Study Research Group DOI: 10.1056/NEJMoa2200433.

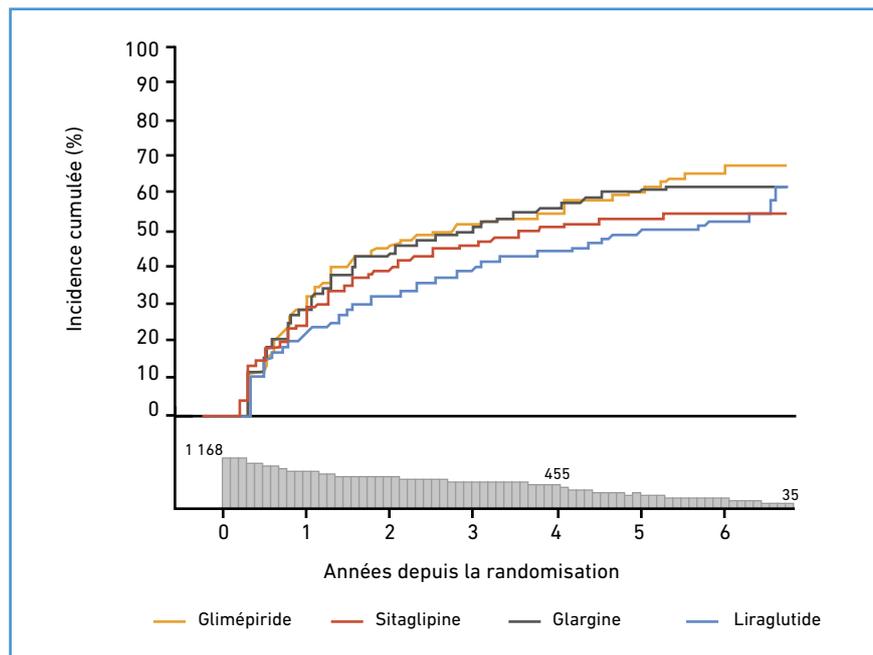


Fig. 4 : Étude GRADE: incidence d'apparition d'une hypertension artérielle. The GRADE Study Research Group DOI: 10.1056/NEJMoa2200433.

de la fonction rénale et de 55,3 % de neuropathies.

Sous liraglutide, il y a eu moins d'événements CV majeurs que dans les autres groupes (HR de l'insuline par rapport au liraglutide: 1,37; IC95 % : 1,03-1,82; HR du glimépiride par rapport au liraglutide: 1,41; IC95 % : 1,07-1,87) (fig. 5 et 6)

et notamment moins d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque (incidences de 1,1 % sous liraglutide, 2,1 % sous glargine, 2,4 % sous glimépiride et 2,4 % sous sitagliptine), moins de décès CV (incidences de 0,7 % sous liraglutide, 1,7 % sous glargine, 1,3 % sous glimépiride et 1,3 % sous sitagliptine) et de décès toutes causes (incidences de

2,1 % sous liraglutide, 3,3 % sous glargine, 3,4 % sous glimépiride et 3,4 % sous sitagliptine),

### 4. Commentaires

Cette étude a des limites nettes car elle a été conduite en ouvert et elle manque de puissance à plusieurs titres : elle n'a inclus que peu de patients et elle évalue plus de 10 critères dans quatre groupes différents. À ce titre et fort justement, l'analyse s'est abstenue de donner les valeurs de P, ne fournissant que les valeurs des intervalles de confiance à 95 %. Enfin, d'une part, elle n'a pas permis d'évaluer une gliflozine, et d'autre part, tous les patients devaient recevoir de la metformine alors qu'une comparaison à la metformine aurait potentiellement été plus judicieuse.

Cependant, elle est intéressante à plusieurs titres car elle compare les effets de différents traitements potentiels du DT2 et ce, chez des patients à risque CV faible, très majoritairement en prévention CV primaire.

Avec un suivi de cinq ans, son résultat est en concordance avec ce qu'ont démontré des études conduites contre placebo, à savoir que les ar-GLP1 apportent un bénéfice CV dans la prise en charge du DT2 qui est réel et l'on peut envisager que c'est ce qui permet, dans l'étude GRADE, de diminuer le risque CV des patients ayant un DT2 par rapport aux autres classes thérapeutiques. L'effet relatif n'est pas négligeable puisque la diminution relative du risque d'événements CV sous liraglutide par rapport aux autres traitements est de 29 % (HR: 0,71; IC95 % : 0,56-0,90).

Plus encore, comme dans l'étude REWIND qui avait évalué le dulaglutide chez des diabétiques dont les deux tiers étaient en prévention CV primaire, cette étude conforte l'utilisation des ar-GLP1 à la fois précocement dans la prise en charge du DT2 et chez les diabétiques à faible risque CV.

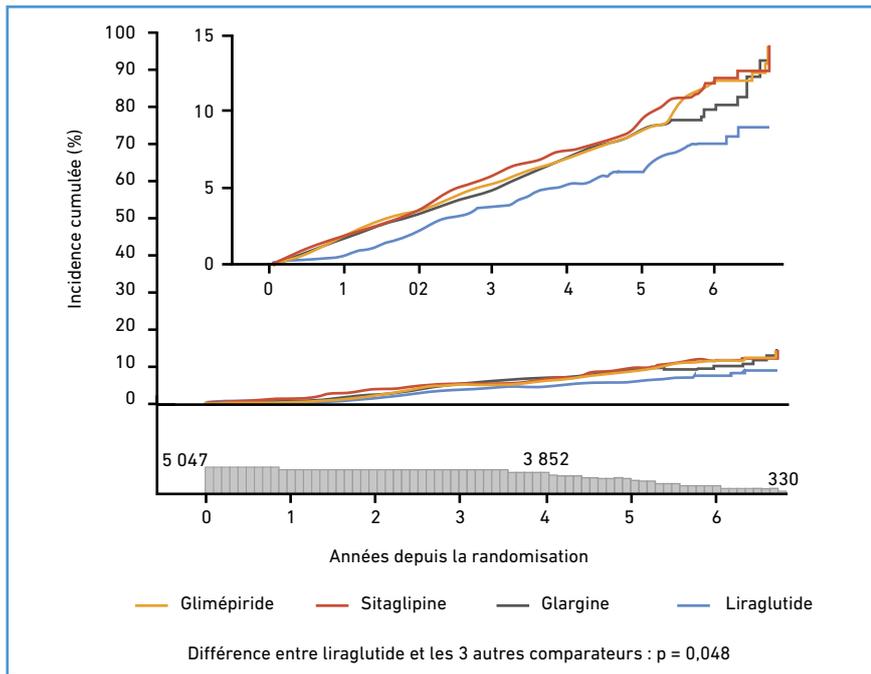


Fig. 5 : Étude GRADE: incidence des événements cardiovasculaires. The GRADE Study Research Group DOI: 10.1056/NEJMoa2200433.

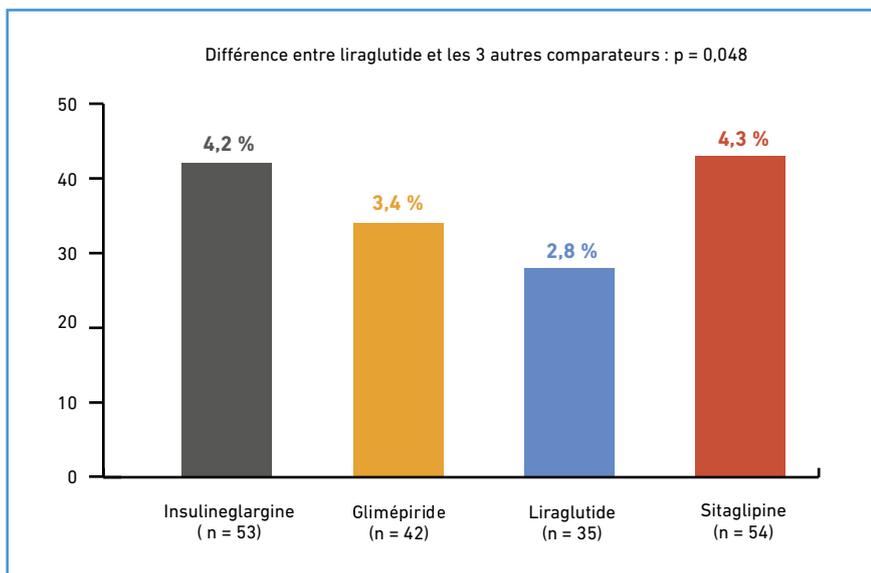


Fig. 6 : étude GRADE: incidence des événements cardiovasculaires.

Elle conforte aussi les recommandations récentes conjointes de l'ADA et de l'EASD qui préconisent le recours rapide au ar-GLP1 lorsque l'objectif principal de la prise en charge du diabète est la diminution de la glycémie, voire du poids.

### 5. En pratique

Les ar-GLP1 paraissent être un traitement de choix du DT2 apportant un bénéfice clinique CV supérieur aux autres classes thérapeutiques, y compris lorsque le

risque CV des diabétiques n'est pas élevé. Leur utilisation dans le traitement du DT2, tant en prévention CV secondaire que primaire devrait être large.

### Les risques vésiculaires des agonistes des récepteurs au GLP1

Une méta-analyse parue dans le *JAMA Internal medicine* a démontré que les ar-GLP1 augmentent significativement le risque de maladies vésiculaires et biliaires [6].

Ce travail a pris en compte 76 essais thérapeutiques contrôlés ayant évalué un ar-GLP1 contre placebo chez 103 371 patients, afin d'évaluer la survenue de maladies de la vésicule ou des voies biliaires.

Par rapport au placebo, sous ar-GLP1, il y a une augmentation de 37 % du risque de maladies vésiculaires et biliaires (incidence dans le groupe placebo : 27 pour 10000 patients-années; RR par rapport au placebo : 1,37; IC95 % : 1,23-1,52), avec plus spécifiquement une augmentation du risque de cholélithiase (RR : 1,27; IC95 % : 1,10-1,47), de cholécystite (RR : 1,36; IC95 % : 1,14-1,62) et de maladie des voies biliaires (RR : 1,55; IC95 % : 1,08-2,22).

L'effet est apparu dose dépendant (RR : 1,56; IC95 % : 1,36-1,78 pour les doses élevées comparativement à RR : 0,99; IC95 % : 0,73-1,33 pour les doses faibles; p = 0,006 pour l'interaction) et associé à la durée d'exposition à la molécule (RR : 1,40; IC95 % : 1,26-1,56 pour les durées prolongées comparativement à RR : 0,79; IC95 % : 0,48-1,31 pour les durées courtes; p = 0,03 pour l'interaction)

### 1. Commentaires

L'effet indésirable des ar-GLP1 sur les maladies de la vésicule (calculs et cholécystites notamment) et des voies biliaires

## L'année cardiologique

est donc réel avec de plus un effet dose et un effet temps. Cet élément ne doit pas remettre en cause l'utilisation large de ces molécules pour deux raisons. La première est que l'incidence de base de l'événement évalué est faible et le traitement par un ar-GLP1 l'augmente en absolu de 9 cas pour 10 000 patients traités par an, ce qui peut être considéré comme modéré. La deuxième est qu'en prévention du risque d'événements CV majeurs chez les patients ayant un DT2, la synthèse des essais thérapeutiques contrôlés les ayant évalués démontre que les ar-GLP1 diminuent significativement la mortalité totale, la mortalité CV, le risque d'IDM et le risque d'AVC : le bénéfice l'emporte donc nettement sur le risque.

Il est à noter qu'une autre méta-analyse parue dans le *BMJ* (82 essais thérapeutiques contrôlés, 104 838 patients) a montré que les iDPP4 augmentent aussi significativement le risque de maladies vésiculaires et biliaires comparativement au placebo (OR : 1,22 ; IC 95 % : 1,04-1,43) avec une majoration du risque de 11 pour 10 000 personnes traitées par an [7]. Il y a une augmentation significative du risque de cholécystite (OR : 1,43 ; IC95 % : 1,14-1,79) avec une majoration du risque de 15 pour 10 000 personnes traitées par an, sans majoration du risque de cholélithiase. Ici aussi, il y a une relation effet temps, le risque augmentant avec la durée d'exposition au traitement. Les auteurs ont effectué une méta-analyse en réseau montrant que le risque de maladies vésiculaires et biliaires était significativement plus important sous iDPP4 que sous gliflozines mais équivalent sous iDPP4 et ar-GLP1.

### 2. En pratique

Le risque de maladies vésiculaires et biliaires apparaît être un effet spécifique des incrétones. Pour les ar-GLP1, ce risque est contrebalancé par un bénéfice clinique avec une réduction significative des événements CV majeurs et des événements rénaux, ce qui justifie leur utilisation large. Pour les iDPP4, il

n'est contrebalancé par aucun effet clinique bénéfique démontré ce qui pourrait, voire devrait, conduire à remettre en cause leur utilisation.

Quoi qu'il en soit, ce risque doit rendre prudent dans leur utilisation, et notamment inciter à prendre en compte rapidement des symptômes abdominaux évocateurs de maladie de la vésicule ou des voies biliaires. Il pourrait limiter l'utilisation des ar-GLP1 dans le traitement de l'obésité car, dans ce cas, de fortes doses sont recommandées et à long terme, sans qu'un bénéfice clinique réel n'ait encore été démontré dans cette indication.

### L'avenir des agonistes des récepteurs au GLP1

#### 1. Une avancée potentiellement importante en 2023 dans l'obésité ?

Si le développement des ar-GLP1 a principalement concerné le DT2, il concerne maintenant l'obésité, dans des utilisations à doses plus élevées que celles préconisées dans le DT2.

Ainsi, le liraglutide est utilisé depuis cinq ans aux États-Unis contre l'obésité et a une autorisation d'utilisation en Europe dans l'obésité depuis 2015. Il est disponible en France dans cette indication depuis mars 2021, mais non remboursé (sous le nom de Saxenda), utilisable à dose progressive jusqu'à 3 mg par jour. La synthèse des essais cliniques ayant évalué le liraglutide, administré à une dose quotidienne de 3 mg, a montré qu'il entraîne une diminution du poids de 7,5 %, comparativement à une diminution de 2,3 % chez les patients sous placebo. La diminution de poids a été continue pendant les 40 premières semaines de traitement, après quoi la perte de poids obtenue s'est maintenue. La perte de poids est plus marquée chez les femmes que chez les hommes.

Le 21 juillet 2022, en France, le collège de la Haute autorité de santé a accordé

une autorisation d'accès précoce du sémaglutide (sous le nom de Wegovy) dans l'obésité, utilisable aussi à dose progressive jusqu'à 2,4 mg par injection. L'indication étant "En complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids y compris perte de poids et maintien du poids, chez des patients adultes ayant un IMC initial  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> (obésité de classe III ou obésité morbide) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids (hypertension artérielle traitée, dyslipidémie traitée, maladie cardiovasculaire établie, syndrome d'apnée du sommeil appareillé), en l'absence d'alternative thérapeutique". Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

L'étude SELECT est un essai thérapeutique de phase 3 qui évalue contre placebo, les effets cliniques cardiovasculaires (IDM, AVC décès CV) du sémaglutide injectable, jusqu'à la dose de 2,4 mg par injection chez plus de 17 000 patients obèses (IMC supérieur à 27) en prévention CV secondaire, que les patients aient ou non un diabète. Les résultats de cette étude devraient être disponibles lors du deuxième semestre 2023. On entrevoit les perspectives qui s'ouvriraient dans le traitement des patients obèses en prévention CV secondaire si les résultats de cette étude étaient favorables.

#### 2. La maladie rénale chronique

Le sémaglutide injectable est aussi évalué en double aveugle contre placebo chez 3 500 patients ayant une maladie rénale chronique et un DT2 avec comme critère primaire le pronostic rénal et CV. Les résultats de cette étude dénommée FLOW sont prévus mi-2024.

#### 3. La voie orale

Les ar-GLP1 sont des molécules peptidiques donc utilisables par voie

injectable. Toutefois, la recherche pharmacologique a permis de développer des formes orales. Leur biodisponibilité est très faible avec une grande variabilité interindividuelle mais leurs effets cliniques mesurables notamment sur l'HbA1c et le poids sont similaires à ceux obtenus avec les formes injectables.

Le premier représentant des formes orales d'ar-GLP1, le sémaglutide oral (Rybelsius), a une autorisation d'utilisation européenne à la dose de 14 mg par jour mais n'a pas été autorisé en France.

Le sémaglutide par voie orale est actuellement évalué dans un essai clinique de phase III, l'étude SOUL, conduit contre placebo chez plus de 9000 patients ayant un DT2 afin d'évaluer s'il peut réduire le risque d'événements CV majeurs. Les résultats de cet essai pourraient être disponibles pendant l'été 2024.

L'étude EVOKE évalue aussi contre placebo les effets du sémaglutide mais dans une situation particulière : savoir si elle améliore le pronostic cognitif, chez plus de 1800 patients ayant des troubles cognitifs mineurs, notamment dans le cadre de la maladie d'Alzheimer. Les résultats de cette étude sont prévus en 2026.

Au-delà du sémaglutide, de nombreux ar-GLP1 efficaces sous forme orale sont en phase de développement, notamment le danuglipron (Pfizer), le LY3502970 (Lilly) et le PF 07081532 (Pfizer). Les données d'efficacité glycémique et sur le poids corporel de ces molécules ont été présentées lors du congrès de l'EASD en octobre 2022. Elles laissent entrevoir des possibilités de futures indications dans le diabète et l'obésité.

#### 4. Les multi-agonistes

Après les résultats favorables du tirzepatide sur divers critères intermédiaires dans les études SURPASS, plusieurs molécules du groupe des multi-agonistes sont désormais en phase avancée de développement.

Ces molécules sont dénommées multi-agonistes car elles peuvent être des agonistes des récepteurs du GLP1 mais aussi du GIP (glucose-dépendant insulino-tropic polypeptide) ou du récepteur au glucagon, permettant d'envisager divers bi ou co-agonistes, voire des tri-agonistes. Il s'agit des BI 456906 (Boehringer) co-agonistes GLP1-GIP, du mazdutide (Lilly), co-agoniste GLP1-glucagon, du tri-agoniste retatrutide (Lilly).

Comme on peut le comprendre, l'histoire des ar-GLP1 ne s'est donc pas arrêtée au terme de leurs études d'évaluation cardiovasculaire.

### L'apport des gliflozines en médecine

C'est littéralement une pluie de méta-analyses concernant les gliflozines qui est parue en 2022 : 140 publications portant sur ce sujet sont ainsi référencées dans *PubMed* entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 1<sup>er</sup> octobre 2022, soit en moyenne une tous les deux jours.

Comment peut-il y avoir autant de méta-analyses ? D'abord parce que plusieurs équipes en font, parfois sur le même sujet à une variation près. Ensuite parce que dès lors qu'il existe au moins deux essais thérapeutiques dans un domaine ou concernant une molécule, la tentation est grande d'analyser de nombreuses questions imparfaitement résolues par ces essais pris individuellement, notamment par manque de puissance. Ainsi, prenons l'exemple de l'insuffisance cardiaque (IC) dans lequel deux molécules, la dapagliflozine et l'empagliflozine, ont été évaluées dans quatre essais thérapeutiques contrôlés, deux dans l'IC à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) réduite (DAPA HF et EMPEROR Reduced) et deux dans l'IC à FEVG préservée (DELIVER et EMPEROR Preserved).

À partir de cette base, il devient dès lors possible d'effectuer une multitude de méta-analyses comme celles évaluant

la dapagliflozine ou l'empagliflozine quelle que soit la FEVG, en couplant dans la première DAPA HF et DELIVER et dans la deuxième les deux études EMPEROR, comme celles évaluant les gliflozines dans l'IC à FEVG réduite (en couplant DAPA HF et EMPEROR Reduced) ou à FEVG préservée (en couplant DELIVER et EMPEROR Preserved) ou quelle que soit la FEVG (en couplant les quatre études). Puis à partir de la même base de données il devient possible d'évaluer de multiples sous-groupes (les femmes et les hommes, les diabétiques et les non diabétiques, selon la FEVG, les hypertendus, ceux qui recevaient tel traitement à l'inclusion...) et de multiples critères (les effets indésirables, la qualité de vie, l'ensemble des hospitalisations pour IC, AVC, IDM...).

Ces méta-analyses permettent donc d'évaluer de multiples questions et de multiples situations cliniques et nous en proposerons une synthèse en ne prenant en compte que les principaux événements cliniques.

#### 1. Synthèse : l'effet des gliflozines chez les patients ayant un DT2

À partir de deux méta-analyses [8, 9], l'une ayant inclus les données de cinq essais thérapeutiques contrôlés ayant évalué quatre gliflozines différentes contre placebo, chez 46 969 patients ayant un DT2, dont 66,2 % étaient en prévention CV secondaire, et l'autre ayant inclus les données de sept essais thérapeutiques contrôlés chez 58 783 patients ayant tous un DT2, mais certains pouvant avoir une maladie rénale chronique (études CREDENCE et SCORED) et d'autres une insuffisance cardiaque, quelle que soit la valeur de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (étude SOLOIST-WHF), il est permis de conclure, en arrondissant les résultats pour faire plus simple, que, chez les patients ayant un DT2, les gliflozines :  
 – réduisent le risque d'événements CV majeurs de 10 % en moyenne (HR : 0,90 ; IC95 % : 0,85-0,95 dans 7) ;

## L'année cardiologique

- réduisent le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque de 30 % en moyenne (HR : 0,68 ; IC95 % : 0,61-0,76 dans 7) ;
- réduisent le risque d'événements rénaux de 40 % en moyenne (HR : 0,62 ; IC95 % : 0,56-0,70 dans 7) ;
- réduisent le risque d'IDM de 10 % en moyenne (HR : 0,91 ; IC95 % : 0,84-0,99 dans 8) ;
- réduisent la mortalité CV de 15 % (HR : 0,86 ; IC 95 % : 0,79-0,93 dans 8) ;
- réduisent la mortalité totale de 10 % (HR : 0,88 ; IC95 % : 0,83-0,94 dans 8) ;
- ne réduisent pas le risque d'AVC (HR : 0,98 ; IC 95 % : 0,88-1,09 dans 8).

Dans l'ensemble des méta-analyses, la donnée constante est que les gliflozines ne réduisent pas le risque d'AVC et dans certaines, la réduction du risque d'IDM n'atteint pas la significativité. Dans la plupart des travaux consacrés au sujet, l'effet des gliflozines paraît être un effet classe, mais certaines méta-analyses indiquent que l'empagliflozine apporterait un bénéfice clinique supérieur. Ce dernier élément paraît difficile à affirmer car les populations des divers essais ayant évalué des gliflozines contre placebo ne sont pas similaires.

Les effets cliniques des gliflozines sont homogènes, que les patients traités aient ou non une diminution du débit de filtration glomérulaire ou une micro ou macro-albuminurie [10].

Au moins deux méta-analyses [11, 12] ont indiqué que les gliflozines réduisent le risque de fibrillation atriale (FA), en moyenne de 20 % (RR : 0,79 ; IC 95 % : 0,67-0,93 dans 10 et OR = 0,82 ; IC95 % : 0,72-0,93 dans 11) et ce, alors même que l'un de ces deux travaux [12] évalue l'incidence des AVC dans les mêmes essais thérapeutiques contrôlés et ne constate pas de bénéfices des gliflozines sur ce critère (OR : 0,99 ; IC95 % : 0,85-1,15). Plusieurs explications sont possibles comme par exemple, une durée moyenne du suivi trop courte pour voir émerger une relation entre FA et AVC, un

trop faible nombre de FA pour obtenir une puissance suffisante pour voir apparaître un effet sur les AVC.

### 2. Commentaires

Depuis l'automne 2015, le bénéfice clinique des gliflozines a été reconnu dans la prise en charge du DT2 avec, pour simplifier, une diminution de

## POINTS FORTS

- Dans quatre situations cliniques (prévention cardiovasculaire secondaire, haut risque cardiovasculaire, insuffisance cardiaque et maladie rénale chronique) les agonistes des récepteurs au GLP1 et les gliflozines doivent être utilisés indépendamment de la valeur de l'HbA1 et de l'utilisation de metformine.
- La place de la metformine et de l'insuline doit désormais être réduite dans la prise en charge du diabète de type 2 selon un consensus des sociétés savantes du diabète nord-américaine et européenne.
- L'utilisation des IEC et des antagonistes de l'angiotensine 2 prévient la survenue d'un diabète de type 2 chez les hypertendus, celle des bêtabloquants et des diurétiques thiazidiques l'augmente, celle des antagonistes calciques est neutre.
- Toute diminution de 5 mm Hg de la pression artérielle systolique est associée à une diminution du risque de survenue d'un diabète de 11 %.
- Si la diminution de la pression artérielle procure un bénéfice significatif en matière de diminution des événements cardiovasculaires majeurs chez les patients diabétiques de type 2, ce bénéfice est significativement moins ample en valeur relative que celui procuré par la même diminution de pression artérielle chez les non diabétiques.
- Dans une étude comparative aux autres traitements du diabète chez des patients à risque cardiovasculaire faible, le liraglutide apparaît supérieur pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires majeurs.
- Les agonistes des récepteurs au GLP1 et les inhibiteurs de la DPP4 augmentent le risque de maladies de la vésicule et des voies biliaires.
- Les gliflozines diminuent de 30 % le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et de 40 % le risque d'événements rénaux chez les patients ayant un diabète de type 2 et cet effet est indépendant de l'existence d'une maladie rénale chronique.

30 % du risque d'hospitalisation pour IC et de 40 % le risque d'événements rénaux. Cet effet majeur et inattendu a conduit à évaluer cette classe thérapeutique en dehors du DT2 chez des patients ayant une IC, quelle que soit la valeur de la FEVG (voir article spécifique de *Réalités Cardiológicas* dans ce même numéro) et dans la maladie rénale chronique.

Situation clinique	Décès CV, IDM et AV non fatals	Mortalité totale	Mortalité CV	Hospitalisation pour IC et décès CV	Hospitalisation pour IC	Événements rénaux majeurs
	HR (IC95 %)	HR (IC95 %)	HR (IC95 %)	HR (IC95 %)	HR (IC95 %)	HR (IC95 %)
Diabète de type 2	0,90 (0,85-0,95)	0,85 (0,79-0,92)	0,85 (0,78-0,93)	0,78 (0,73-0,84)	0,68 (0,61-0,76)	0,62 (0,56-0,70)
Insuffisance cardiaque à FEVG préservée	ND	0,97 (0,88-1,06)	0,88 (0,77-1,00)	0,80 (0,73-0,87)	0,74 (0,67-0,83)	ND
Insuffisance cardiaque à FEVG altérée	ND	0,87 (0,77-0,98)	0,86 (0,76-0,98)	0,75 (0,68-0,83)	0,69 (0,62-0,78)	ND
Insuffisance cardiaque quelle que soit la FEVG	ND	0,92 (0,86-0,99)	0,87 (0,79-0,95)	0,77 (0,72-0,82)	0,72 (0,67-0,78)	ND
Maladie rénale chronique	ND	0,69 (0,53-0,88)	0,81 (0,58-1,12)	0,71 (0,55-0,92)	ND	0,56 (0,45-0,68)

**Tableau I :** Effets cliniques des gliflozines dans diverses situations cliniques.

Les principaux effets cliniques des gliflozines, dans les diverses situations cliniques où elles ont été évaluées contre placebo sont résumés dans le **tableau I**.

### 3. En pratique

Les gliflozines sont devenues une classe thérapeutique majeure, tant chez les patients ayant un DT2 que chez ceux ayant une IC ou une maladie rénale chronique, qu'ils soient ou non diabétiques.

Leur utilisation devrait être aussi large que possible, et les recommandations récentes les préconisent en première intention chez les patients ayant un diabète de type 2 dans plusieurs situations cliniques.

#### L'avenir de gliflozines : de nouveaux cycles d'études

Après les études de sécurité cardiovasculaire et après les études conduites dans l'insuffisance cardiaque, avec la publication prévue début novembre 2022, des résultats de l'étude EMPA-KIDNEY évaluant l'empagliflozine dans la maladie rénale chronique, et dont on sait qu'ils sont bénéfiques, un troisième cycle d'étude sera bouclé concernant cette classe thérapeutique. Il est maintenant

démonstré qu'elle améliore le pronostic en matière d'évolution de ou vers l'insuffisance et de ou vers l'insuffisance rénale dans l'insuffisance cardiaque, quelle que soit la FEVG, et dans la maladie rénale chronique, et ce, que les patients soient ou non diabétiques.

Le prochain cycle d'étude à aboutir est celui dévolu à l'évaluation des gliflozines dans le post-infarctus du myocarde et la dysfonction ventriculaire gauche. Ainsi, en 2023, devraient être connus les résultats des études EMPACT-MI et DAPA-MI. L'étude EMPACT-MI évalue l'effet de l'empagliflozine contre placebo chez 5 000 patients ayant eu un IDM dans les 14 jours précédents et ayant une FEVG inférieure à 45 %, qu'ils aient ou non des signes d'insuffisance cardiaque. L'étude DAPA-MI évalue l'effet de la dapagliflozine contre placebo chez 6 400 patients ayant eu un IDM dans les 7 à 10 jours précédents et ayant des troubles de la cinétique segmentaire du ventricule gauche. Plus précocement, les résultats de l'étude EMMY, évaluant les effets sur l'évolution des peptides natriurétiques de l'empagliflozine contre placebo chez 476 patients ayant eu un IDM dans les 3 jours précédents devraient être publiés.

Enfin, en 2024 ou 2025, les résultats de l'étude SMARTEST devraient être

connus et pourraient conduire à une nouvelle évolution des recommandations de la prise en charge du DT2. Cet essai évalue l'effet clinique de la dapagliflozine prescrite en première intention dans le DT2 contre la métformine chez 4 300 patients ayant un DT2.

### BIBLIOGRAPHIE

1. DAVIES MJ, ARODA VR, COLLINS BS *et al*. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022; dci220034.
2. NAZARZADEH M, BIDEL Z, CANOY D *et al*. On behalf of the Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure lowering and risk of new-onset type 2 diabetes: an individual participant data meta-analysis. *Lancet*, 2021;398:1803-1810.
3. NAZARZADEH M, BIDEL Z, CANOY D *et al*. On behalf of the Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment for prevention of major cardiovascular diseases in people with and without type 2 diabetes : an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022;10:645-654.
4. The GRADE Study Research Group. Glycemia reduction in type 2 diabetes —

## L'année cardiologique

- glycemic outcomes. *N Engl J Med*, 2022;387:1063-74.
5. The GRADE Study Research Group. Glycemia reduction in type 2 diabetes — microvascular and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*, 2022;387:1075-1088.
  6. HE L, WANG J, PING F *et al.* Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med*, 2022;182:513-519.
  7. LIYUN H, JIALU W, FAN P *et al.* Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and gallbladder or biliary disease in type 2 diabetes: systematic review and pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2022; 377:e068882.
  8. ZHAO Z, JIN P, ZHANG Y *et al.* SGLT2 Inhibitors in Diabetic Patients With Cardiovascular Disease or at High Cardiovascular Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Cardiovasc Med*, 2022;9:826684.
  9. QIU M, DING L, ZHOU H. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes A meta-analysis with trial sequential analysis. *Medicine*, 2021;100:e25121.
  10. KAZE AD, ZHUO M, KIM SC *et al.* Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular, kidney, and safety outcomes among patients with diabetic kidney disease: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*, 2022;21:47.
  11. OKUNRINTEMI V, MISHRIKY BM, POWELL JR *et al.* Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and atrial fibrillation in the cardiovascular and renal outcome trials. *Diabetes Obes Metab*, 2021;23:276-280.
  12. ZHENG RJ, WANG Y, JUN-NAN TANG JN *et al.* Association of SGLT2 Inhibitors With Risk of Atrial Fibrillation and Stroke in Patients With and Without Type 2 Diabetes: A Systemic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2022;79:e145-e152.

---

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

## L'année cardiologique

# Quoi de neuf dans les valvulopathies ?

Les valvulopathies sont un problème majeur de santé publique et sont considérées comme la nouvelle épidémie cardiaque. Leur prévalence est en constante augmentation, elle devrait doubler en 2040 et tripler en 2060 [1]. En parallèle, les dépenses sanitaires associées aux valvulopathies augmentent de façon progressive, tout comme les hospitalisations.

Depuis une décennie le traitement de ces maladies a été transformé par le développement de thérapies percutanées qui ont remis l'accent sur les valvulopathies. Avec l'élargissement des indications du TAVI aux patients à faible risque, l'extension des indications de la réparation mitrale percutanée aux patients avec une insuffisance mitrale secondaire dans les dernières recommandations européennes de 2021 [2], le développement technologique pour le remplacement valvulaire mitral et la réparation tricuspide, ces thérapies sont actuellement en plein essor sur le plan clinique, mais également sur celui de la recherche, donnant lieu à de nombreuses publications.

Après une année 2021 très riche avec la publication de nouvelles recommandations, l'année 2022 a été également fructueuse, avec un intérêt continu pour le TAVI, le rétrécissement aortique, la valvulopathie mitrale et une attention croissante à l'égard de la tricuspide.

Dans cet article, seront résumés les travaux publiés ou présentés fin 2021 et 2022, considérés comme les plus pertinents et intéressants. Il faut bien noter que l'objectif de cette revue n'est pas d'être exhaustif.

### Les études sur la valve aortique

Des nombreux travaux ont été publiés au cours de l'année 2022 sur la valve aortique. Ces travaux ont été groupés comme suit :

#### 1. Valvulopathies et intelligence artificielle

La digitalisation des dossiers médicaux a favorisé le développement de l'intelligence artificielle (IA) en médecine en général et en cardiologie en particulier, suscitant de plus en plus d'intérêt parmi la communauté scientifique. Aujourd'hui, l'IA joue un rôle dans la prédiction des résultats de différentes thérapies, la détection précoce, le diagnostic de maladies et l'aide à la prise de décisions. Cette année, plusieurs études ont analysé à nouveau le bénéfice d'utiliser l'IA comme outil de diagnostic pour les patients atteints de valvulopathie.

>>> La première étude (AI-ENHANCED AS), présentée à l'ESC, a analysé le rôle de l'IA dans le diagnostic échographique du rétrécissement aortique (RA). Les auteurs ont créé et évalué un algorithme d'IA pour détecter le RA serré à partir des données de la base nationale australienne d'échocardiogrammes avec plus de 1 million d'échocardiogrammes. Tous les RA serrés ont été identifiés correctement avec une aire sous la courbe à 0,986 [3]. Les patients ayant une grande probabilité d'avoir un RA serré avaient une mortalité 68 % plus élevée que les ceux ayant une probabilité faible de RA serré (23 %). De plus, l'algorithme avait identifié et classé comme haute probabilité de RA serré 1 056 patients sans paramètres



**M. URENA-ALCAZAR**  
Département de Cardiologie,  
Hôpital Bichat, PARIS.

échographiques de RA serré selon les recommandations, avec une mortalité très élevée et proche de celle des RA serrés confirmés, soulevant la question de savoir si l'IA peut détecter mieux que les paramètres actuellement recommandés les patients à haut risque de décéder d'un RA serré.

>>> La deuxième étude avait pour objectif de déterminer si l'IA peut avoir un rôle dans le diagnostic précoce de valvulopathie en utilisant des données électrocardiographiques [4]. Les auteurs ont créé un algorithme basé sur l'ECG, qui a permis la détection fiable d'une valvulopathie moyenne à sévère avec une aire sous la courbe entre 0,77 et 0,88 pour la détection de chaque lésion individuellement. Le modèle avait été validé sur une cohorte externe.

Bien que ces résultats suggèrent l'intérêt de l'IA dans le domaine des valvulopathies, reste à déterminer si ces algorithmes peuvent être généralisés.

#### 2. Rétrécissement aortique et indication d'intervention

Lorsqu'un patient ayant un RA serré devient symptomatique, l'indication

## L'année cardiologique

d'intervention est formelle. À l'opposé, la décision d'intervention chez les patients asymptomatiques est plus ambiguë [2].

L'étude AVATAR, publiée fin 2021, a comparé une stratégie conservatrice (surveillance) à une stratégie plus agressive avec un remplacement précoce de la valve aortique chez les patients ayant un RA asymptomatique et une fonction du ventricule gauche préservée [5]. Il faut noter que le caractère asymptomatique du RA avait été confirmé par la réalisation systématique d'un test d'effort. L'étude a été interrompue prématurément devant la survenue de 35 événements majeurs chez les 157 patients inclus. La grande majorité des patients dans le groupe du traitement précoce (n = 78) bénéficiant d'un remplacement chirurgical étaient à faible risque chirurgical et avaient un RA très serré avec une vitesse maximale médiane de 4,5 m/sec. Les patients opérés précocement ont eu une réduction significative des événements cardiovasculaires majeurs à 2 ans de suivi (HR : 0,46 ; IC95 % : 0,23-0,90 ; p = 0,02), suggérant que la chirurgie précoce peut être recommandée chez les patients à faible risque chirurgical.

### 3. Régime antithrombotique pour les prothèses mécaniques aortiques

Bien qu'elle n'ait pas été encore publiée, l'étude PROACT Xa [6], qui comparait apixaban vs les antivitaminés K chez les patients porteurs d'une prothèse mécanique aortique, a été interrompue de façon prématurée devant une augmentation des AVC dans le groupe apixaban. Cette étude ferme la porte aux anticoagulants oraux directs (AOD) dans le traitement des prothèses mécaniques.

### 4. Études sur le TAVI

#### >>> Dispositifs de protection cérébrale

Malgré une diminution de l'incidence au cours du temps, l'accident vasculaire cérébral (AVC) associé au TAVI est

l'une des complications les plus redoutées. L'embolie de débris per-procédure est l'un des mécanismes identifiés d'AVC per-TAVI. Plusieurs dispositifs de protection embolique ont été développés, entre autres, le Sentinel, composés de deux paniers qui se placent à l'entrée des deux carotides avant de commencer la procédure et sont retirés à la fin. Des études observationnelles et randomisées avaient suggéré que l'utilisation de ce dispositif pouvait être associée à une diminution des AVC per-procédure.

L'étude PROTECTED TAVR est la plus large étude randomisée à ce jour, analysant le résultat de l'utilisation du Sentinel per-TAVI avec 3 000 patients inclus. Dans cette étude, le Sentinel n'a pas réussi à réduire le taux d'AVC per-procédure (2,3 % vs 2,9 % dans le

groupe contrôle, p = 0,30) [7] remettant en question son utilité clinique (fig. 1).

#### >>> Le traitement antithrombotique

Le traitement antithrombotique après TAVI revêt un grand intérêt pour la communauté scientifique. Différents régimes ont été évalués :

- double thérapie antiplaquettaire comme dans les études princeps ;
- antiplaquettaire seul ;
- anticoagulation par des AOD.

En effet, la découverte de thromboses asymptomatiques de la prothèse TAVI, avec son risque potentiel d'AVC, a motivé la réalisation de plusieurs essais visant à analyser le rôle des AOD dans ce contexte.

Après Galileo et Atlantis (tous deux négatifs), l'essai ADAPT-TAVR a ana-

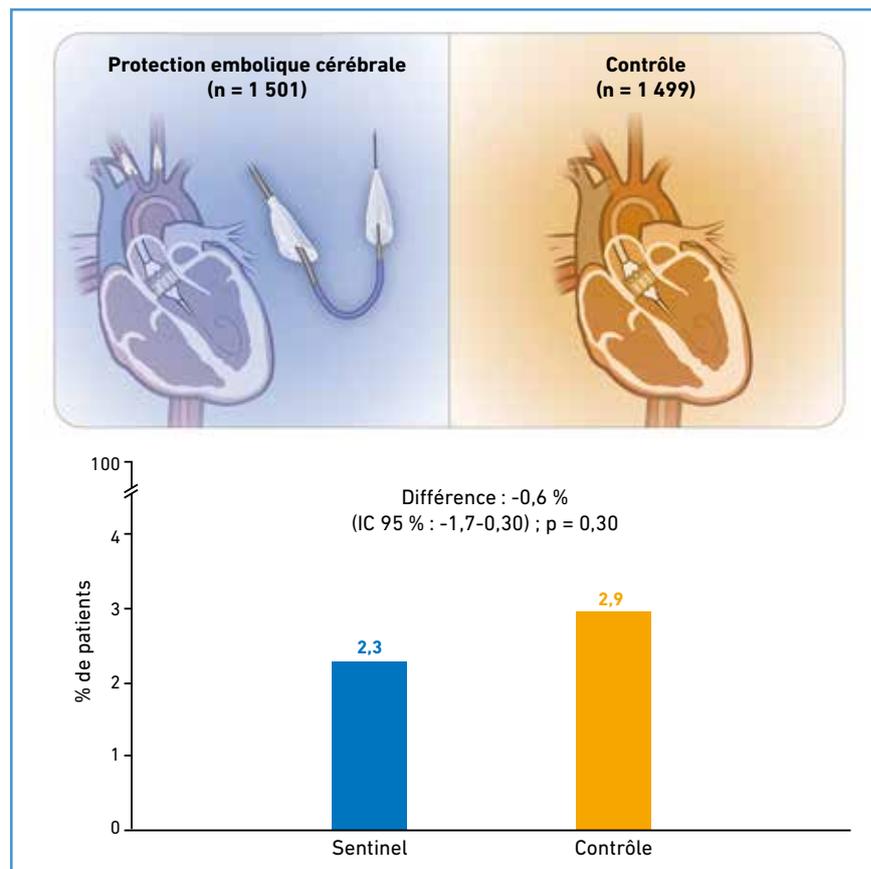


Fig. 1 : Taux d'AVC avec et sans l'utilisation du Sentinel per-TAVI ; d'après [7].

## réalités CARDIOLOGIQUES



**ABONNEZ-VOUS**  
et recevez la revue  
chez vous  
[FUSILLER LA REVUE >](#)

- ACCUEIL
- DOSSIERS
- ARTICLES
- ANNÉE CARDIOLOGIQUE
- FORMATION
- RECOMMANDATIONS
- REVUE DE PRESSE
- ANALYSE ARTICLE

### Endocardite bactérienne sur prothèse valvulaire

Par N. Hammoudi, G. Hékimian, A. Redhefi, A. Bleibtreu, P. Demondion, G. Lebreton

**REVUES GÉNÉRALES**

### CAS CLINIQUES

Les pièges de l'évaluation du risque

Indications et appareils de l'échocardiographie chez l'hypertendu

TMI secondaire: quand proposer un traitement percutané?

#### BILLET DU MOIS



**Diabète de type 2 - En 2022, les recommandations demandent au petit soldat Metformine de quitter la ligne de front...**

La publication, en septembre 2022, de recommandations internationales pour la prise en charge du diabète, marquées par plusieurs modifications et clarifications par rapport aux nombreuses recommandations antérieures, me conduit à diffuser la suite de la saga en cours sur "les limites de la raison" pour faire part de l'évolution proposée.

- 3 OCTOBRE 2022  
Les limites de la raison: saga - Episode 3: "Je t'ai su au premier coup d'oeil"
- 19 SEPTEMBRE 2022  
Les limites de la raison: saga - Episode 2: deuxième exercice de mise en bouche
- 8 JUIN 2022  
Les limites de la raison: saga - Episode 1: un premier exercice de mise en bouche
- 10 MAI 2022  
Le cardiologue: un interniste de la prévention



#### COURS : IMAGERIE ET CARDIOMYOPATHIE DE TAKO-TSUBO



**Cas clinique 3 - Imagerie et cardiomyopathie de Tako-Tsubo**

Imagerie et cardiomyopathie de Tako-Tsubo

- 18 MAI 2018  
Cas Clinique 2 - Imagerie et cardiomyopathie de Tako-Tsubo
- 30 AVRIL 2018  
Cas clinique 1 - Imagerie et cardiomyopathie de Tako-Tsubo
- 26 AVRIL 2018  
Cours 1: Imagerie et cardiomyopathie de Tako-Tsubo

Plus de 150'000 patients bénéficient d'une valve **INSPIRIS RESILIA**

En savoir plus sur notre technologie de valve **RESILIA**

### Chirurgie de remplacement valvulaire aortique à l'ère du TAVI

**T. MANIGOLD T. SENAGE**  
CHU NANTES

Avec le soutien institutionnel de

### LES COURS de Réalités Cardiologiques

## L'année cardiologique

lysé l'efficacité d'une anticoagulation par edoxaban, comparée au double traitement antiplaquettaire chez les patients sans indication d'anticoagulation au long cours post-TAVI, sur les thromboses valvulaires infracliniques et les événements cérébrovasculaires [8].

Bien que l'incidence de thromboses valvulaires asymptomatiques était numériquement inférieure dans le groupe edoxaban (sans signification statistique) (9,8 % vs 18,4 % ;  $p = 0,076$ ), le pourcentage de patients présentant de nouvelles lésions cérébrales et le nombre total de nouvelles lésions ainsi que leur volume étaient comparables entre les deux groupes.

De même, il n'y avait pas de différences sur les événements hémorragiques entre les deux groupes. À noter qu'une des limites de l'étude est le faible nombre de patients inclus (229).

### >>> Le taux de dégénérescence à 5 ans

L'extension des indications du TAVI vers le risque faible fait que des patients de plus en plus jeunes sont traités par cette thérapie. Dans ce contexte, la question sur la durabilité de la prothèse devient primordiale. Dans les études PARTNER, les valves expandables au ballon de deuxième génération (valves SAPIEN-XT) avaient un taux de dégénérescence structurelle à 5 ans plus élevé que celui des valves implantées chirurgicalement, alors que ce taux était similaire avec des valves de troisième génération (valves SAPIEN-3).

Une nouvelle étude a analysé le taux de dégénérescence à 5 ans de la prothèse auto-expandable CoreValve-Evolut R comparée à la prothèse chirurgicale [9]. C'est une analyse utilisant des données des études CoreValve US haut risque et SURTAVI, du registre CoreValve US risque extrême et de l'étude CoreValve Continued Access. Dans cette étude, le taux de dégénérescence valvulaire structurelle à 5 ans était significativement

plus faible dans le groupe TAVI (2,57 % que dans le groupe chirurgie (4,38 %,  $p = 0,0095$ ) pour la cohorte globale et pour les patients avec un petit anneau aortique (diamètre  $\leq 23$  mm) (1,39 % vs 5,86 %,  $p = 0,049$ ). Cette étude a confirmé que la dégénérescence valvulaire est un enjeu majeur car elle était associée à une augmentation significative de la mortalité et des hospitalisations. Quoique ces résultats soient très encourageants, il faudra attendre 10 ans pour confirmer si la durabilité de la prothèse TAVI est comparable à celle de la prothèse chirurgicale.

### >>> Procédures valve-in-valve

Des études observationnelles avaient suggéré que les prothèses TAVI supranulaires (les prothèses auto-expandibles Evolut R/Evolut Pro) avaient de meilleurs résultats hémodynamiques après une procédure valve-in-valve chez les patients avec une petite prothèse chirurgicale. Cela a été confirmé par l'étude Lyten incluant 98 patients avec une petite prothèse ( $< 23$  mm) qui ont été randomisés pour recevoir une prothèse expandable sur ballon ou une prothèse auto-expandible [10]. Les résultats cliniques à 30 jours étaient comparables entre les deux groupes. Cependant, les patients recevant une prothèse auto-expandible présentaient des gradients transvalvulaires plus faibles ( $15 \pm 8$  vs  $23 \pm 8$  mmHg,  $p < 0,001$ ) à l'échographie, et une tendance à un taux d'inadéquation patient-prothèse plus faible (44 % contre 64 %,  $p = 0,07$ ). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes sur les mesures de gradients hémodynamiques invasifs obtenues lors de la procédure.

## ■ Les études sur la valve mitrale

### 1. Régime antithrombotique

#### >>> Maladie rhumatismale

Les recommandations sur le choix du traitement anticoagulant chez les

patients atteints d'une sténose mitrale rhumatismale et en fibrillation atriale sont basées sur un niveau de preuve faible. L'étude INVICTUS est un essai randomisé, en ouvert, de non-infériorité portant sur plus de 4 500 adultes atteints de cardiopathie rhumatismale, en fibrillation auriculaire, et à risque élevé d'AVC (sténose mitrale  $\leq 2$  cm<sup>2</sup> ou CHA2DS2VASc  $\geq 2$  ou contraste spontané ou encore thrombus auriculaire gauche) [11]. Cette étude a montré un surrisque de mortalité et d'AVC avec le rivaroxaban comparé au traitement par les antagonistes de la vitamine K (AVK) (*fig. 2*), sans différences par rapport au taux de saignement majeur (0,67 % vs 0,83 %). Pourtant, pour les patients atteints de sténose mitrale rhumatismale et de fibrillation auriculaire, il est recommandé de donner un AVK plutôt qu'un AOD. À noter que dans cette étude, la compliance au traitement était supérieure sous AVK (97 %) que dans le groupe NACO (83 %), pouvant expliquer en partie le surrisque associé aux AOD.

#### >>> Trois premiers mois après la chirurgie chez les patients porteurs d'une bioprothèse mitrale

Actuellement, selon les recommandations les AOD peuvent être indiqués chez les patients porteurs d'une bioprothèse mitrale seulement trois mois après l'implantation. Une nouvelle analyse de l'étude River (essai clinique randomisé qui avait montré la non-infériorité du rivaroxaban comparative-ment aux AVK, chez les porteurs d'une bioprothèse mitrale) [12] vient défier ces recommandations. Dans cette analyse prévue *a priori* l'administration de rivaroxaban était associée à une réduction d'environ 70 % (HR: 0,31; IC95 % : 0,12-0,79;  $p = 0,01$ ) du risque de décès ou événement cardiovasculaire majeur ou de saignement majeur comparativement à l'utilisation de warfarine en phase précoce de l'implantation de la bioprothèse ( $< 3$  mois). En effet, le bénéfice du rivaroxaban se voit dès le premier mois et persiste les trois premiers mois. Ces

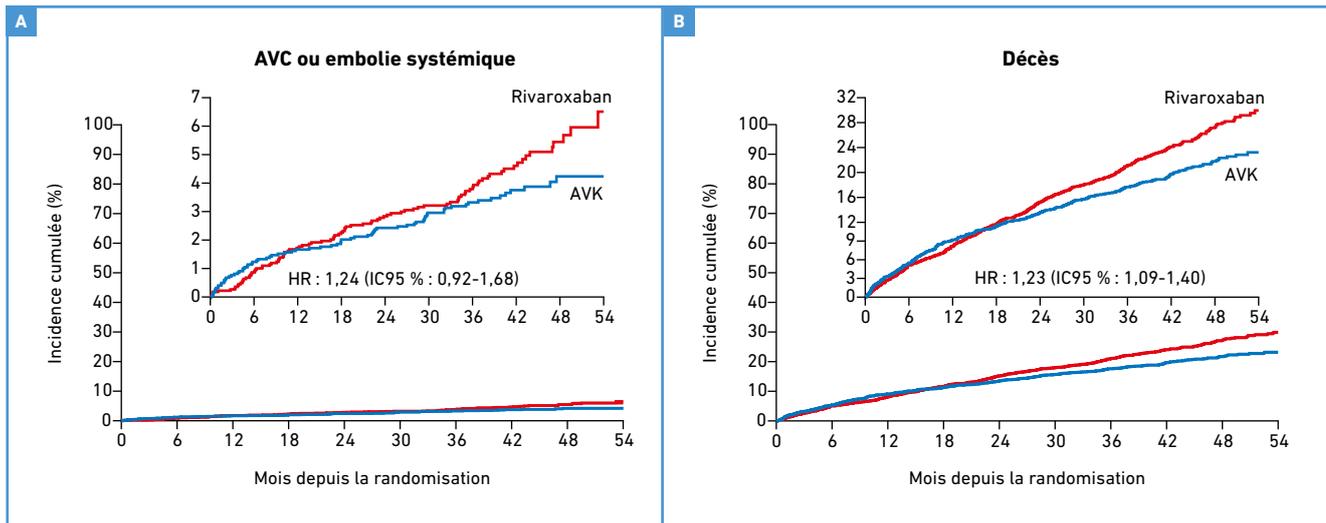


Fig. 2: Incidences cumulées d'AVC ou d'embolie systémique et de décès, d'après [11].

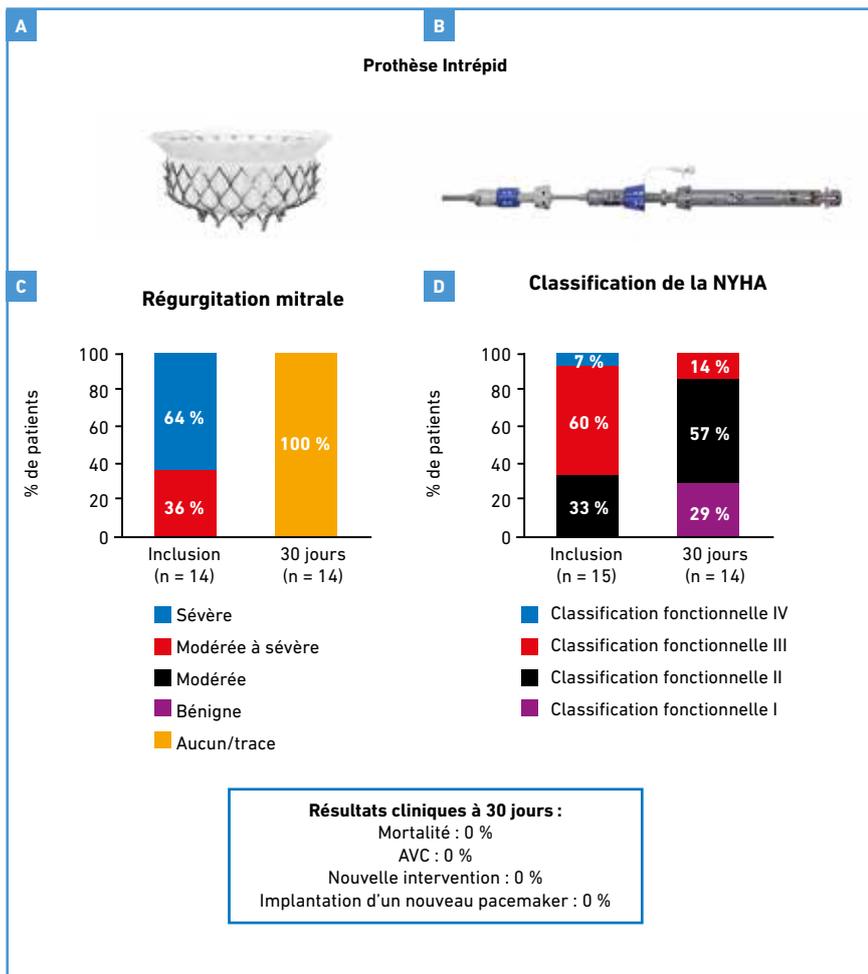


Fig. 3: Résultats principaux du TMVI avec la prothèse Intrepid, d'après [13].

résultats sont possiblement expliqués par la grande labilité de l'INR en phase précoce avec seulement 55,2 % patients dans la fenêtre thérapeutique en phase précoce vs 65,5 % en phase tardive (p < 0,001).

## 2. Nouveaux résultats de TMVI avec prothèses percutanées dédiées

Deux nouvelles expériences avec des prothèses dédiées ont été reportées au cours de cette année.

>>> L'expérience initiale avec la prothèse percutanée dédiée Intrepid (Medtronic Medtronic Inc., Minneapolis, MN, États-Unis), qui s'implante par voie transseptale, sur quinze patients avec une insuffisance mitrale native, a montré des résultats très encourageants avec un taux de succès procédural de 100 %, aucun décès ou AVC et une seule conversion chirurgicale [13]. Aucun patient n'avait de fuite > trace et le gradient moyen était de 4,7mmHg (fig. 3).

>>> La deuxième étude a reporté les résultats de la prothèse percutanée dédiée Tendyne chez 20 patients ayant une insuffisance mitrale et une maladie calcifiante de l'anneau mitral (MAC) (fig. 4) [14]. Le succès de la procédure

## L'année cardiologique

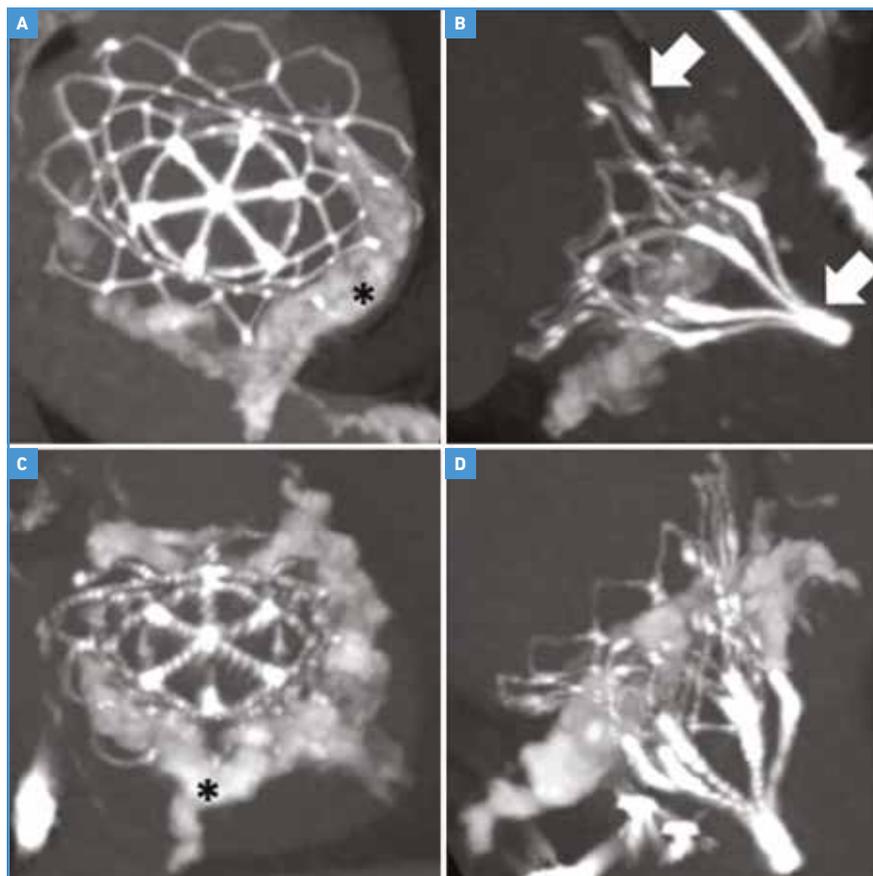


Fig. 4 : Images de scanner de la prothèse Tendyne chez un patient avec une MAC, d'après [14].

était de 100 %. La mortalité à 30 jours était de 5 % mais augmentait à 40 % à 1 an. Aucun patient n'avait d'insuffisance mitrale résiduelle. Malgré des résultats très satisfaisants à 30 jours, le fait que la mortalité à 1 an augment à 40 % souligne l'incertitude sur le bénéfice du TMVI dans cette population particulière.

### La valve tricuspide

#### 1. Impact clinique de l'insuffisance tricuspide

Les dernières années ont témoigné une reconnaissance croissante de l'importance pronostique de l'insuffisance tricuspide (IT), pourtant longtemps oubliée. Dans une étude sur la base de données nationales australiennes d'échocardiographie sur près de 440 000 adultes, 29 %

avaient au moins une IT légère. Après ajustement, la présence d'une IT de légère à sévère était associée à un risque accru de mortalité toutes causes confondues et de mortalité cardiovasculaire. En effet une IT légère était un facteur prédictif indépendant de mortalité [15]. Ces résultats soulignent l'importance de reconnaître l'IT même au stade précoce et de suivre ces patients.

#### 2. Plastie tricuspide lors d'une chirurgie de la valve mitrale

L'IT est fréquemment associée à la valvulopathie mitrale. En effet, les recommandations actuelles proposent la réalisation d'une plastie de la valve tricuspide concomitamment à la chirurgie de la valve mitrale quand l'anneau tricuspide est dilaté [2]. Un essai randomisé incluant plus de 400 patients opérés de

la valve mitrale a confirmé que la réparation concomitante de la valve tricuspide, quand les patients ont une fuite tricuspide au préalable, réduit le risque de progression de l'insuffisance tricuspide à 2 ans mais avec un prix à payer : un risque presque 6 fois plus élevé d'implantation d'un stimulateur cardiaque (14,1 % vs 2,5 % ; IC95 % : 5,75 [2,27-14,60]) [16]. La mortalité à deux ans était similaire dans les deux groupes (fig. 5).

#### 3. Score de risque pour la chirurgie de la valve tricuspide (TRI-SCORE)

La chirurgie isolée de la valve tricuspide est très rarement pratiquée car considérée à haut risque, avec une mortalité postopératoire élevée. Cependant, une proportion de patients atteints d'une valvulopathie tricuspide peut bénéficier de la chirurgie. C'est pourtant crucial d'identifier ces patients. Avec cet objectif, et à partir des données administratives, un nouveau score de risque a été créé : le TRI-SCORE [17]. L'étude incluait 466 patients avec une chirurgie isolée de la valve tricuspide pour IT sévère. Le score est composé de huit paramètres et peut avoir une valeur entre 0 et 12 (tableau I). L'aire sous la courbe ROC était de 0,81 et de 0,75 si ajusté. Ce score est un outil très intéressant qui peut aider la *Heart Team* dans la prise de décision d'une chirurgie chez les patients ayant une IT.

#### 4. Traitement percutané de l'insuffisance tricuspide

Finalement, deux études ont rapporté de nouveaux résultats de la réparation tricuspide percutanée.

>>> La première étude a rapporté les résultats de 97 patients de la cohorte de faisabilité de l'étude TRILUMINATE. Le taux de succès, défini comme l'implantation d'au moins un clip et la diminution significative de la fuite tricuspide, était très élevé : 99 % avec une réduction de la fuite d'au moins 2 grades chez 67 % de patients. Un seul patient a eu un événement majeur indésirable [18].

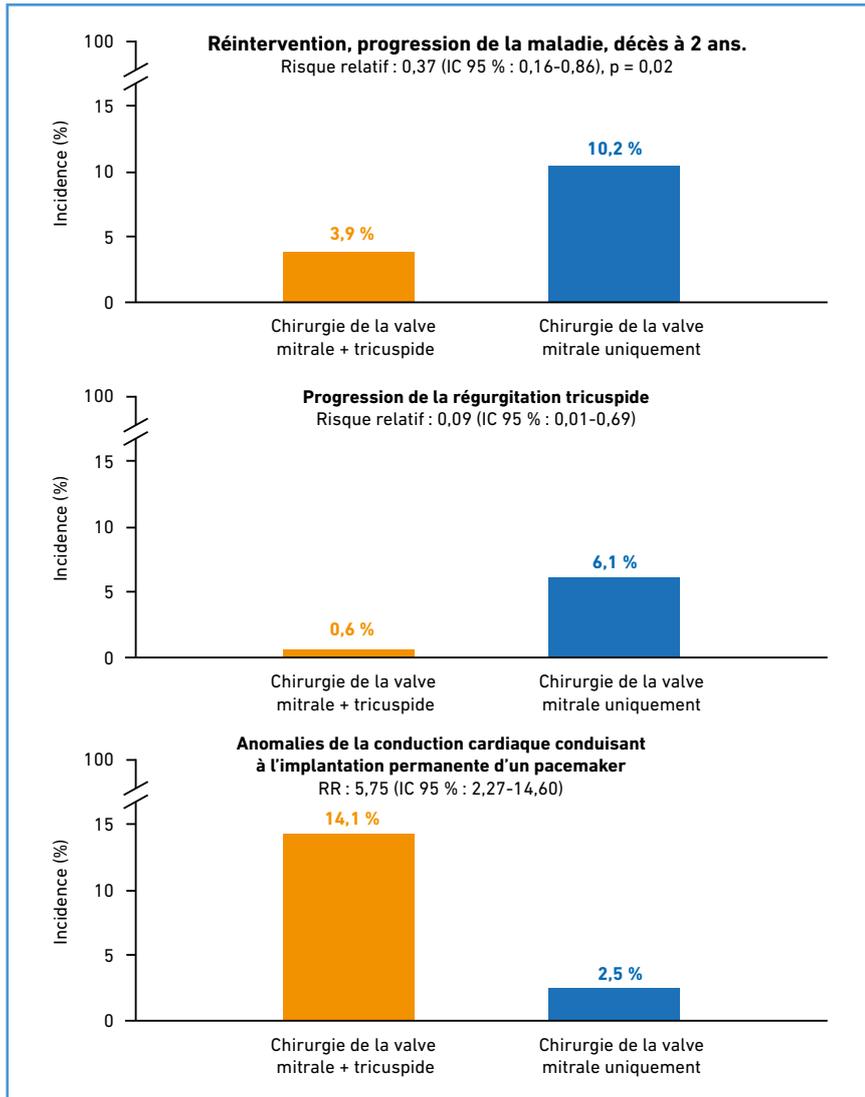


Fig. 5 : Réparation tricuspide lors d'une chirurgie de la valve mitrale, d'après [16].

>>> La deuxième étude est l'étude CLASP TR : une étude de faisabilité incluant 65 patients recevant un dispositif PASCAL (Edwards) pour le traitement de l'IT, publiée en 2021 [19]. Les résultats à un an ont été récemment rapportés [20]. À un an, le taux de décès était de 10,8 % et 18,5 % avaient eu besoin d'une nouvelle hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Tous les patients avaient une diminution de la fuite d'au moins 1 grade, 75 % avaient une réduction de deux grades ou plus, et 86 % de patients avaient un grade moyen ou inférieur confirmant la durabilité de résultats à un an.

Après ces deux études montrant des résultats très encourageants, les résultats du TriFR, l'étude française comparant les résultats du Triclip au traitement médical actuellement en cours, sont très attendus [21].

## BIBLIOGRAPHIE

1. D'ARCY JL, COFFEY S, LOUDON MA *et al.* Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: the OxVALVE Population Cohort Study. *Eur Heart J*, 2016;37:3515-3522.
2. VAHANIAN A, BEYERSDORF F, PRAZ F *et al.* 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*, 2022;43:561-632.

Facteurs de risque	OR: Odds ratio	IC95 %	Coefficient de régression	Score final
Âge ≥ 70 ans	1,65	0,84-3,21	0,50	1
NYHA Classe III-IV	1,76	0,88-3,55	0,57	1
Signes d'insuffisance cardiaque droite	2,62	1,08-6,35	0,96	2
Dose quotidienne de furosémide ≥ 125 mg	2,25	1,08-4,68	0,81	2
Clairance <30 mL/min	2,47	0,92-6,62	0,90	2
Bilirubine totale élevée	2,89	1,48-5,63	1,06	2
Fraction d'éjection du VG > 60 %	1,97	0,91-4,28	0,68	1
Dysfonction moyenne ou sévère du VD	1,93	0,93-4,01	0,66	1
Total				12

Tableau I : Paramètres finalement inclus dans le TRISCORE.

## L'année cardiologique

3. STRANGE G. ESC 2022: High-risk aortic stenosis could be picked up using AI. Presented at: ESC 2022, August 28, 2022. Barcelona, Spain.
4. ELIAS P, POTERUCHA TJ, RAJARAM V *et al.* Deep learning Electrocardiographic Analysis for Detection of Left-Sided Valvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*, 2022;80:613-626.
5. BANOVIC M, PUTNIK S, PENICKA M *et al.* Aortic Valve Replacement Versus Conservative Treatment in Asymptomatic Severe Aortic Stenosis: The AVATAR Trial. *Circulation*, 2022; 145: 648-658.
6. JAWITZ OK, WANG TY, LOPES RD *et al.* Rationale and design of PROACT Xa: A randomized, multicenter, open-label, clinical trial to evaluate the efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with a mechanical On-X Aortic Heart Valve. *Am Heart J*, 2020; 227:91-99.
7. KAPADIA SR, MAKKAR R, LEON M *et al.* Cerebral Embolic Protection during Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med*, 2022;387: 1253-1263.
8. PARK D-W, AHN J-M, KANG D-Y *et al.* Edoxaban Versus Dual Antiplatelet Therapy for Leaflet Thrombosis and Cerebral Thromboembolism After TAVR: The ADAPT-TAVR Randomized Clinical Trial. *Circulation*, 2022;146: 466-479.
9. REARDON M. 5-Year Incidence, Outcomes and Predictors of Structural Valve Deterioration of Transcatheter and Surgical Aortic Bioprostheses: Insights from the CoreValve US Pivotal and SURTAVI Trials. Presented at: ACC 22. April 4, 2022. Atlanta, Georgia, USA.
10. RODÉS-CABAU J, ABBAS AE, SERRA V *et al.* Balloon- vs Self-Expanding Valve Systems for Failed Small Surgical Aortic Valve Bioprostheses. *J Am Coll Cardiol*, 2022;80:681-693.
11. CONNOLLY SJ, KARTHIKEYAN G, NTSEKHE M *et al.* Rivaroxaban in Rheumatic Heart Disease-Associated Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2022;387:978-988.
12. GUIMARÃES HP, LOPES RD, DE BARROS *et al.* Rivaroxaban in Patients with Atrial Fibrillation and a Bioprosthetic Mitral Valve. *N Engl J Med*, 2020;383:2117-2126.
13. ZAHR F, SONG HK, CHADDERDON SM *et al.* 30-Day Outcomes Following Transfemoral Transseptal Transcatheter Mitral Valve Replacement. *JACC: Cardiovasc Interv*, 2022;15:80-89.
14. GÖSSL M, THOURANI V, BABALIAROS V *et al.* Early outcomes of transcatheter mitral valve replacement with the Tendyne system in severe mitral annular calcification. *EuroIntervention*, 2022;17: 523-1531.
15. OFFEN S, PLAYFORD D, STRANGE G *et al.* Adverse Prognostic Impact of Even Mild or Moderate Tricuspid Regurgitation: Insights from the National Echocardiography Database of Australia. *J Am Soc Echocardiogr*, 2022;35:810-817.
16. GAMMIE JS, CHU MWA, FALK V *et al.* Concomitant Tricuspid Repair in Patients with Degenerative Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*, 2021;386: 327-339.
17. DREYFUS J, AUDUREAU E, BOHBOT Y *et al.* TRI-SCORE: a new risk score for in-hospital mortality prediction after isolated tricuspid valve surgery. *Eur Heart J*, 2021;43:654-662.
18. ADAMS D. First report of outcomes in the TRILUMINATE Pivotal Clinical Trial of TriClip TEER in patients with tricuspid regurgitation: insights from the roll-in cohort. Presented at: TCT 2022. September 17, 2022. Boston, MA.
19. KODALI S, HAHN RT, ELEID MF *et al.* Feasibility Study of the Transcatheter Valve Repair System for Severe Tricuspid Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, 2021;77:345-356.
20. GREENBAUM A. One-year results of the Clasp TR Study: Transcatheter treatment of tricuspid regurgitation. Presented at: ACC. 2022. Washington D.C.
21. DONAL E, LEURENT G, GANIVET A *et al.* Multicentric randomized evaluation of a tricuspid valve percutaneous repair system (clip for the tricuspid valve) in the treatment of severe secondary tricuspid regurgitation Tri.Fr Design paper. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2021;jeab255.

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

## L'année cardiologique

# Quoi de neuf en prévention cardiovasculaire ?

Des recommandations, des essais, des études post-essai, des méta-analyses...



**F. DELAHAYE.**  
Service de Cardiologie,  
Hôpital Louis Pradel, BRON.

### Des recommandations sur les statines en prévention primaire

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de morbidité et de mortalité aux États-Unis. Elles y sont la cause de plus de 25 % des décès. La maladie coronaire y est la première cause de décès, elle compte pour 43 % des décès attribuables aux maladies cardiovasculaires. En 2019, 558 000 décès étaient causés par la maladie coronaire, 100 000 par un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique.

L'USPSTF (service de prévention des États-Unis, *US Preventive Services Task Force*) a actualisé ses recommandations de 2016 [1]. Il recommande que les cliniciens *prescrivent* une statine pour la prévention primaire des maladies cardiovasculaires chez les adultes âgés de 40 à 75 ans qui ont au moins un facteur de risque cardiovasculaire (dyslipidémie, diabète, hypertension artérielle, tabagisme) et un risque de maladie cardiovasculaire à 10 ans  $\geq 10\%$  (recommandation de niveau B). Il recommande que les cliniciens *proposent* une statine pour la prévention primaire des maladies cardiovasculaires chez les adultes âgés de 40 à 75 ans qui ont au moins un facteur de risque cardiovasculaire (dyslipidémie, diabète, hypertension artérielle, tabagisme) et un risque de maladie cardiovasculaire à 10 ans entre 7,5 et 10 % (recommandation de niveau C). Il conclut que les preuves actuelles sont

insuffisantes pour mesurer la balance bénéfice-risque de l'initiation d'une statine en prévention primaire des maladies cardiovasculaires chez les adultes âgés de plus de 75 ans.

### L'essai DANCAVAS

L'essai DANCAVAS (*Danish cardiovascular screening*) est un essai contrôlé randomisé en groupes parallèles qui a inclus des hommes âgés de 65 à 74 ans vivant dans 15 villes danoises [2]. Ces hommes ont été randomisés (selon un rapport 1/2) à avoir un dépistage (groupe "invité") ou pas (groupe contrôle) d'une maladie cardiovasculaire infraclinique. Le dépistage comportait un scanner sans injection calé sur l'électrocardiogramme, pour déterminer le score calcique coronaire et pour détecter un anévrisme ou une fibrillation atriale, l'index bras-cheville de pression artérielle pour détecter une artériopathie périphérique et une hypertension, et une prise de sang pour détecter un diabète et une hypercholestérolémie. Le critère de jugement était les décès de toutes causes. 16 736 hommes ont été randomisés dans le groupe invité et 29 790 dans le groupe contrôle. 63 % des hommes du groupe invité ont eu les examens de dépistage. Après un suivi médian de 5,6 ans, 12,6 % des hommes du groupe invité et 13,1 % des hommes du groupe contrôle sont décédés (HR: IC 95 % : 0,90-1,00; p = 0,06). Donc, après plus de 5 ans, l'invitation à avoir

un dépistage cardiovasculaire complet n'a pas significativement réduit l'incidence des décès de toutes causes chez des hommes âgés de 65 à 74 ans.

### L'essai TRANSLATE-TIMI70

Le vupanorsen est un oligonucléotide anti-sens ciblé sur le foie qui inhibe la synthèse de la protéine angiopoïetin-like 3 (ANGPTL3). Dans l'essai TRANSLATE-TIMI70 (*Targeting ANGPTL3 with an Antisense oligonucleotide in adults with dyslipidemia*), des adultes qui avaient une cholestérolémie non des HDL  $\geq 1$  g/L et une triglycéridémie entre 1,5 et 5 g/L alors qu'ils prenaient une statine ont été randomisés en double insu et ont reçu en sous-cutané un placebo ou une des 7 doses de vupanorsen (80, 120 ou 160 mg toutes les 4 semaines ou 60, 80, 120 ou 160 mg toutes les 2 semaines) [3]. Le critère de jugement principal était la modification de la cholestérolémie non des HDL à 24 semaines. 286 sujets ont été randomisés, 44 ont reçu le placebo et 242 du vupanorsen. La cholestérolémie non des HDL médiane était de 1,32 g/L et la triglycéridémie médiane de 2,16 g/L. Le vupanorsen a entraîné une diminution significative de la cholestérolémie

## L'année cardiologique

non des HDL par rapport au placebo, de 22 % dans le groupe 60 mg toutes les 2 semaines à 28 % dans le groupe 80 mg toutes les 2 semaines ( $p < 0,001$  pour toutes les doses). La diminution de la triglycédimie était dose-dépendante, de 41 % à 57 % (tous les  $p < 0,001$ ). Les taux d'ANGPTL3 étaient diminués de façon dose-dépendante de 70 à 95 % (tous les  $p < 0,001$ ).

### Une "polypilule" pour la prévention cardiovasculaire secondaire

Le terme "polypill" a 20 ans et fut créé par Wald et Law [4].

Une pilule, incluant les médicaments associés à une amélioration du pronostic (aspirine, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et statine), a été proposée comme approche simple de prévention secondaire des décès cardiovasculaires et des complications après infarctus du myocarde.

SECURE (Secondary prevention of cardiovascular disease in the elderly) est un essai contrôlé randomisé multinational en ouvert de phase 3 dans lequel les patients qui ont eu un infarctus du myocarde dans les six mois précédents ont eu, soit une stratégie basée sur la "polypilule" soit les soins habituels [5]. La polypilule comportait 100 mg d'aspirine, 2,5, 5 ou 10 mg de ramipril et 20 ou 40 mg d'atorvastatine. La prescription était d'abord de 100 mg d'aspirine, 2,5, 5 ou 10 mg de ramipril et 40 mg d'atorvastatine. L'investigateur pouvait diminuer la dose d'atorvastatine à 20 mg selon l'histoire du patient ou les résultats biologiques. En ce qui concerne le ramipril, la dose initiale était de 2,5 mg chez les patients qui n'avaient pas reçu de ramipril auparavant ; chez ceux qui recevaient un IEC auparavant, le traitement était commencé avec la dose bioéquivalente de ramipril. La dose était augmentée jusqu'à 10 mg s'il n'y avait pas d'effets

secondaires. Les patients devaient avoir au moins 75 ans ou bien au moins 65 ans et au moins un des facteurs de risque suivants : diabète, dysfonction rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), antécédent d'infarctus du myocarde avant l'infarctus index, antécédent de revascularisation coronaire ou antécédent d'AVC. L'âge moyen des patients inclus a été de 76 ans.

Le critère de jugement principal était l'ensemble des décès cardiovasculaires, infarctus du myocarde de type 1 non fatals, AVC ischémiques non fatals et revascularisations en urgence. Au total, 2 499 patients ont été randomisés et ont été suivis pendant une médiane de 36 mois. L'événement primaire est survenu chez 118 des 1 237 patients (9,5 %) du groupe polypilule et chez 156 des 1 229 patients (12,7 %) du groupe soins habituels (HR : 0,76 ; IC 95 % : 0,60-0,96 ;  $p = 0,02$ ) (fig. 1). L'adhésion au traitement a été meilleure dans le groupe polypilule que dans le groupe soins habituels. Le taux d'événements secondaires a été similaire dans les deux groupes.

### Un essai comparant le régime méditerranéen et le régime pauvre en graisses en prévention secondaire

Le régime méditerranéen et le régime pauvre en graisses sont efficaces en prévention primaire des maladies cardiovasculaires. Les investigateurs de l'essai CORDIOPREV ont comparé ces deux régimes dans un essai de prévention secondaire de la maladie cardiovasculaire [6]. CORDIOPREV était un essai randomisé monocentrique à Cordoba en Espagne. Les patients avaient une coronaropathie. La durée du suivi a été de 7 ans. Les participants savaient quel régime ils suivaient, les investigateurs, les médecins et les membres du comité d'adjudication ne le savaient pas. Les deux régimes sont présentés dans le **tableau I**. Des diététiciens réalisaient les interventions diététiques. Le critère de jugement primaire était un critère composite d'événements cardiovasculaires majeurs : infarctus du myocarde, revascularisations, AVC ischémiques, artériopathies périphériques et décès de cause cardiovasculaire. 1 002 patients ont été inclus entre 2009 et 2012. L'âge

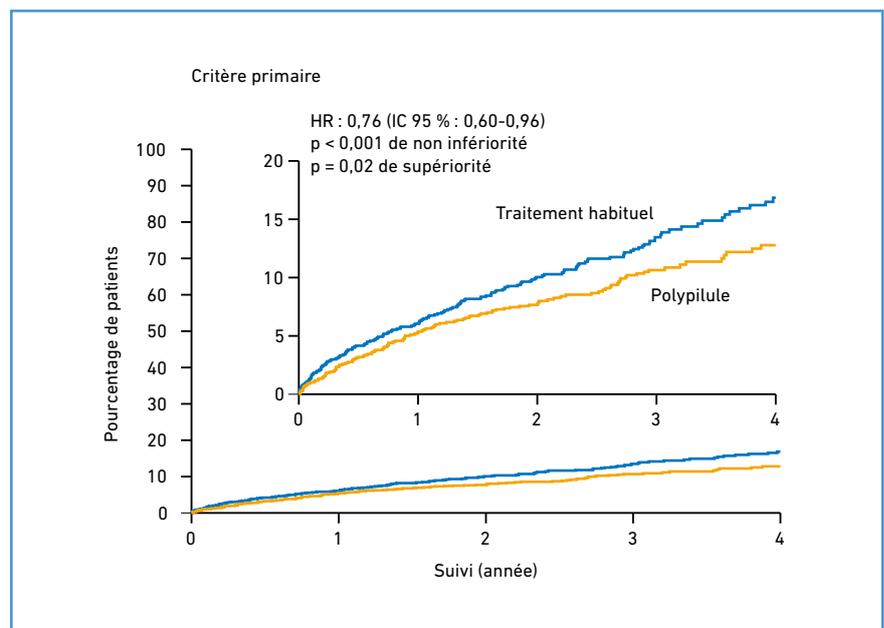


Fig. 1 : Événements primaires dans l'essai SECURE.

	Groupe régime méditerranéen	Groupe régime pauvre en graisses
<b>Huiles (incluant les huiles utilisées pour cuisiner, les sauces et les repas consommés à l'extérieur)</b>	60 ml (40 à 60 g) ou plus d'huile d'olive vierge extra/j.	Moins de 30 ml (20 à 30 g) d'huile végétale (tournesol ou olive standard)/j.
<b>Fruits</b>	3 portions ou plus de fruits frais et jus de fruit naturel/j.	3 portions ou plus de fruits frais, congelés, en boîte ou séchés/j.
<b>Légumes</b>	2 portions ou plus/j (et au moins une portion crue)	2 portions ou plus/j (frais, congelés, en boîte, sans graisses, sauce ou sel ajoutés)
<b>Céréales et pommes de terre</b>	6 portions de céréales entières/j (complètes de préférence)	6 à 11 portions de céréales (de préférence complètes) et de pommes de terre/j.
<b>Légumineuses</b>	3 portions ou plus par semaine	6 ou 11 portions/j.
<b>Produits laitiers</b>	2 portions/j.	2 ou 3 portions de produits laitiers allégés ou demi-écrémés /j.
<b>Noix</b>	3 portions ou plus de noix nature ou grillées/semaine	Consommation occasionnelle (1 portion ou moins) nature ou grillées/semaine
<b>Poissons et fruits de mer</b>	3 portions ou plus de poissons gras/semaine	Poissons maigres. Limiter les poissons gras ou les fruits de mer frits à l'huile à 1 portion/semaine
<b>Viandes blanches</b>	Poulet, dinde, lapin plutôt que viande rouge. Enlever la peau et la graisse visible	Volaille sans peau et morceaux maigres
<b>Viandes rouges ou transformées</b>	Moins d'1 portion/semaine	1 portion/semaine ou moins
<b>Œufs</b>	2 à 4 portions/semaine	2 jaunes d'œufs ou moins/semaine
<b>Produits de boulangerie industrielle, pâtisseries et bonbons</b>	1 portion/semaine ou moins	1 portion/semaine ou moins
<b>Beurre et margarine</b>	Non autorisés	1 portion/semaine ou moins
<b>Vins</b>	Consommation optionnelle et seulement si consommateurs habitués (1 verre/j pour les femmes, 2 verres/j pour les hommes)	Non autorisés
<b>Boissons gazeuses ou sucrées</b>	Moins d'1 boisson/j.	Moins d'1 boisson/j.
<b>Techniques culinaires</b>	Préparer un sofrito (sauce maison faite d'ail, oignon, herbes aromatiques, tomates, mijotés à l'huile d'olive) 2 fois ou plus/semaine	Utiliser des méthodes de cuisson pauvres en graisse : rôti, griller, cuire au four, pocher

Tableau I : Recommandations diététiques dans l'essai CORDIOPREV.

moyen était de 59 ans, 82 % des patients étaient des hommes. Le critère de jugement primaire est survenu chez 87 des 502 patients suivant le régime méditerranéen et chez 111 des 500 patients suivant le régime pauvre en graisses, soit des taux d'événements pour 1 000 patients-années de 28,1 (27,9-28,3) dans le groupe régime méditerranéen et de 37,7 (37,5-37,9) dans le groupe pauvre en graisses ( $p = 0,039$ ) (fig. 2). Donc, en prévention secondaire, le régime méditerranéen a été supérieur au régime pauvre en graisses.

Curieusement, ces résultats n'ont suscité presque aucun commentaire...

### Une méta-analyse des effets des statines sur les symptômes musculaires

Le traitement par statine est efficace pour la prévention cardiovasculaire et est largement prescrit, mais il expose "fréquemment" à des myalgies ou à une faiblesse musculaire.

La *Cholesterol treatment trialists collaboration* a publié une méta-analyse sur données individuelles des essais randomisés en double insu de grande taille des effets des statines sur les symptômes musculaires [7]. Les essais ont été inclus dans cette méta-analyse si au moins 1 000 patients ont été inclus dans l'essai, si la durée du suivi était d'au moins 2 ans, si l'essai était en double aveugle d'une statine vs placebo ou d'une statine à plus forte dose vs une statine à plus faible dose. Au total, ont été inclus 19 essais d'une

## L'année cardiologique

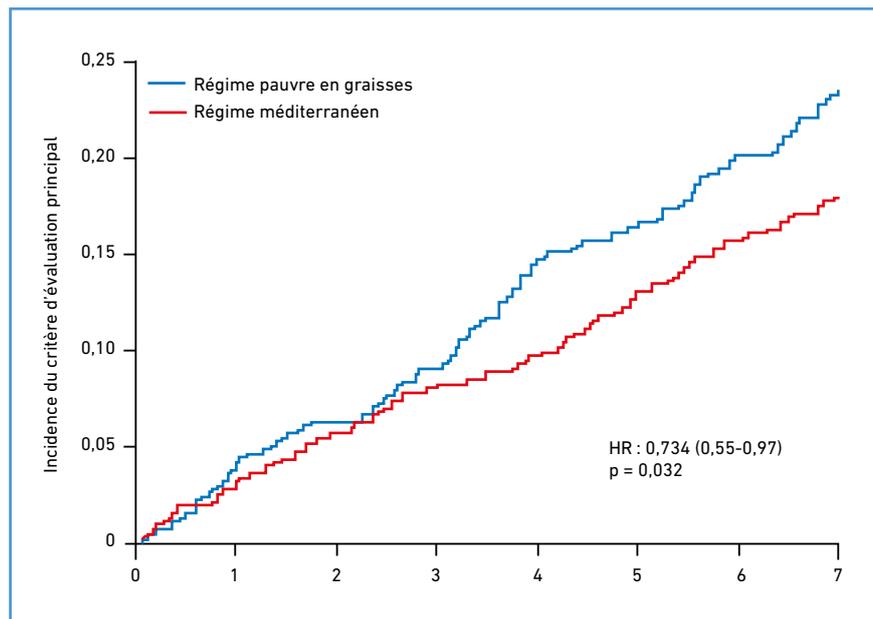


Fig. 2 : Événements cardiovasculaires majeurs dans l'essai CORDIOPREV.

statine vs placebo (123 940 patients) et 4 d'une dose plus forte vs une dose plus faible (30 724 patients).

Pour les 19 essais vs placebo, l'âge moyen était de  $63 \pm 8$  ans, 28 % des patients étaient des femmes, 48 % des patients avaient des antécédents de maladie vasculaire, 18 % un diabète. La durée médiane du suivi a été de 4,3 ans. 27,1 % des patients prenant une statine et 26,6 % des patients prenant un placebo ont rapporté des myalgies ou une faiblesse musculaire (rapport de taux : 1,03 ; IC 95 % : 1,01-1,06). Pendant l'année 1, le traitement par statine a produit une augmentation relative des myalgies et faiblesses musculaires de 7 %, ce qui correspond à un excès absolu de 11 événements pour 1 000 patients-années, ce qui indique que seulement 1 sur 15 de ces rapports par les patients de symptômes musculaires attribués au traitement par statine était effectivement dû à la statine. Après la première année, il n'y avait pas d'excès significatif de rapports de symptômes musculaires.

Les doses plus fortes (40-80 mg d'atorvastatine ou 20-40 mg de rosuvastatine 1 fois par jour) ont entraîné un rapport de

taux plus élevé que les doses plus faibles par rapport au placebo (1,08 [1,04-1,13] vs 1,03 [1,00-1,05]).

En conclusion, le traitement par statine entraîne un petit excès de douleurs musculaires, surtout légères. Plus de 90 % des rapports de symptômes musculaires par les patients recevant une statine n'était pas dus à la statine.

### Une méta-analyse sur le score calcique

Le score calcique coronaire est utilisé pour aider à évaluer le statut et le risque cardiovasculaires des patients. Cependant, en prévention primaire, son intérêt au-delà des facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels est incertain.

Les investigateurs de cette méta-analyse ont cherché toutes les études de cohorte en prévention primaire qui utilisaient un calculateur de risque de maladies cardiovasculaires recommandé par les textes de recommandation nationaux (score de risque de Framingham, QRISK, NZ PREDICT, NORRISK, SCORE) et éva-

luaient le gain apporté par le score calcique coronaire pour apprécier le risque de futur événement cardiovasculaire [8].

Six études ont été identifiées, trois aux États-Unis, une aux Pays-Bas, une en Allemagne et une en Corée du Sud. La statistique C pour les modèles de risque de maladie cardiovasculaire sans le score calcique coronaire allait de 0,693 à 0,800. Le gain de la statistique C en ajoutant le score calcique coronaire était de 0,036. Parmi les patients classés à bas risque par le score de risque et reclassés à risque intermédiaire ou élevé en ajoutant le score calcique coronaire, 85 à 96 % n'ont pas eu d'événement cardiovasculaire durant le suivi, qui a duré de 5 à 10 ans.

La conclusion des auteurs est que l'ajout du score calcique coronaire au score de risque traditionnel n'apporte pas de bénéfice clinique.

### Une étude post-essai après l'essai HPS3/TIMI55-REVEAL

Les résultats de l'essai HPS3/TIMI55 – REVEAL (*Randomized evaluation of the effects of anacetrapib through lipid modification*) ont été publiés en 2017 [9]. REVEAL est un essai de l'anacétrapib, un inhibiteur de la protéine de transfert de l'ester de cholestérol (CETP). Rappelons qu'il y avait une augmentation du risque de maladie cardiovasculaire et de décès dans le groupe torcétrapib dans l'essai ILLUMINATE [10] et que l'effet du dalcétrapib dans l'essai dal-OUTCOMES [11] et de l'évacétrapib dans l'essai ACCELERATE [12] était neutre. REVEAL est un essai randomisé en double insu contre placebo qui a inclus 30 449 adultes qui avaient une maladie vasculaire athéroscléreuse, qui prenaient de l'atorvastatine à forte dose et qui avaient une cholestérolémie des LDL moyenne à 0,61 g/L (1,58 mmol/L), une cholestérolémie non-HDL à 0,92 g/L (2,38 mmol/L) et une cholestérolémie des HDL moyenne à 0,40 g/L (1,03 mmol/L). Les patients recevaient soit 100 mg d'anacétrapib une

fois par jour, soit un placebo. Le critère de jugement principal était un premier événement coronaire majeur, combinaison des décès coronaire, infarctus du myocarde et revascularisations coronaires. Après un suivi médian de 4,1 ans, le critère de jugement principal est survenu chez 10,8 % des patients prenant de l'anacétrapib et chez 11,8 % des patients prenant un placebo, soit un rapport de taux à 0,91 (IC 95 % : 0,85-0,97 ;  $p = 0,004$ ). Au mitan de l'essai, la cholestérolémie des HDL moyenne était plus haute de 0,43 g/L (1,12 mmol/L) dans le groupe anacétrapib que dans le groupe placebo, une différence relative de 104 %, et la cholestérolémie des non-HDL moyenne était plus basse de 0,17 g/L (0,44 mmol/L), une différence relative de -18 %.

L'article de 2022 rapporte les résultats au-delà de la période de suivi prévue [13]. 26 129 survivants ont participé à l'étude post-essai, sans connaître leur traitement original. Il y a eu une réduction proportionnelle de l'incidence des événements coronaires majeurs dans le groupe anacétrapib pendant la période d'étude (médiane : 4,1 ans). Pendant le suivi prolongé (médiane : 2,2 ans), il y a eu une réduction supplémentaire de 20 % (10-29 % ;  $p < 0,001$ ). Globalement, il y a eu une réduction proportionnelle des événements coronaires majeurs de 12 % (7-17 % ;  $p < 0,001$ ) pendant le suivi total d'une durée médiane de 6,3 ans, ce qui correspond à une réduction absolue de 1,8 % (1,0-2,6 %).

### Des études d'extension (FOURIER-OLE) après l'essai FOURIER

Après la fin de l'essai FOURIER, les patients ont pu prendre de l'évolocumab dans des études d'extension en ouvert (FOURIER-OLE) aux États-Unis et en Europe [14].

Les résultats de l'essai FOURIER ont été publiés en 2017 [15, 16]. Cet essai a inclus 27 564 patients qui avaient une

maladie vasculaire athéroscléreuse et une cholestérolémie des LDL d'au moins 0,7 g/L (1,8 mmol/L) et qui prenaient une statine. Les patients ont reçu soit de l'évolocumab, une proprotéine convertase subtilisine-kexine de type 9 (PCSK9), 140 mg toutes les 2 semaines ou 420 mg chaque mois, soit un placebo, par voie sous-cutanée. Le critère de jugement principal était un critère combiné associant les décès cardiovasculaires, les infarctus du myocarde, les AVC, les hospitalisations pour angor instable et les revascularisations coronaires. La durée médiane du suivi a été de 2,2 ans. À 48 semaines, la réduction de la cholestérolémie des LDL avec l'évolocumab, par rapport au placebo, a été de 59 %, d'une valeur médiane de base à 0,92 g/L (2,4 mmol/L) à 0,30 g/L (0,78 mmol/L) ( $p < 0,001$ ). Par rapport au placebo, l'évolocumab a significativement réduit le taux du critère de jugement principal : 9,8 % vs 11,3 % (HR : 0,85 ; 0,79-0,92 ;  $p < 0,001$ ). Les réactions aux sites d'injection ont été plus fréquentes dans le groupe évolocumab : 2,1 % vs 1,6 %. Quatre semaines après l'inclusion dans l'essai, la cholestérolémie des LDL était  $< 0,5$  mmol/L chez 10 % des patients, entre 0,5 et 1,3 mmol/L chez 31 % des patients, entre 1,3 et 1,8 mmol/L

chez 13 % des patients, entre 1,8 et 2,6 mmol/L chez 29 % et  $\geq 2,6$  mmol/L chez 17 % des patients. Comme le montre la **figure 3**, la relation entre la cholestérolémie des LDL et le taux d'événements primaires et secondaires était continue et très significative.

Les données des deux études de FOURIER-OLE (6 635 patients) ont été regroupées. La durée médiane de suivi a été de 5 ans, au maximum 8,4 ans. Pendant le suivi dans FOURIER-OLE, les patients originellement randomisés dans le groupe évolocumab dans l'essai parent ont eu un risque de 15 % inférieur de décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde, AVC, hospitalisation pour angor instable ou revascularisation coronaire (HR : 0,85 ; 0,75-0,96 ;  $p = 0,008$ ), un risque de 20 % inférieur de décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral (HR : 0,80 ; 0,68-0,93 ;  $p = 0,003$ ), un risque de 23 % inférieur de décès cardiovasculaire (HR : 0,77 ; 0,60-0,99 ;  $p = 0,04$ ).

En conclusion, l'abaissement de la cholestérolémie des LDL à long terme (jusqu'à plus de 8 ans) avec l'évolocumab était associé avec la persistance de taux bas d'événements.

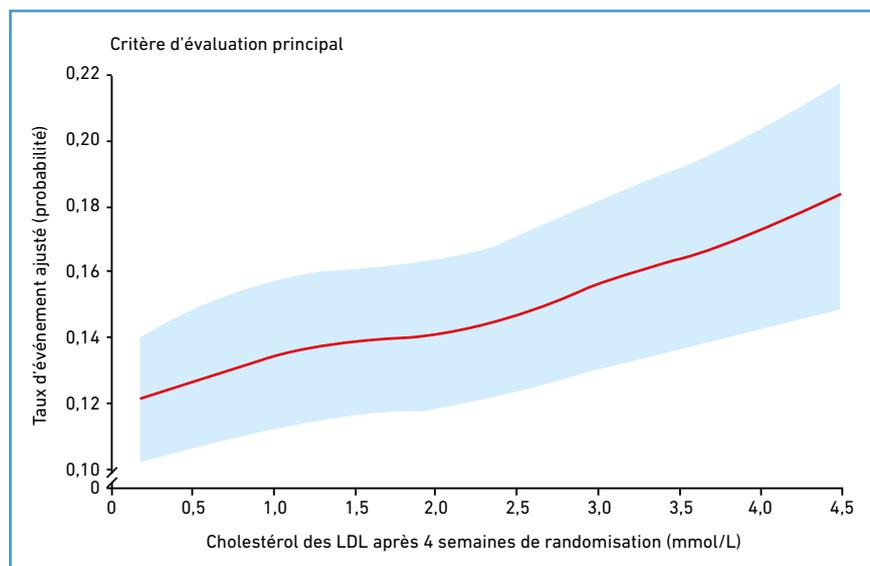


Fig. 3 : Relation entre la cholestérolémie des LDL et le taux d'événements dans l'essai FOURIER.

## L'année cardiologique

### BIBLIOGRAPHIE

1. US Preventive Services Task Force... Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, 2022;328:746-753.
2. LINDHOLT JS, SØGAARD R, RASMUSSEN LM *et al.* Five-Year Outcomes of the Danish Cardiovascular Screening (DANCAVAS) Trial. *N Engl J Med*, 2022;387:1385-1394.
3. BERGMARK BA, MARSTON NA, BRAMSON CR *et al.* Effect of Vupanorsen on Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Statin-Treated Patients With Elevated Cholesterol: TRANSLATE-TIMI 70. *Circulation*, 2022;145:1377-1386.
4. WALD NJ, LAW MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*, 2003;326:1419.
5. CASTELLANO JM, POCOCK SJ, BHATT DL *et al.* Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention. *N Engl J Med*, 2022;387:967-977.
6. DELGADO-LISTA J, ALCALA-DIAZ JF, TORRES-PEÑA JD *et al.* Long-term secondary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet and a low-fat diet (CORDIOPREV): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2022;399:1876-1885.
7. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials. *Lancet*, 2022;400:832-845.
8. BELL KJL, WHITE S, HASSAN O *et al.* Evaluation of the Incremental Value of a Coronary Artery Calcium Score Beyond Traditional Cardiovascular Risk Assessment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*, 2022;182:634-642.
9. HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *N Engl J Med*, 2017;377:1217-1227.
10. BARTER PJ, CAULFIELD M, ERIKSSON M *et al.* Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*, 2007;357:2109-2122.
11. SCHWARTZ GG, OLSSON AG, ABT M *et al.* Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 2012;367:2089-2099.
12. LINCOFF AM, NICHOLLS LJ, RIESMEYER JS *et al.* Evacetrapib and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Vascular Disease. *N Engl J Med*, 2017;376:1933-1942.
13. HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group. Long-term safety and efficacy of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *Eur Heart J*, 2022;43:1416-1424.
14. O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD *et al.* Long-Term Evolocumab in Patients with Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation*, 2022;146:1109-1119.
15. SABATINE MS, GIUGLIANO RP, KETCH AC *et al.* Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 2017;376:1713-1722.
16. GIUGLIANO RP, PEDERSEN TR, PARK JG *et al.* Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab : a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*, 2017;390:1962-1971.

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

## L'année cardiologique

# Quoi de neuf en échographie cardiaque ?

### Recommandations ESC de cardio-oncologie [1]

Ces recommandations très détaillées de l'ESC en cardio-oncologie ont pour but d'aider les professionnels de santé à prendre en charge les patients oncologiques avant, pendant et après leur traitement anticancéreux. Elles détaillent les définitions, le diagnostic, le traitement et la prévention de la toxicité cardiovasculaire liée aux traitements anticancéreux et la prise en charge des complications cardiaques.

L'échographie cardiaque et les biomarqueurs cardiaques ont un rôle central dans la prise en charge de ces patients et ces examens s'intègrent dans une prise

en charge globale qui permet de renforcer le dialogue avec les oncologues.

La définition de la cardiotoxicité secondaire aux traitements anticancéreux repose sur la présence ou non de symptômes et le degré de sévérité de dysfonction systolique du ventricule gauche (**tableau I**).

La stratification du risque de cardiotoxicité avant de débiter un traitement anticancéreux potentiellement cardiotoxique est recommandée chez tous les patients avec un cancer (classe I).

L'utilisation du score de risque HFA-ICOS doit être considérée pour stratifier le risque de toxicité cardiovasculaire chez les patients avec un cancer qui

Symptomatique	
Très sévère	Insuffisance cardiaque nécessitant un support inotrope, une assistance circulatoire ou considération d'une transplantation
Sévère	Hospitalisation pour insuffisance cardiaque
Modérée	Nécessité d'une intensification du traitement diurétique et traitement de l'IC chez un patient ambulatoire
Minime	Symptômes modérés d'IC, sans nécessité d'intensification du traitement de l'IC
Asymptomatique	
Sévère	Diminution récente de la FEVG < 40 %
Modérée	Diminution récente de la FEVG avec une baisse $\geq 10$ points d'unité de la FEVG pour une FEVG entre 40 et 49 % OU réduction récente de la FEVG < 10% avec FEVG comprise entre 40 et 49% ET une diminution relative du GLS > 15% OU élévation récente des biomarqueurs cardiaques
Minime	FEVG $\geq 50$ % ET une diminution relative du GLS de 15 % par apporté à la valeur initiale ET/OU une élévation récente des biomarqueurs cardiaques
Troponine > 99 <sup>e</sup> percentile, BNP $\geq 35$ pg/mL, NTproBNP $\geq 125$ pg/mL	

**Tableau I :** Toxicité cardiovasculaire liée à un traitement anticancéreux.



**C. MEULEMAN**  
Service de Cardiologie  
Clinique Rhône Durance, AVIGNON.

doivent recevoir un traitement anticancéreux cardiotoxique (classe IIa). Le score de risque HFA-ICOS (**tableau II**) repose sur la présence de facteurs de risque cardiovasculaires, les antécédents cardiovasculaires, les antécédents oncologiques et les antécédents de traitement oncologique. L'ESC propose dans son application un calculateur de risque intégré permettant d'évaluer rapidement le risque de cardiotoxicité.

Il est recommandé chez les patients à faible risque de cardiotoxicité de commencer la chimiothérapie sans délai (classe I). L'évaluation cardiologique est recommandée chez les patients à haut risque et très haut risque avant de commencer la chimiothérapie (classe I).

Pour les patients devant recevoir un traitement potentiellement cardiotoxique, le bilan cardiologique avant la chimiothérapie devra comprendre un examen clinique, un ECG (classe I), un dosage de biomarqueurs troponine et peptides natriurétiques (classe I) et une échographie cardiaque transthoracique (classe I).

L'échographie cardiaque transthoracique (ETT) est recommandée en première ligne pour l'évaluation de la

## L'année cardiologique

Facteurs de risque	Niveau de risque
Insuffisance cardiaque ou cardiomyopathie	Très Haut risque
Valvulopathie sévère	Haut risque
Infarctus du myocarde ou angioplastie coronaire ou pontage	Haut risque
Angor stable	Haut risque
FEVG < 50 %	Haut risque
FEVG 50-54 %	Risque moyen
Elévation de la troponine avant traitement	Risque moyen
Elévation du BNP ou NT pro BNP avant traitement	Risque moyen
Âge ≥ 80 ans	Haut risque
Âge 65-79 ans	Risque moyen
Hypertension artérielle	Risque moyen
Insuffisance rénale chronique	Risque moyen
Diabète	Risque moyen
Exposition préalable aux anthracyclines	Haut risque
Radiothérapie hémitorax gauche ou médiastin	Risque moyen
Tabagisme actif ou ATCD de tabagisme	Risque moyen
BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	Risque moyen

Faible risque: 0-1 FDR; Risque intermédiaire 2-4 FDR; Haut risque: ≥ 5 FDR ou 1 Haut FDR; Très haut risque: 1 très haut FDRCV.

Tableau II : Stratification du risque de cardiotoxicité sous traitement par anthracyclines, score HFA-ICOS.

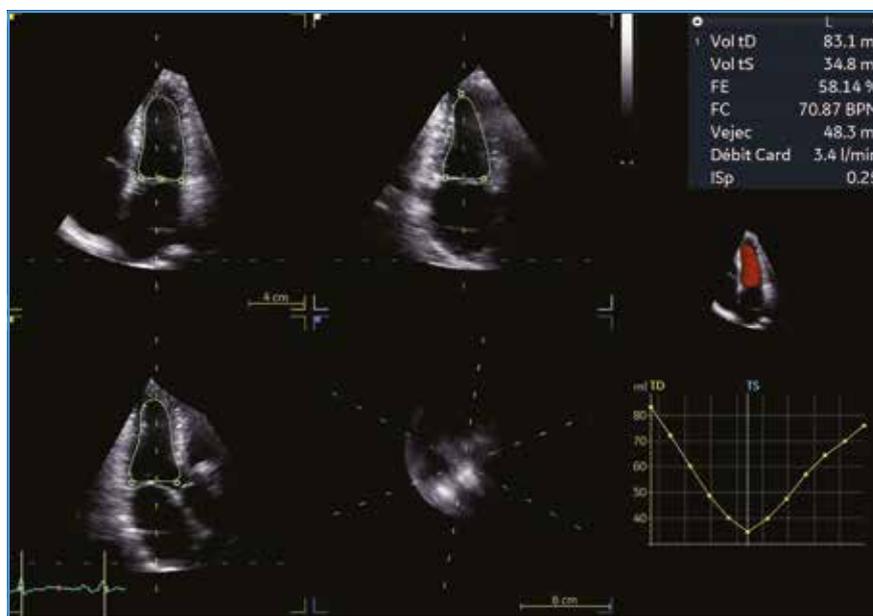


Fig. 1 : FEVG 3D.

fonction cardiaque chez les patients avec un cancer (classe I). L'échocardiographie 3D est recommandée comme méthode de référence pour mesurer la FEVG (classe I) (fig. 1). La mesure du strain global longitudinal (GLS) est recommandée chez tous les patients avec un cancer ayant une échographie cardiaque quand elle est réalisable (classe I).

L'IRM doit être considérée pour l'évaluation de la fonction cardiaque quand l'échographie cardiaque est non disponible ou en cas de mauvaise échogénicité (classe IIa). La scintigraphie myocardique doit être considérée quand l'échographie cardiaque est non diagnostique et l'IRM non disponible.

Il est important de garder toujours la même technique de mesure au cours du suivi.

Au terme de cette évaluation, on pourra distinguer trois populations de patients : une population à bas risque, une population à risque intermédiaire et une population à haut ou très haut risque.

### Suivi des patients sous anthracyclines (fig. 2)

>>> Une échographie cardiaque est recommandée chez tous les patients avec un cancer avant une chimiothérapie par anthracyclines (niveau classe IB).

>>> Chez les patients à haut et très haut risque, une ETT est recommandée toutes les deux cures, puis dans les trois mois (classe IC) et douze mois après la fin du traitement (classe IB). Un dosage des peptides natriurétiques et troponine est recommandé avant la chimiothérapie (classe IB), avant chaque cure, puis à trois et douze mois après la fin du traitement (classe IB).

>>> Chez les patients à risque intermédiaire, une ETT devra être réalisée avant la chimiothérapie (classe IB) puis dans les douze mois après la fin du traitement (classe IB). Une ETT addi-

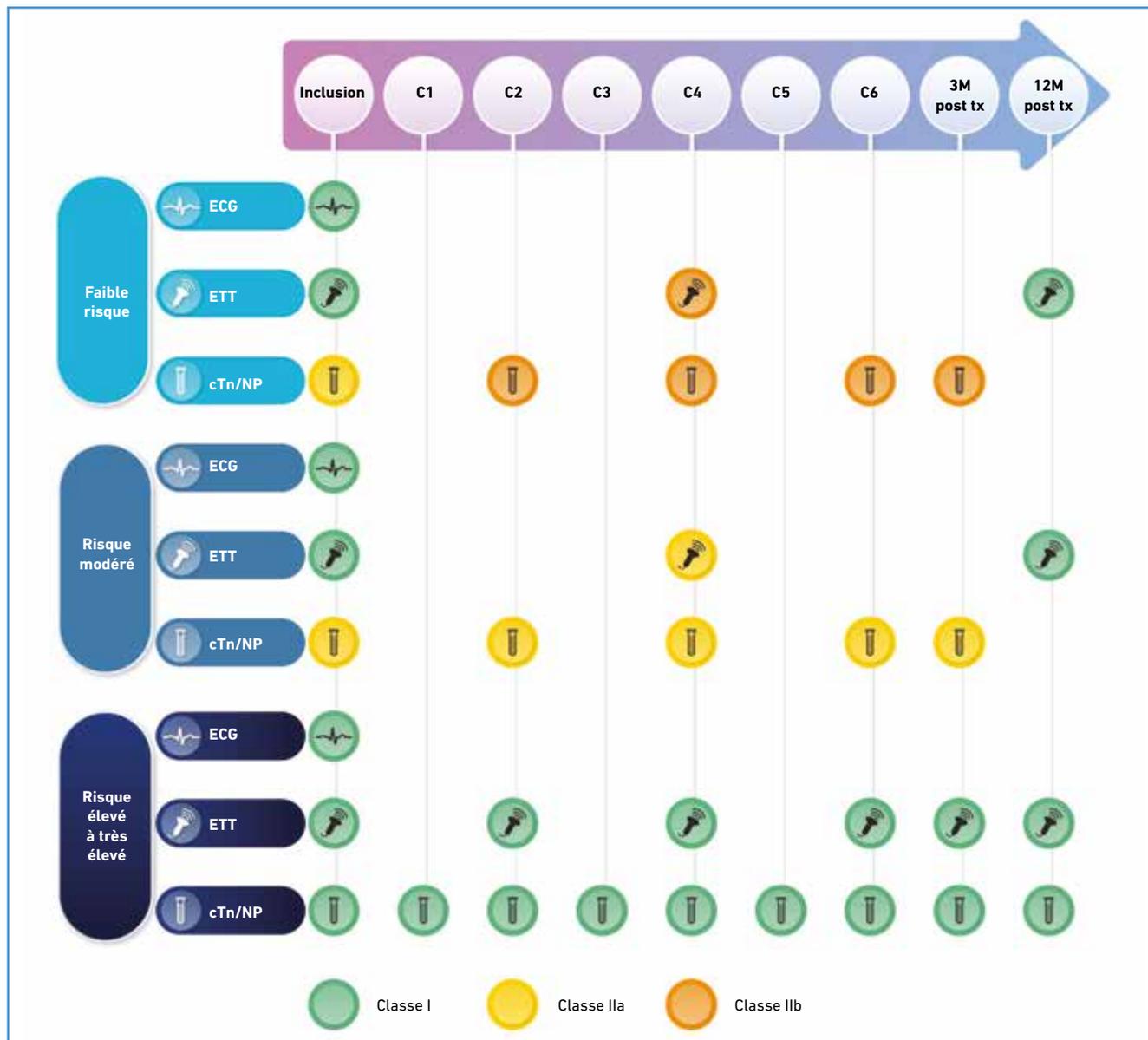


Fig. 2: Protocole de surveillance sous traitement par anthracyclines selon le niveau de risque.

tionnelle doit être considérée après 250 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicine ou équivalent (classe IIa). Un dosage des peptides natriurétiques et troponine doit être considéré avant la chimiothérapie par anthracyclines (classe IIa), toutes les deux cures et trois mois après la fin du traitement chez les patients à risque intermédiaire et faible risque recevant une dose cumulée ≥ 250 g/m<sup>2</sup> de doxorubicine ou équivalent.

>>> Chez les patients à faible risque, une ETT devra être réalisée dans les douze mois après la fin du traitement (classe I). Une ETT additionnelle peut être considérée chez les patients à faible risque après une dose cumulée ≥ 250 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicine ou équivalent (classe IIb). Un dosage des peptides natriurétiques et troponine doit être considéré avant la chimiothérapie par anthracyclines (classe IIa), et peut être considéré

(classe IIb) toutes les deux cures et trois mois après la fin du traitement chez les patients à faible risque.

**Surveillance d'un traitement par anti-HER2 (fig. 3)**

Les recommandations préconisent une échographie cardiaque avant traitement (classe I), tous les trois mois et dans les

# L'année cardiologique

douze mois après la fin du traitement (classe I).

Chez les patients HER2+ avec métastases, l'ETT est recommandée tous les trois mois durant la première année, si le patient reste asymptomatique sans toxicité cardiovasculaire, la surveillance peut être réduite à tous les 6 mois lors du traitement futur (classe I). Le dosage des biomarqueurs est recommandé avant le traitement (classe I) puis tous les deux ou trois cycles puis après trois et douze mois chez les patients à haut et très haut risque (classe IIa) et peut être considéré chez les patients à bas risque ou risque modéré (classe IIb).

## Surveillance sous immunothérapie (fig. 4)

Le diagnostic de myocardite sous immunothérapie repose sur la présence de symptômes, une nouvelle élévation de troponine et de nouvelles anomalies ECG (troubles de la conduction AV ou intraventriculaire, bradycardie, arythmies).

Une ETT et une IRM cardiaque (critères de Lake Louise modifiés) sont recommandés. Le syndrome coronarien aigu, une embolie pulmonaire ou une myocardite d'origine virale doivent être exclus.

Un ECG et le dosage des marqueurs cardiaques sont recommandés chez tous

les patients avant une immunothérapie (classe I). Une échographie cardiaque est recommandée chez tous les patients à haut risque (classe I).

Un ECG et des mesures de troponine doivent être réalisés avant les doses 2, 3 et 4 et en l'absence d'anomalie toutes les trois doses jusqu'à la fin du traitement (classe IIa).

## Suivi au long cours après une chimiothérapie

Chez les patients à haut et très haut risque asymptomatique, indication à la réalisation d'une échographie cardiaque



Fig. 3 : Protocole de surveillance sous traitement par anti-HER2 selon le niveau de risque.

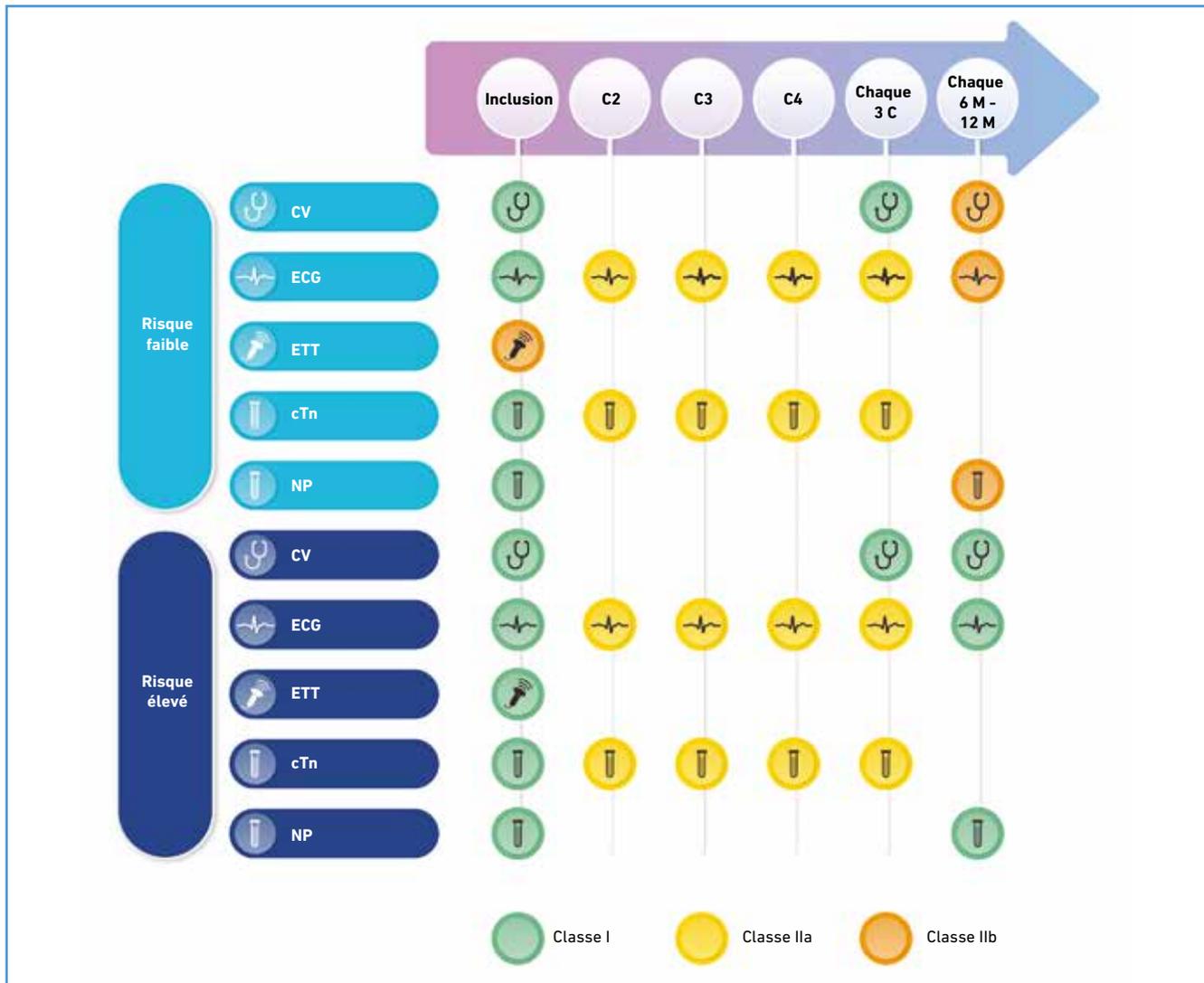


Fig. 4 : Protocole de surveillance sous immunothérapie selon le niveau de risque.

à un, trois et cinq ans de la fin du traitement, puis tous les cinq ans (classe IIa).

Une échographie cardiaque doit être réalisée chez les patients asymptomatiques à haut risque cinq ans après une radiothérapie puis tous les cinq ans (classe IIa).

Une échographie cardiaque peut être considérée tous les cinq ans chez les patients asymptomatiques à risque intermédiaire (classe IIb).

La prise en charge thérapeutique de la cardiotoxicité est aussi détaillée dans ces

recommandations. En cas d'apparition de cardiotoxicité, un traitement médicamenteux adapté doit être mis en place et la balance bénéfiques/risques de la poursuite de la chimiothérapie doit être discutée par une équipe multidisciplinaire.

### Nouvelle classification des bicuspidies aortiques et aortopathies [2]

Ce consensus international est destiné à être utilisé universellement par les cliniciens (pédiatriques et adultes), échogra-

phistes, cardiologues interventionnels, chirurgiens cardiovasculaires, généticiens et chercheurs.

La bicuspidie aortique congénitale est une valvulo-aortopathie caractérisée par une hétérogénéité de ses expressions phénotypiques aortiques et valvulaires, de ses maladies associées, de ses complications et pronostic.

L'ETT est la modalité d'imagerie de première ligne. Elle permet de faire le diagnostic de bicuspidie aortique, du phénotype valvulaire, d'évaluer la

# L'année cardiologique

fonction valvulaire, de mesurer l'aorte thoracique, d'exclure une coarctation aortique ou d'autres atteintes congénitales associées et d'évaluer les complications (endocardite ou dissection aortique).

Ce consensus d'experts internationaux catégorise trois sous-groupes de valvulo-aortopathie :

- un sous-groupe de valvulo-aortopathie complexe dans lequel les troubles associés ou concomitants peuvent être de pronostic plus défavorable que la valvulo-aortopathie (syndrome de Turner, syndrome de Loeys-Dietz, complexe de Shone, coarctation sévère) avec une dysfonction valvulaire et/ou aortopathie précoce souvent diagnostiquée dans l'enfance, l'adolescence ou chez le jeune adulte. Cette présentation requiert souvent un traitement chirurgical et une surveillance rapprochée ;

- un sous-groupe de valvulo-aortopathie typique, le groupe le plus fréquent avec une dysfonction de la bicuspidie et/ou une dilatation aortique d'aggravation progressive sans trouble majeur associé, le plus souvent diagnostiqué chez le jeune adulte et l'adulte et qui requiert une surveillance à long terme et néces-

site habituellement un traitement chirurgical/invasif ;

- un sous-groupe de bicuspidie aortique non diagnostiquée ou non compliquée est un état silencieux avec une valvulo-aortopathie qui ne se manifeste pas cliniquement mais peut se révéler à l'autopsie ou accidentellement par imagerie.

Les patients avec une présentation complexe et ceux avec une présentation typique sont à risque de développer une endocardite ou une dissection aortique, cependant la dissection aortique est extrêmement rare chez les jeunes enfants avec bicuspidie et rare chez les adultes sans dilatation aortique.

Une différence importante entre la valvulo-aortopathie typique et complexe est l'espérance de vie globale à long terme préservée, similaire à celle de la population générale appariée selon l'âge et le sexe dans la valvulo-aortopathie typique, mais diminuée dans la valvulo-aortopathie complexe.

Cette nouvelle classification internationale pour la bicuspidie aortique congénitale reconnaît trois types de valves bicuspidies (**tableau III** et **fig. 5**) :

- **la forme fusionnée** (90-95 %), deux des trois sigmoïdes apparaissant fusionnées ou jointes dans trois sinus aortiques distincts, résultant en deux sigmoïdes fonctionnelles (une fusionnée ou jointe et l'autre non fusionnée) qui sont habituellement de taille et de forme différentes, avec un angle réalisé par la commissure non fusionnée de degrés variables. Il y a trois phénotypes (comme dans le type 1 de la classification de Sievers [3], la fusion gauche/droite (70-80 %), la fusion droite/non coronaire (20-30 %) et la fusion gauche/non coronaire (3-6 %) ;

- **la forme à deux sinus** (5-7 %), contrairement à la forme fusionnée, l'apparence de la bicuspidie deux sinus ne suggère pas que deux des trois cusps ont fusionné mais que 2 sigmoïdes, à peu près égales en taille et en forme -chaque cusp occupant 180° de la circonférence annulaire-, ont été formées dans seulement deux sinus aortiques, résultant en une valve à deux sinus/deux cusps sans raphé et avec un angle commissural de 180°. Il existe un phénotype latérolatéral et antéropostérieur ;

- **la bicuspidie aortique à fusion partielle** (forme frustre) a récemment été reconnue ; sa prévalence est inconnue.

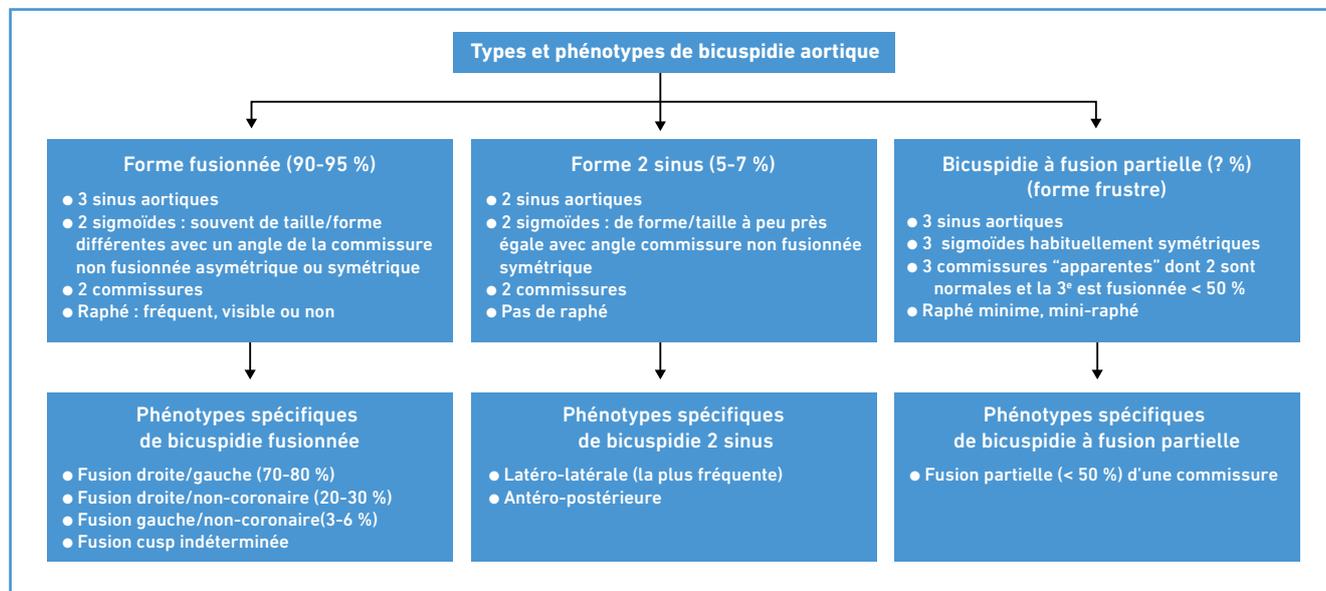


Tableau III : Types et phénotypes de bicuspidies aortiques.

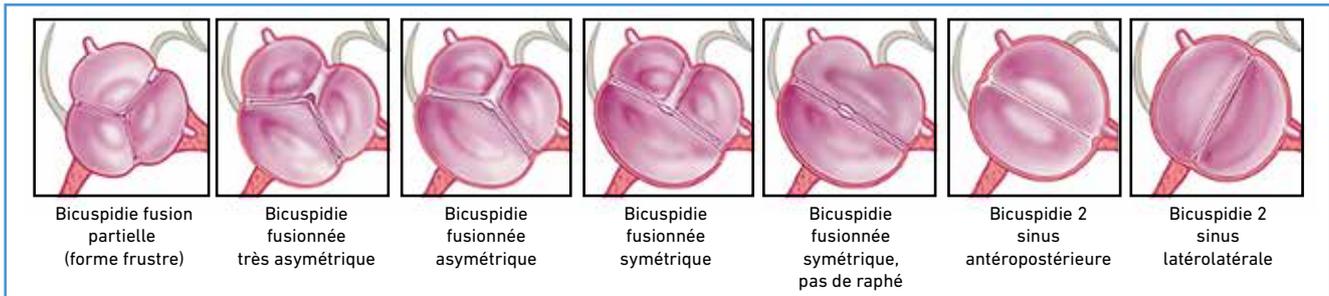


Fig. 5 : Spectre anatomique des bicuspides aortiques.

L'apparence de la bicuspidie à fusion partielle est celle d'une valve aortique tricuspide typique à trois cusps avec une ouverture systolique triangulaire et des angles commissuraux de 120°. Mais une fusion inférieure à 50 % a été décrite à la base d'une commissure, formant un "mini-raphé" lors d'inspection chirurgicale ou en imagerie haute résolution. Il est important de reconnaître et d'étudier plus avant cette bicuspidie à fusion partielle, qui a été décrite principalement au bloc opératoire chez des patients opérés d'une dilatation de l'aorte. Cette forme fruste se traduit par une altération du flux aortique expliquant peut-être en partie la forte apparente prévalence de la dilatation de l'aorte chez ces patients.

Enfin, ce consensus d'experts propose aussi une classification de la dilatation aortique (fig. 6). Le phénotype le plus courant (environ 70 %) est la dilatation préférentielle de l'aorte tubulaire ascendante. La dilatation de la racine aortique (segment 0) est observée chez environ 20 % des patients atteints de valve aortique bicuspidie avec aortopathie. Enfin, le phénotype étendu montre une dilatation homogène de toute l'aorte ascendante.

### L'imagerie multimodalité dans la cardiomyopathie hypertrophique : update des recommandations de l'ASE

La cardiomyopathie hypertrophique (CMH) est définie par la présence d'une hypertrophie ventriculaire gauche

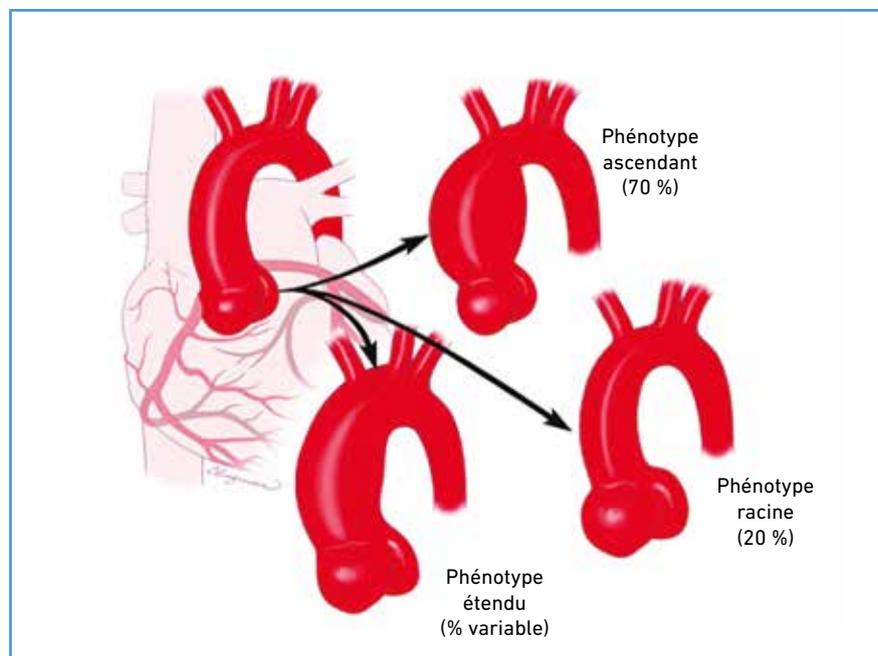


Fig. 6 : Phénotypes de dilatation aortique.

(HVG) en l'absence d'autres causes cardiaques, systémiques, syndromiques ou métaboliques.

L'échocardiographie et l'IRM ont amélioré la différenciation entre la CMH et les autres causes d'HVG. Une épaisseur télédiastolique  $\geq 15$  mm en l'absence d'autres causes d'hypertrophie dans un ventricule gauche non dilaté définit la CMH. Une épaisseur télédiastolique  $\geq 13$  mm peut être diagnostique s'il y a des antécédents familiaux de CMH ou une mutation génétique connue causant la maladie. Le risque de mort subite est lié à l'importance de l'hypertrophie. Une HVG massive  $\geq 30$  mm qui survient chez

environ 10 % des personnes atteintes de CMH a été utilisée comme seuil pour l'implantation d'un DAI.

La quantification précise de l'importance, de la localisation et du type d'HVG est essentielle pour le diagnostic et la prise en charge des patients.

>>> L'échocardiographie est la modalité d'imagerie de première intention pour l'évaluation de la présence, l'importance et le type d'HVG, le produit de contraste doit être utilisé si nécessaire.

>>> L'IRM est indiquée chez les patients présentant des images échocardiogra-

## L'année cardiologique

phiques sous-optimales, et chez les patients présentant une hypertrophie limite du VG.

>>> Si l'IRM est contre-indiquée ou non réalisable, un scanner cardiaque est considéré.

>>> Quelle que soit la modalité d'imagerie utilisée, le compte rendu doit mentionner l'épaisseur maximale, le type et l'étendue de l'HVG.

La contribution de l'IRM est importante en raison de la haute résolution spatiale et de la caractérisation tissulaire. Néanmoins, il faut veiller à éviter des mesures erronées à partir de vues grand axe. La caractérisation tissulaire (rehaussement tardif au gadolinium, T1 et T2 mapping) joue un rôle important dans la CMH et peut aider à différencier l'HVG due à la CMH d'autres diagnostics comme le cœur d'athlète, l'hypertension artérielle, l'inflammation et infiltration.

Les différents diagnostics différentiels sont détaillés dans ces recommandations :

- le cœur d'athlète (épaisseur télédiastolique typiquement inférieure à 15 mm, dilatation homogène des quatre cavités, FEVG et FEVD normales, fonction diastolique normale);
- l'hypertension artérielle (HVG le plus souvent concentrique ou remodelage VG avec différents degrés de dysfonction diastolique, dépendant de la sévérité et de la durée de l'HTA);
- l'amylose cardiaque (hypertrophie concentrique, parfois prédominance septale, profil mitral restrictif, FEVG normale puis progressivement altérée au cours de la maladie, altération du strain longitudinal global épargnant l'apex (aspect en cocarde), dilatation bi atriale, épaississement valvulaire, minime épanchement péricardique). Remplissage VG restrictif;
- la maladie de Fabry (HVG concentrique, asymétrique et excentrique, troubles de la relaxation, FEVG normale, hypertrophie du ventricule droit, dilatation aortique).

### Points clés de ces recommandations

L'évaluation de la FEVG doit être effectuée chez tous les patients avec une CMH en ETT ( $\pm$  contraste si besoin), au moment du diagnostic et en cas d'apparition de nouveaux symptômes cliniques. La FEVG doit être évaluée en IRM ou scanner en cas d'ETT sous-optimale. L'évaluation du strain longitudinal global apporte des informations pronostiques importantes.

L'évaluation de la fonction diastolique dans la CMH repose sur une approche multiparamétrique : mesures de E et A sur le flux transmitral à l'anneau et à l'extrémité des feuillets valvulaires, mesure de e'en DTI à l'anneau septal et latéral, mesure de la vitesse maximale de l'insuffisance tricuspide en doppler continu, mesure du volume de l'oreillette gauche et recueil du flux des veines pulmonaires.

Un profil restrictif et une augmentation du rapport E/e' chez les patients avec une CMH sont associés à des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, une diminution de la tolérance à l'effort chez les enfants et les adultes, et un risque de mort subite.

L'obstruction intraVG survient chez 70 à 75 % des patients, au repos ou provoqué.

La plupart des patients avec CMH et obstruction intraVG ont des anomalies valvulaires mitrales et de l'appareil sous-valvulaire, un SAM. L'obstruction intraVG et le SAM ne sont pas spécifiques à la CMH et peuvent survenir dans d'autres conditions (réduction de la postcharge, de la précharge ou hypercontractilité VG).

Le doppler continu montre un pic méso/télésystolique, en forme de sabre, caractéristique du gradient intraVG dynamique. Le gradient intraVG peut être déterminé à l'aide de l'équation de Bernoulli modifiée :  $\text{gradient intraVG} = 4 \times (\text{vitesse})^2$ . L'obstruction intraVG

dynamique doit être différenciée de l'obstruction sous-jacente fixe (sténose valvulaire, valvulaire ou supra-valvulaire (pic plus précoce).

Le compte rendu échocardiographique (penser à noter la tension artérielle) doit décrire la présence du gradient intraVG et la sévérité de la fuite mitrale. Préciser l'anatomie de la valve mitrale, la présence d'un SAM, l'effet des manœuvres de provocation sur le gradient intraVG, et si des anomalies des muscles papillaires sont présentes.

Chez les patients symptomatiques, si un gradient instantané maximal  $> 50$  mmHg n'est pas obtenu, alors les manœuvres provocatrices doivent être poursuivies.

Chez la plupart des patients atteints de CMH obstructive, la régurgitation mitrale est liée à une obstruction dynamique, mais on peut aussi observer chez certains patients, un prolapsus de la valve mitrale ou *flail* expliquant l'insuffisance mitrale. L'ETO ou l'IRM peuvent être nécessaires pour une meilleure évaluation du mécanisme de la fuite mitrale chez certains patients.

L'imagerie a également un rôle dans la stratification du risque de mort subite. Une épaisseur de paroi maximale  $\geq 30$  mm, un anévrysme apical, FEVG  $\leq 50$  %, un rehaussement tardif  $\geq 15$  % en IRM, une obstruction intraVG et une dilatation de l'oreillette gauche sont des données d'imagerie associés à un risque plus élevé de mort subite.

### BIBLIOGRAPHIE

1. LYON AR, LOPEZ-FERNANDEZ T, COUCH LS *et al.* 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (estro) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2022;23: e333-e465.
2. MICHELENA HI, DELLA CORTE A, EVANGELISTA A. International consen-



## L'année cardiologique

# Quoi de neuf en imagerie cardiovasculaire ?



**T. PEZEL<sup>1</sup>, J. GAROT<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Service de Cardiologie, CHU Lariboisière, PARIS  
<sup>2</sup>Institut Cardiovasculaire Paris Sud, MASSY.

Cette année encore la place de l'IRM et du scanner cardiaque gagne du terrain dans notre pratique quotidienne. L'imagerie cardiovasculaire multimodale constitue aujourd'hui le fer de lance des dernières innovations en cardiologie.

À l'heure où l'accès à la cardiologie pour les internes connaît une réforme en profondeur avec la création de trois spécialités (incluant l'imagerie d'expertise, la cardiologie interventionnelle et la rythmologie), l'imagerie apparaît comme la plus attractive pour les jeunes. En effet, un sondage récent réalisé par le Collège des cardiologues en formation (CCF, le groupe des jeunes de la Société française de cardiologie), auprès des internes choisissant leur poste de docteur junior, a montré que la spécialité imagerie d'expertise était de loin la plus demandée.

L'objectif de cet article est de présenter les nouveautés du domaine en insistant sur les innovations actuelles et futures pour notre pratique.

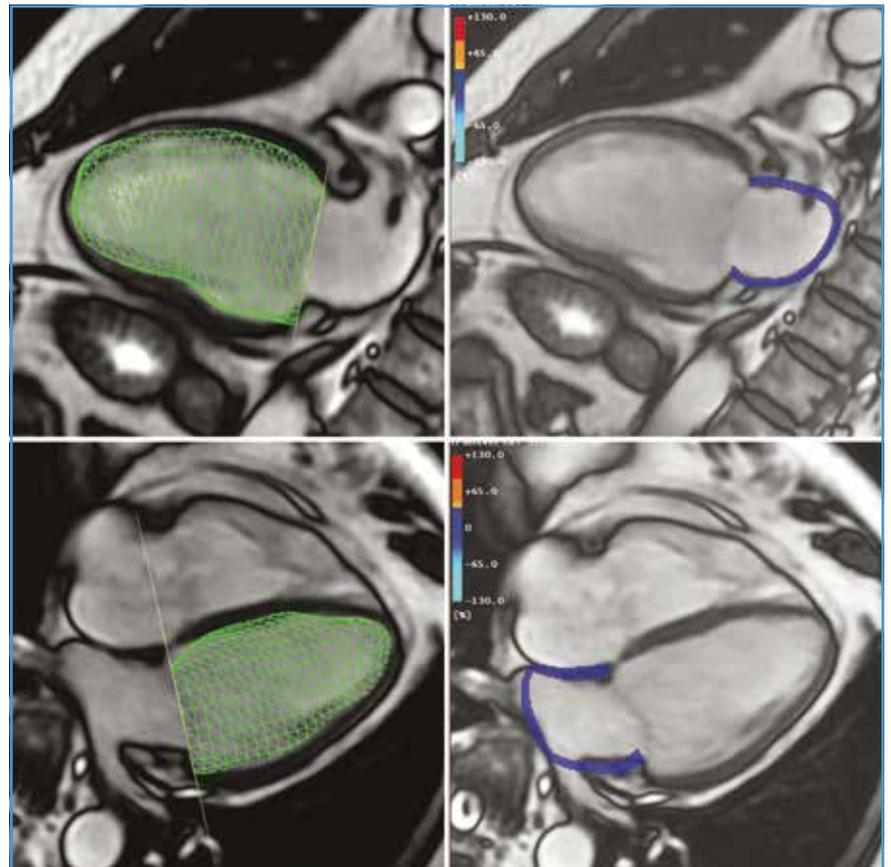
### IRM CARDIAQUE

#### 1. Confirmation de l'intérêt de l'évaluation du couplage auriculoventriculaire gauche

Alors que la valeur pronostique de multiples paramètres fonctionnels évaluant séparément le ventricule gauche (volumes VG, FEVG, *strain* du VG...) et l'oreillette gauche (volumes de l'oreillette gauche, *strain* de l'OG...) est aujourd'hui bien démontrée, plusieurs équipes ont publié très récem-

ment des données en faveur de l'intérêt d'évaluer simultanément le VG et l'OG. L'aventure du couplage auriculoventriculaire gauche a débuté au sein du Johns Hopkins hospital à Baltimore, avec la création d'un premier index de couplage auriculoventriculaire gauche évalué en IRM cardiaque : le *left atrio-ventricular coupling index* (LACI), que l'on peut définir comme suit : volume télédiastolique de l'oreillette gauche divisé par

le volume télédiastolique du ventricule gauche" (**fig. 1**) [1].



**Fig. 1 :** Nouvel index de couplage auriculoventriculaire gauche (LACI), supérieur à tous les paramètres VG et OG pour prédire la survenue de fibrillation auriculaire (d'après Pezel et al. *Radiology*, 2022 [2]).

Une étude publiée dans *Radiology* cette année a montré que la valeur pronostique du LACI évaluée sur une cohorte d'individus indemnes de maladie CV (MESA study) était supérieure à n'importe quel autre paramètre évaluant le VG ou l'OG séparément pour la prédiction de la survenue de fibrillation auriculaire [2]. Plus récemment, l'équipe du Professeur Jeroen Bax (Leyden) a également montré la supériorité du LACI par rapport aux autres paramètres VG ou OG pour prédire la survenue de fibrillation auriculaire dans une cohorte de patients atteints de cardiomyopathie hypertrophique [3]. Enfin, l'équipe allemande du Professeur Andreas Schuster (Göttingen) a présenté à l'ESC des résultats très intéressants rapportant, là encore, une valeur pronostique indépendante du LACI pour prédire la survenue d'évènements CV majeurs (MACE) dans une cohorte de patients post-infarctus du myocarde.

Tous ces résultats d'études, réalisées à partir de cohortes de patients complètement différentes et dans de multiples pays, soulignent un intérêt clinique majeur à l'évaluation du couplage auriculoventriculaire chez nos patients. Ainsi, plus qu'un énième index d'images cardiaques, le LACI est un véritable signal plaçant pour l'évaluation simultanée du couplage auriculoventriculaire gauche dans notre pratique quotidienne.

Index défini par le rapport du "volume télédiastolique de l'oreillette gauche divisé par le volume télédiastolique du ventricule gauche" permettant de détecter simultanément des anomalies du VG et de l'OG.

**2. Machine learning pour la création d'outils de stratification pronostiques puissants, à partir de données d'IRM cardiaque**

L'IA révolutionne la façon d'analyser et de traiter l'ensemble des mesures réalisées. En effet, une fois que l'IRM cardiaque est réalisée avec ses dizaines de paramètres mesurés et ses diagnostics

posés, comment ces différentes entités doivent-elles être agencées entre elles, pour offrir la meilleure stratification du risque CV de nos patients? Le *machine learning* supervisé est une façon efficace d'adresser cette question, de plus en plus présente dans les études cette année, avec des performances supérieures aux études utilisant des modèles traditionnels. Ainsi, nous allons voir à travers cette partie, les grands principes de cette analyse de données issues de l'imagerie CV.

**>>> Deux étapes clés du concept de machine learning score**

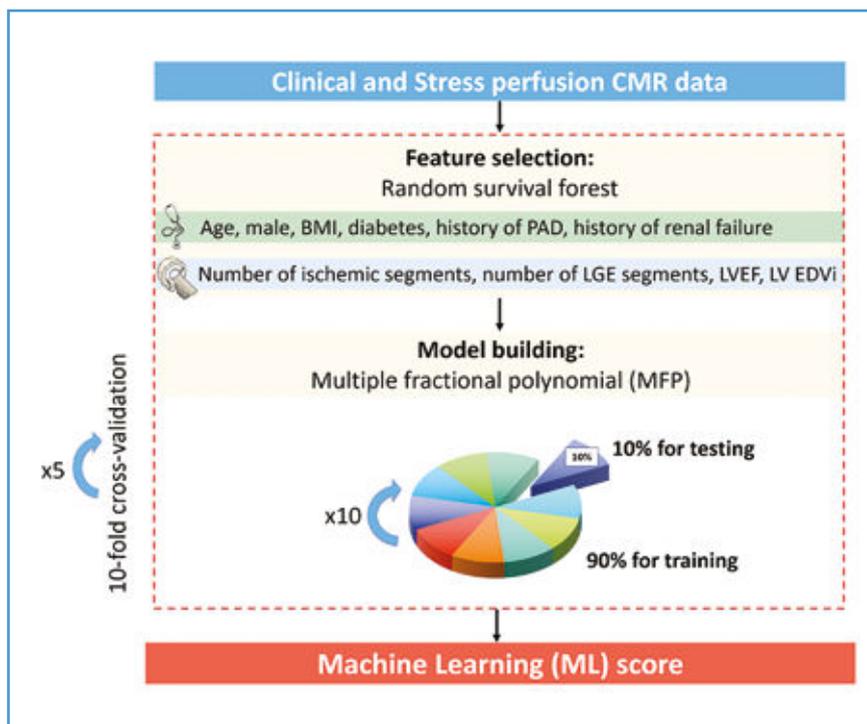
La création d'un outil de stratification du risque CV utilisant des algorithmes de *machine learning* passe par deux étapes importantes (*fig. 2*):

- identification des variables d'intérêt (*feature selection*): l'IA sélectionne les variables les plus intéressantes pour stratifier le risque CV du patient.
- construction du modèle avec création d'un score (*model building*): création par

l'IA d'une formule mathématique plus ou moins complexe proposant l'association des variables d'intérêt sélectionnées la plus efficace pour prédire la survenue d'évènements.

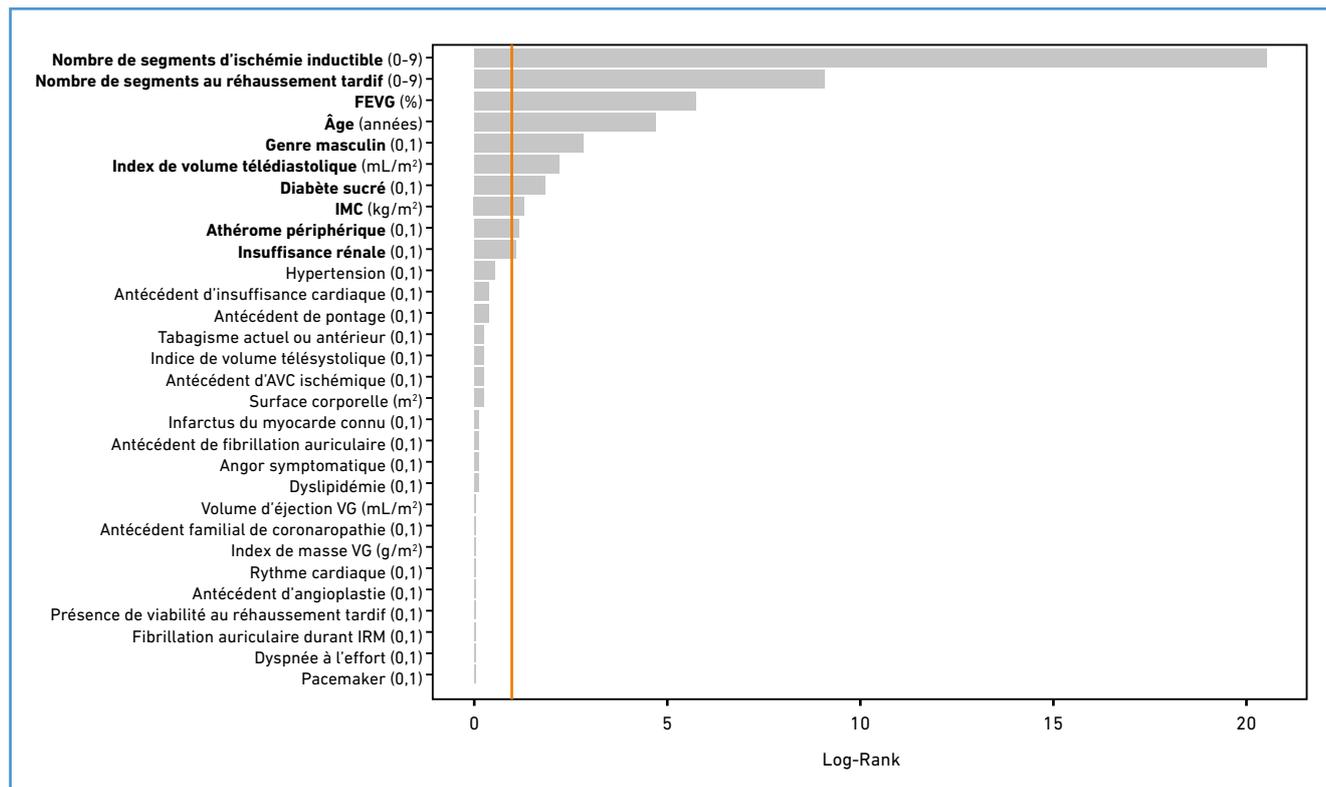
**>>> Étape 1 : identifier les paramètres d'intérêt**

La première étape importante lorsque l'on cherche à proposer une stratification efficace du risque CV du patient, consiste à identifier les variables nécessaires et pertinentes à cette stratification. Il existe ainsi différents algorithmes de *machine learning* dont le plus classique est le *random survival forest*, permettant d'identifier les variables d'intérêt au sein d'une longue liste de paramètres cliniques, biologiques et échocardiographiques (une centaine de paramètres fréquemment analysés) (*fig. 3*). Cette étape d'identification des variables d'intérêt pour la construction d'un outil de stratification pronostique puissant est absolument cruciale.



**Fig. 2 :** Exemple de la création d'un score de *machine learning* incluant des paramètres cliniques, biologiques et d'IRM cardiaque de stress (d'après Pezel T et al. *JACC CV imaging*, 2022 [4]).

## L'année cardiologique



**Fig. 3:** Exemple de la sélection des variables d'intérêt en fonction d'un algorithme d'IA, appelé *random survival forest*. Identification des dix paramètres les plus importants pour prédire le risque de mortalité des patients parmi une liste de plusieurs dizaines variables cliniques, biologiques et d'imagerie (d'après Pezel T et al. *JACC CV imaging*, 2022 [4]).

### >>> Étape 2: construction d'un modèle de stratification pronostique puissant

Une fois que les premiers algorithmes de *machine learning* nous ont permis d'identifier les variables les plus pertinentes pour prédire le risque de survenue d'événements CV chez nos patients, nous allons devoir trouver une façon efficace de les agencer entre elles au sein d'un score. En effet, certains paramètres devront être exprimés au carré, ou au cube ou encore utiliser l'inverse de la racine carrée de la variable... On utilise alors d'autres algorithmes de *machine learning* pour créer cette formule mathématique, comme par exemple la multiple fractional polynomial (MFP). L'objectif de ces algorithmes est de produire une formule mathématique, parfois complexe, permettant de tirer le maximum d'informations pronostiques de chacune des variables préalablement identifiées

comme pertinentes. Vous obtenez alors un véritable score construit à partir du *machine learning*.

Il est intéressant de souligner le fait que de nombreuses études récentes montrent que l'ensemble de ces scores, construits à l'aide d'outils de *machine learning*, sont systématiquement plus performants pour la stratification pronostique des patients que les modèles traditionnels utilisés jusqu'alors (score de Framingham, score ESC, etc.).

### 3. Poursuite du développement de l'IRM cardiaque interventionnelle

Le principe de l'IRM interventionnelle est d'utiliser l'IRM cardiaque (initialement développée pour le guidage du cathétérisme cardiaque droit) pour guider certains gestes invasifs. Plusieurs équipes ont débuté des protocoles de recherche

clinique pour le guidage de l'ablation de flutter, de fibrillation auriculaire, ou de tachycardie ventriculaire [5].

Au-delà de l'intérêt pour le patient de supprimer le risque d'exposition aux rayons, le guidage par IRM cardiaque permet de visualiser et cibler précisément le substrat à ablater. Une fois que le geste est terminé, l'opérateur peut contrôler l'efficacité de son geste d'ablation grâce à l'excellente caractérisation du tissu myocardique. En effet, l'IRM cardiaque permet alors d'identifier précisément l'œdème et la nécrose myocardiques créés par l'ablation, offrant donc une "vérification tissulaire" du geste d'ablation [6]. Enfin, si l'opérateur n'est pas satisfait du résultat, il peut compléter la procédure d'ablation directement.

Les progrès de la technologie et la volonté des grandes équipes internatio-

nales travaillant sur le sujet permettront probablement dans un avenir proche de proposer cette technique plus largement afin d'améliorer encore l'efficacité de ces techniques de cardiologie interventionnelle de pointe.

#### 4. Valeur pronostique incrémentale de l'IRM de stress par rapport aux seules données du coroscanner

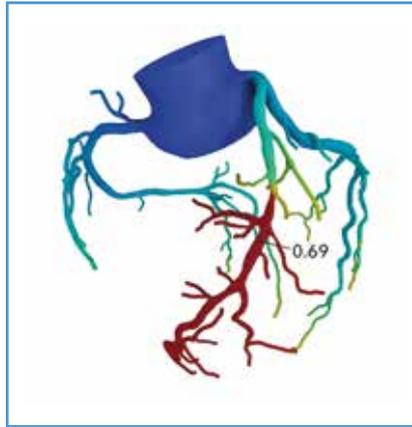
Dans une étude française récente évaluant 2 038 patients symptomatiques ayant  $\geq 1$  sténose  $\geq 50\%$  sur un scanner coronaire, la réalisation d'une IRM de stress a montré une valeur pronostique surajoutée (événements cliniques majeurs : mortalité cardiovasculaire ou infarctus du myocarde non fatal) par rapport aux seules données pronostiques établies du scanner, sur un suivi médian de 6,8 ans (13,8 % d'événements cliniques majeurs) [7]. Cette étude renforce la place de l'IRM de stress en clinique et consolide l'approche fonctionnelle mise en avant par les recommandations.

### ■ Scanner cardiaque

#### 1. FFR-CT

La FFR-CT (*fractional flow reserve derived from coronary CT angiography*) est une technique utilisant des algorithmes de traitement du signal, en lien avec la physique de la mécanique des fluides appliquée aux images du coroscanner afin d'analyser quantitativement le flux coronaire [8, 9]. En effet, le principe est d'obtenir une mesure proche de celle de la FFR traditionnelle mesurée de façon invasive (*fig. 4*).

Plusieurs études ont montré que la FFR-CT non invasive du scanner coronaire donne des résultats proches de la FFR traditionnelle communément utilisée en salle de cathétérisme [10]. Le but est de guider au mieux la revascularisation coronaire, en évitant d'être inutilement invasif, en adressant un patient en



**Fig. 4 :** Exemple de FFR-CT réalisé à partir d'un scanner traditionnel (courtoisie iconographie par HeartFlow®). Illustration d'une perfusion coronaire obtenue à partir d'un coroscanner standard. Ici une sténose hémodynamiquement significative de l'IVA moyenne avec FFR inférieure à 0,80.

coronarographie pour une lésion non responsable de ses symptômes.

Cependant, le coroscanner standard n'est pas à laisser de côté. En effet, très récemment l'étude multicentrique CRENDENCE a montré chez 612 patients que les données anatomiques du coroscanner et l'analyse de la plaque (*spotty calcification*, remodelage positif de la plaque, *napkin ring sign* et la présence de plaque à faible atténuation  $< 50$  UH) était supérieure à l'imagerie fonctionnelle comprenant l'analyse de la perfusion et FFR-CT pour le diagnostic de FFR  $< 0,80$  comme *gold-standard* [11].

Il est important de souligner que les nouvelles recommandations américaines AHA/ACC de novembre 2021 ont inclus la FFR-CT dans les examens à réaliser devant une douleur thoracique avec un niveau de recommandation IIa. Cependant, la grande limite de cette technique reste son coût très élevé, allant de 900 à 1500 \$ par examen.

Enfin, on pourrait imaginer coupler le coroscanner, le scanner de perfusion de stress et la FFR-CT dans un même examen. Cette double évaluation, à la fois morphologique et fonctionnelle au niveau de la coronaire, et fonctionnelle

au niveau de la perfusion du myocarde, pourrait permettre d'orienter au mieux les patients les plus complexes, comme les patients pluritonculaires ou pontés.

#### 2. Le scanner à comptage photonique

Le monde du scanner cardiaque connaît incontestablement une révolution technologique sans précédent : l'arrivée des scanners à comptage photonique.

Ces scanners en cours de développement sur très peu de centres français (Lyon, Monaco, Lille...) constituent une véritable prouesse technologique en termes de résolution spatiale et temporelle avec un coût allant de 2 à 2,5 millions d'€ par machine. L'objectif de cette partie est de présenter les grands principes de ce scanner du futur pour notre pratique.

La technologie utilisée par les scanners à comptage photonique est complètement différente des scanners actuels, dès l'acquisition des images [12,13]. Les détecteurs classiquement utilisés sur les scanners traditionnels sont des détecteurs à scintillation solide qui réalisent l'acquisition des images en deux étapes, comprenant :

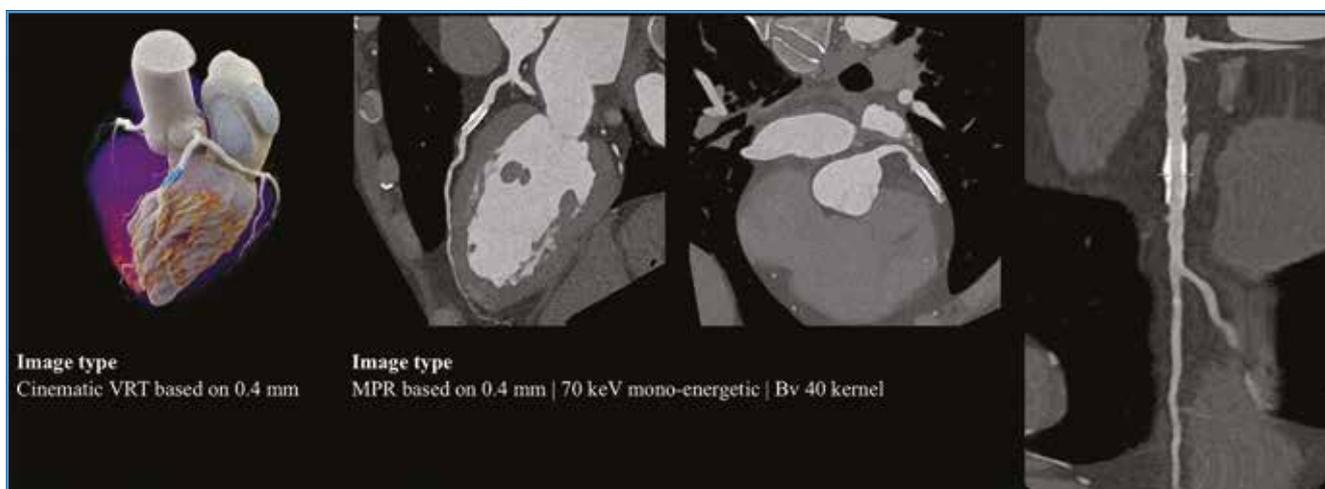
- l'absorption des rayons X convertis en lumière visible dans le cristal de scintillation ;
- la conversion de la lumière obtenue en signal électrique par une photodiode fixée à l'arrière de chaque cellule de détection.

Dans le cadre des scanners à comptage photonique, les détecteurs à scintillation solide sont remplacés par des détecteurs à comptage photonique capables de transformer directement les photons de rayons X en signaux électriques (*fig. 5*) [12]. Ainsi, ces nouveaux détecteurs permettent de repousser les limites des détecteurs de scanners actuels en fournissant des données tomographiques à très haute résolution spatiale (environ cinq fois meilleure qu'avec un scanner classique), sans bruit électronique, caractérisées par un rapport

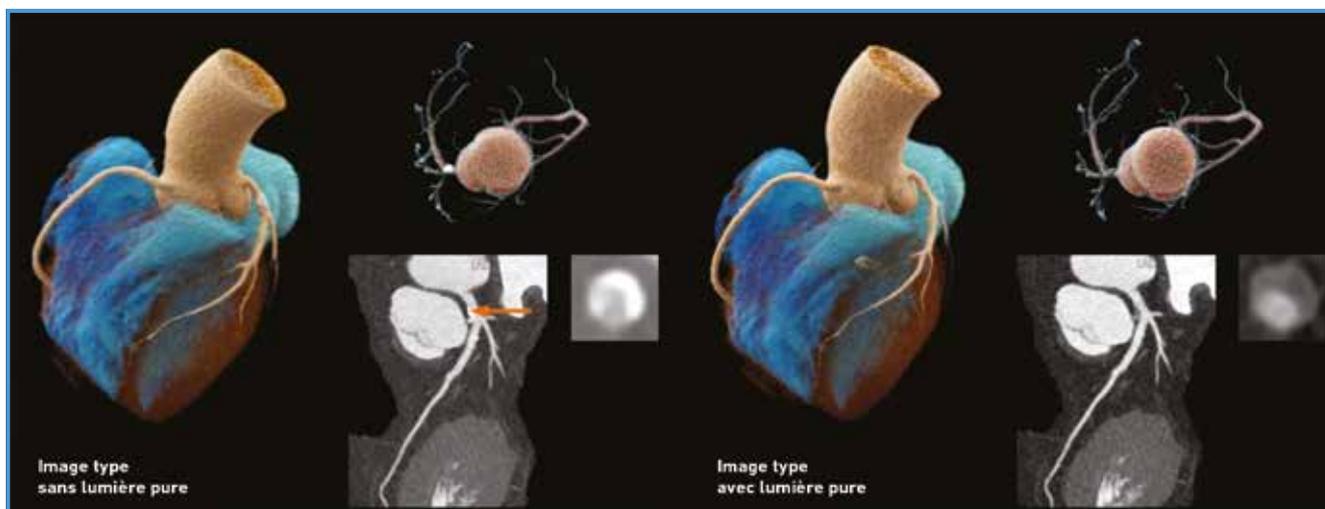
## L'année cardiologique



**Fig. 5 :** Principe du scanner à comptage photonique [12]. Différences entre le détecteur classique à scintillation solide et le nouveau détecteur à comptage photonique (Courtoisie iconographie par Siemens Healthineers).



**Fig. 6 :** Optimisation de l'analyse intrastent coronaire grâce à l'amélioration de la résolution spatiale du scanner à comptage photonique (Courtoisie iconographie par Siemens Healthineers). Cas clinique d'un patient de 77 ans coronarien connu, pris en charge il y a trois ans pour un SCA ST+ antérieur et revascularisé sur l'IVA proximale. Depuis dix jours, le patient récidive une douleur d'angor atypique. Un coroscanner est réalisé avec un scanner à comptage photonique NAEOTOM Alpha® (Siemens Healthineers). La très grande résolution spatiale de l'examen permet de visualiser un espace intrastent sans reténose intrastent avec un stent parfaitement perméable.



**Fig. 7 :** Principe de l'algorithme de soustraction des calcifications coronaires sur scanner à comptage photonique (Courtoisie iconographie par Siemens Healthineers). Cas clinique d'un patient de 52 ans diabétique avec une sténose calcifiée du tronc commun (TC) réalisé avec un scanner à comptage photonique NAEOTOM Alpha® (Siemens Healthineers). On visualise sur l'image de gauche (native) la présence d'une sténose coronaire calcifiée au niveau du TC. Puis, sur l'image de droite on applique un algorithme de soustraction des calcifications coronaires (Pure Lumen, Siemens Healthineers) qui supprime complètement l'image des calcifications. Cela permet de diminuer l'impact des artéfacts au contact des calcifications et donc améliorer l'interprétation de ce coroscanner.

contraste sur bruit amélioré, ainsi qu'une dose de rayonnement plus faible. En effet, avec une qualité d'image meilleure et une résolution spatiale largement supérieure, ces nouveaux scanners permettent une réduction de dose estimée à 30 % [12-14].

Pour la réalisation du coroscaner, l'augmentation de la résolution spatiale est absolument cruciale pour améliorer encore la performance diagnostique au niveau de la coronaire [15]. En effet, plusieurs avantages sont mis en avant avec ces nouveaux scanners :

- amélioration de l'analyse intrastent chez un patient déjà porteur d'un stent coronaire pour évaluer la resténose intrastent (**fig. 6**);
- possibilité d'utiliser des algorithmes de soustraction des calcifications coronaires (**fig. 7**);
- analyse possible des plus petites artères coronaires et des branches de coronaires (septales, diagonales, marginales...);
- amélioration de l'identification des plaques vulnérables avec une meilleure visualisation de la plaque coronaire et de sa composition.

## ■ Conclusion

Le monde de l'imagerie cardiovasculaire multimodale est encore et toujours en plein bouleversement par une pluie d'innovations technologiques. En effet, IRM et scanner cardiaques deviennent des outils indispensables au quotidien pour la prise en charge de nos patients.

Alors que l'accès à l'IRM cardiaque reste encore trop limité à l'échelle nationale,

les données d'Evidence based medicine sur l'impact de ces examens pour nos patients augmentent un peu plus chaque année.

## BIBLIOGRAPHIE

1. PEZEL T, VENKATESH BA, DE VASCONCELLOS HD *et al.* Left Atrioventricular Coupling Index as a Prognostic Marker of Cardiovascular Events: The MESA Study. *Hypertension*, 2021;78:661-671.
2. PEZEL T, AMBALE-VENKATESH B, QUINAGLIA T *et al.* Change in Left Atrioventricular Coupling Index to Predict Incident Atrial Fibrillation: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Radiology*, 2022;303:317-326.
3. MEUCCI MC, FORTUNI F, GALLOO X *et al.* Left atrioventricular coupling index in hypertrophic cardiomyopathy and risk of new-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol*, 2022;363:87-93.
4. PEZEL T, SANGUINETI F, GAROT P *et al.* Machine-Learning Score Using Stress CMR for Death Prediction in Patients With Suspected or Known CAD. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2022; 878:341-342.
5. KNIGHT DS, KOTECHEA T, MARTINEZ-NAHARRO A *et al.* Cardiovascular magnetic resonance-guided right heart catheterization in a conventional CMR environment - predictors of procedure success and duration in pulmonary artery hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2019;21:57.
6. ROGERS T, LEDERMAN RJ. Interventional CMR: Clinical applications and future directions. *Curr Cardiol Rep*, 2015; 17:31.
7. PEZEL T, HOVASSE T, LEFEVRE T *et al.* Prognostic Value of Stress CMR in Symptomatic Patients With Coronary Stenosis on CCTA. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2022;15:1408-1422.
8. SCHMERMUND A, ECKERT J, SCHMIDT M *et al.* Coronary computed tomography angiography: a method coming of age. *Clin Res Cardiol*, 2018;107:40-48.
9. CHINNAIYAN KM, SAFIAN RD, GALLAGHER ML *et al.* Clinical Use of CT-Derived Fractional Flow Reserve in the Emergency Department. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020;13:452-461.
10. DRIESSEN RS, DANAD I, STUIJFZAND WJ *et al.* Comparison of Coronary Computed Tomography Angiography, Fractional Flow Reserve, and Perfusion Imaging for Ischemia Diagnosis. *J Am Coll Cardiol*, 2019;73:161-173.
11. STUIJFZAND WJ, ROSENDAEL AR VAN, LIN FY *et al.* Stress Myocardial Perfusion Imaging vs Coronary Computed Tomographic Angiography for Diagnosis of Invasive Vessel-Specific Coronary Physiology: Predictive Modeling Results From the Computed Tomographic Evaluation of Atherosclerotic Determinants of Myocardial Ischemia (CREDENCE) Trial. *JAMA Cardiol*, 2020; 5:1338-1348.
12. KWAN AC, POURMORTEZA A, STUTMAN D *et al.* Next-Generation Hardware Advances in CT: Cardiac Applications. *Radiology*, 2021;298:3-17.
13. DANAD I, FAYAD ZA, WILLEMINK MJ *et al.* New Applications of Cardiac Computed Tomography: Dual-Energy, Spectral, and Molecular CT Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2015;8:710-723.
14. RAJENDRAN K, PETERSILKA M, HENNING A *et al.* First Clinical Photon-counting Detector CT System: Technical Evaluation. *Radiology*, 2022;303:130-138.
15. SANDFORT V, PERSSON M, POURMORTEZA A *et al.* Spectral photon-counting CT in cardiovascular imaging. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2021;15:218-225.

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

# Le portail de Performances Médicales

| [www.performances-medicales.com](http://www.performances-medicales.com) |

The screenshot displays the website's interface. At the top, the logo for 'performances médicales' is on the left, and navigation links for 'QUI SOMMES-NOUS', 'NOS REVUES', 'NOS ÉDITIONS SPÉCIALES', and 'NOS CONGRÈS' are on the right. The main banner features a medical professional's hands and the headline 'Revue de presse : Pronostic de l'angor sans lésion coronaire obstructive' by F. Diévert. Below this is a red bar with the text 'RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES | REVUE DE PRESSE'. The central area contains a grid of eight journal covers, each with a title, issue number, and a 'réalités' logo. The journals are: 1. Cardiac (n° 383), 2. Pediatrics (n° 247), 3. Ophthalmology (n° 260), 4. Plastic Surgery (n° 41), 5. Gynecology-Obstetrics (n° 207), 6. Dermatology-Venereology (n° 300), 7. Dermatology-Esthetics (n° 282), 8. Ophthalmology (n° 290). Each journal cover includes a 'L'ANNÉE' (The Year) theme and a 'QUOI DE NEUF EN 2020?' (What's New in 2020?) question. Below each cover are buttons for 'ACCÉDER AU SITE' and 'S'ABONNER À LA VERSION PAPIER'. At the bottom, the 'NOS CONGRÈS' (Our Conferences) section features three logos: JIFRO (Interactive Days of Ophthalmology Training), JIRD (Interactive Days of Therapeutic Realities in Dermatology-Venereology), and JIRP (Interactive Days of Pediatric Realities). Each conference logo has an 'EN SAVOIR PLUS' (Learn More) button.

| Un accès à tous nos sites de spécialités à partir d'une seule et même inscription. |



# PRÉVENTION CARDIOVASCULAIRE SECONDAIRE

## Indications chez l'adulte <sup>(1)</sup> :

- Prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, des accidents ischémiques transitoires et des accidents vasculaires cérébraux
- Prévention de la morbidité cardiovasculaire chez les patients atteints d'angor stable
- Prévention de la morbidité cardiovasculaire chez les patients ayant des antécédents d'angor instable, en dehors de la phase aiguë
- Prévention de l'occlusion du greffon après un pontage aorto-coronarien (PAC) ou un pontage infra-inguinal
- Angioplastie coronaire, en dehors de la phase aiguë

## Stratégie thérapeutique <sup>(2)</sup> :

Prévention secondaire en dehors de la prise en charge de la phase aiguë du fait de sa formulation gastro-résistante induisant une libération différée de l'aspirine



**RESITUNE<sup>®</sup> 75 mg**  
ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE

Le seul  
comprimé  
d'aspirine  
en 75 mg <sup>(1)\*</sup>

75 mg



Médicament non soumis à prescription médicale. Remb. Séc. Soc. à 65 % - Collect.

Pour plus d'information, reportez-vous au Résumé de Caractéristiques du Produit, ainsi qu'aux recommandations de bonne pratique de l'ANSM et de la HAS de juin 2012 sur le bon usage des agents antiplaquettaires (disponibles sur [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) et sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).



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.gouv.fr>

\* AMM à la date du 28/04/2015.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Résitune<sup>®</sup> en vigueur, 2. Avis de la Commission de la Transparence Résitune<sup>®</sup>, 4 novembre 2015.

