

Nos Hôpitaux en Ile-de-France

Cardiologie Hôpital Général

WWW.CNCHG.ORG

Travaux du Collège

- Stratégie couplée Coroscan-Isotopes
- Le Collège aux Journées Européennes

FMC

- Insuffisance Mitrale Ischémique

Comptes Rendus

- Des Journées de l'HTA
- Des Journées Européennes



Organe d'expression du
Collège National
des Cardiologues
des Hôpitaux Généraux

n° 8

Mai 2009

UN DOUBLE MÉRITE

HTA
ESSENTIELLE

ICC*



TEMERIT
NEBIVOLOL **B-BLOQUANT**

Boz. 2 TEM 020 03/07 - Document établi en mars 2007

* Amélioration du service médical rendu : L'étude SENIORS apporte la preuve de l'efficacité en termes de morbi-mortalité du nébivolol, en association au traitement conventionnel, chez les patients âgés de 70 ans et plus ayant une insuffisance cardiaque chronique stable, légère à modérée. Cette population représente une large proportion de patients ayant besoin d'un tel traitement en pratique réelle et n'a pas fait l'objet d'études spécifiques avec les autres bêta-bloquants ayant l'indication insuffisance cardiaque. Par conséquent, la Commission de la Transparence considère que la spécialité TEMERIT® apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients âgés de 70 ans et plus ayant une insuffisance cardiaque chronique stable, légère à modérée, avec ou sans dysfonction systolique.

TEMERIT 5 mg, comprimé quadriséable. Composition* : Nébivolol 5,00 mg. **Indications** : *Hypertension* : Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. *Insuffisance cardiaque chronique* : Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable, légère et modérée, en association aux traitements conventionnels chez des patients âgés de 70 ans ou plus. **Posologie et mode d'administration*** : *Hypertension** : 1 cp/j (CTJ : 0,46€ à 0,49€). *Insuffisance cardiaque chronique stable** : La phase initiale de titration doit être réalisée selon le schéma suivant à intervalles de 1 à 2 semaines en fonction de la tolérance : 1,25 mg une fois par jour pendant 1 à 2 semaines. Si le traitement est bien toléré augmenter à 2,5 mg une fois par jour pendant 1 à 2 semaines. Si le traitement est bien toléré augmenter à 5 mg une fois par jour pendant 1 à 2 semaines. Si le traitement est bien toléré augmenter à 10 mg une fois par jour. La dose maximale recommandée est de 10 mg 1 fois par jour (CTJ : 0,11€ à 0,98€). **Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Insuffisance hépatique ou altération de la fonction hépatique. Insuffisance cardiaque aiguë, choc cardiogénique ou épisodes de décompensation de l'insuffisance cardiaque nécessitant un traitement inotrope intraveineux. De plus, comme pour d'autres bêta-bloquants, TEMERIT est contre-indiqué dans les cas suivants : maladie du sinus incluant bloc sino-auriculaire, blocs auriculo-ventriculaires des 2^e et 3^e degrés (non appareillés), antécédents de bronchospasme et d'asthme bronchique, phéochromocytome non traité, acidose métabolique, bradycardie (fréquence cardiaque < 60 battements par minute avant le début du traitement), hypotension (pression artérielle systolique < 90 mmHg), troubles circulatoires périphériques dans leurs formes sévères. **Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi*** : Anesthésie générale* Cardiovasculaires* Métaboliques/endocriniennes* Respiratoires* Autres*. **Interactions*** : Anti-arythmiques de classe I* Antagonistes calciques du type vérapamil ou diltiazem* Antihypertenseurs d'action centrale* Anti-arythmiques de classe III* Anesthésiques volatiles halogénés* Insuline et antidiabétiques oraux* Digitaliques* Antagonistes calciques du type dihydropyridine* Antipsychotiques, antidépresseurs* AINS* Agents sympathomimétiques*. **Grossesse et allaitement***. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines*. Effets indésirables*. **Surdosage***. **Propriétés pharmacologiques*** : Bêta-bloquant, sélectif. Il combine 2 activités pharmacologiques : C'est un antagoniste sélectif et compétitif des récepteurs bêta 1. Il possède des propriétés vasodilatatrices modérées, dues à une interaction avec la voie L-arginine/oxyde nitrique. **DONNEES PHARMACEUTIQUES***. **Excipients***. **Durée de conservation***. **Précautions particulières de conservation***. **TITULAIRE DE L'AMM** : MENARINI INTERNATIONAL O.L. S.A. 1, Avenue de la Gare, L-1611, LUXEMBOURG. **AMM*** : B/28 : 341697-1, B/30 : 374203-8, B/90 : 374204-4. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/ DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** : 21/08/96, ren. 09/01/07. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : Liste I. **Prix** : B/28 : 13,72€, B/30 : 14,66€, B/90 : 41,34€. Agréé Coll. Remb. Séc. Soc. 65%. **MENARINI France** 1/7, rue du Jura, Silic 528, 94633 Rungis Cedex. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : 26/01/07. *Pour une info. complète, cf. Vidal.

MENARINI
CARDIOLOGIE

Sommaire

Mai 2009

n° 8

ÉDITORIAL

5

● OFICA: un succès pour les Hôpitaux Généraux • C. BARNAY (Aix-en-Provence)

ACTUALITÉS DU COLLÈGE

6

● La vie des régions : le Collège en Ile France • S. CATTAN (Montfermeil)

ARTICLE ORIGINAL

9

● Stratégie couplée Coroscan-Isotopes • M. STEINBACH (Haguenau)

LE COLLÈGE AUX JOURNÉES EUROPÉENNES DE CARDIOLOGIE

15

● **Session commune CNCHG/SFC : Cardiologie péri opératoire et chirurgie extra cardiaque**

18

■ L'infarctus péri-opératoire : le diagnostiquer, le traiter • J.-P. MONASSIER (Mulhouse)

■ Les traitements antiagrégants plaquettaires et la chirurgie non cardiaque • M. HANSEN (Haguenau)

19

■ Les traitements du patient cardiaque en dehors des antiagrégants plaquettaires • A. DIBIE (Paris)

22

■ Le risque cardiologique pré opératoire. Comment l'évaluer et le gérer • F. ABOUKHOUDIR, S. REKIK, J.-L. HIRSCH (Avignon)

26

● **Session HTA**

■ Prise en charge de l'HTA légère à modérée au cours de la grossesse • Th. DENOLLE (Dinard)

F M C

29

● Insuffisance Mitrale Ischémique • B. IUNG (Bichat Paris)

COMPTE RENDU DES JOURNÉES INTERNATIONALES DE L'HTA (DÉCEMBRE 2008)

37

■ Résumés • A. MARQUAND (Fréjus)

42

■ Symposium SERVIER

44

■ Symposium ARDIX Therval Médical

47

■ Table ronde DAIICHI-SANKYO

52

JOURNÉES EUROPÉENNES DE CARDIOLOGIE : TRAVAUX ORIGINAUX

■ Résumés • A. MARQUAND (Fréjus)

55

ANNONCES PROFESSIONNELLES ET AGENDAS

Bureau du CNCHG

Président

Claude BARNAY (Aix en Provence)

Vice-présidents

Khalife KHALIFE (Metz)

Alain DIBIE (Paris) représentant les cardiologues des Hôpitaux PSPH

Jacques MONSEGUT représentant les cardiologues des Hôpitaux militaires

Président Elu

Michel HANSEN (Haguenau)

Past Président

Jean-Pierre MONASSIER (Mulhouse)

Présidents honoraires

Jean Louis MEDVEDOWSKY (Aix en Provence)

Guy HANANIA (Nogent sur Marne)

Jean Jacques DUJARDIN (Douai)

Trésorier

Loïc BELLE (Annecy)

Trésorier Adjoint

Jean-Lou HIRSCH (Avignon)

Secrétaire

Claude GULLY (La Roche sur Yon)

Secrétaire Adjoint

Arnaud DELLINGER (Chalons sur Saône)

Membres du Bureau

Jacques BALLOUT (Nevers)

Marie-Paule BIENVENU (Saintes)

Simon CATTAN (Le Raincy Montfermeil)

Patrick JOURDAIN (Pontoise)

Bernard LIVAREK (Versailles)

Xavier MARCAGGI (Vichy)

Eddie PIERRE-JUSTIN (Moulins)

Membre Invité Permanent

Francis FELLINGER (Haguenau)

Organe d'expression du

**Collège National
 des Cardiologues
 des Hôpitaux Généraux**

À l'attention des auteurs. La revue du CNCHG accepte de publier les articles qui lui sont adressés, sous réserve qu'ils aient été agréés par la rédaction et que leur publication se révèle compatible avec les exigences du planning rédactionnel. Les textes devront satisfaire à des conditions de volume et de présentation type dont les modalités sont à demander auprès de notre directeur de rédaction Dr Guy HANANIA : ghanania@free.fr.

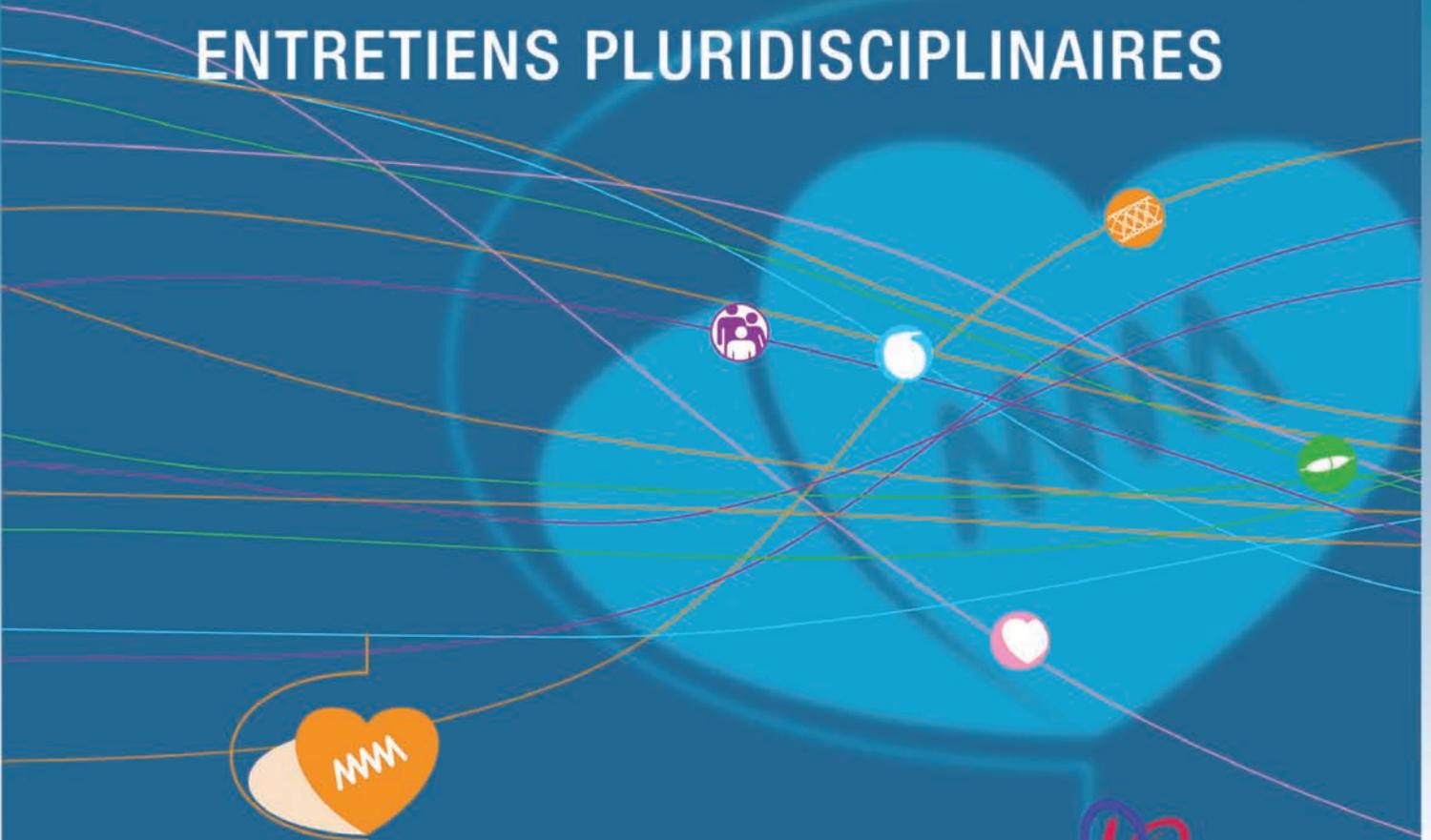
PROGRAMME

HÔTEL DU PALAIS / BIARRITZ 4-6 JUIN 09



CARDIOLOGIE INTERVENTIONNELLE

ENTRETIENS PLURIDISCIPLINAIRES



APPAC

ACTUALISATIONS ET PERSPECTIVES
EN PATHOLOGIE CARDIOVASCULAIRE

www.appac.fr



Société Française de Cardiologie



Collège National des Cardiologues des Hôpitaux Généraux

GACI

Groupe Athérome et Cardiologie Interventionnelle de la Société Française de Cardiologie

OFICA : un succès pour les Hôpitaux Généraux

Claude BARNAY
Président du CNCHG

ÉDITORIAL



Directeur de la publication
Dr Claude BARNAY

Directeur de la rédaction
Dr Guy HANANIA

Comité de Rédaction
Dr Claude BARNAY
Dr Loïc BELLE
Dr Simon CATTAN
Dr Jean-Jacques DUJARDIN
Dr Khalifé KHALIFÉ

Édité par :
L'Européenne d'éditions®



Régie publicitaire :
RÉGIMEDIA S.A.
326, Bureaux de la Colline
92213 Saint-Cloud Cedex
Tél. 01 49 10 09 10
cnchg@affinitesante.com



REGIMEDIA

Conception - Réalisation
Franck CHEVALLIER
Responsable de fabrication
Laurence DAYAN
Relation presse & publicité
André LAMY
alamy1@regimedia.com
Tél. 01 72 33 91 15

Il est interdit de reproduire intégralement ou partiellement les articles contenus dans la présente revue sans l'autorisation de la direction. Les informations publiées ne peuvent faire l'objet d'aucune exploitation commerciale ou publicitaire. Les opinions émises de cette revue n'engagent que la responsabilité de leurs auteurs



D.R.

Le 12 mars 2009, l'**étude OFICA** (Observatoire Français de l'Insuffisance Cardiaque Aigue ou décompensée) s'est déroulée sur une seule journée dans environ 200 centres d'hospitalisation de toute nature. Cette étude était réalisée sous l'égide du groupe insuffisance cardiaque de la Société Française de Cardiologie.

150 services d'Hôpital Général se sont inscrits pour y participer, soit les $\frac{3}{4}$ du total des centres. Une telle proportion est, une fois de plus, le reflet du poids des Hôpitaux Généraux dans le système de soins et dans la prise en charge des maladies cardio-vasculaires en France. L'insuffisance cardiaque en particulier, pathologie très fréquente, frappant le sujet âgé, relève tout spécialement de services proches du domicile du patient, réduisant le plus possible les effets délétères de l'hospitalisation, liés à l'éloignement et à la perte des repères habituels. Les réseaux ville – hôpital, les structures ambulatoires d'éducation thérapeutique, en constituent un indispensable complément et la suite de l'hospitalisation; ils ne peuvent être que locaux.

La réadaptation fonctionnelle, comme les recommandations 2008 de la Société Européenne de Cardiologie le préconisent, est aussi un élément fondamental mais sous utilisé, qui peut s'effectuer au mieux en ambulatoire, associant entraînement physique, prise en charge psychologique et conseil diététique.

Les Hôpitaux généraux sont les mieux placés pour faire face à cette maladie dont les prévisions d'augmentation de la prévalence à court terme sont impressionnantes. Cette pathologie nécessite pour sa prise en charge une véritable expertise émanant de cardiologues suffisamment formés et nombreux pour suivre ces patients d'aussi près et aussi souvent que nécessaire, en relation étroite avec leur médecin traitant et avec la coopération des patients eux-mêmes, car pour ces patients, notamment les plus sévères, ceux dits en « *insuffisance cardiaque avancée* », la survie est à ce prix.

La démographie cardiologique devrait être pilotée en tenant compte de ces données. ■

WWW.CNCHG.ORG

« Le Collège en Ile-de-France »

Cet article de Simon CATTAN inaugure une série qui va nous faire parcourir nos régions pour mieux connaître les spécificités locales de fonctionnement de nos hôpitaux. Bonne lecture. La Rédaction

La cardiologie en Ile-de-France dans les Hôpitaux généraux et PS PH

Simon CATTAN

Coordinateur du Collège Régional de Cardiologie des CHG d'Ile de France
Groupe Hospitalier Intercommunal Le Raincy Montfermeil

Le Collège Régional de Cardiologie des Hôpitaux Généraux d'Ile-de-France a été créé il y a plus de 30 ans par un groupe de collègues (CHESTIER, GAMERMAN, HAÏAT, HANANIA, HILTGEN et LAINEE) qui s'étaient réunis, à l'origine, pour faire reconnaître à leurs services, le caractère qualifiant en cardiologie qui leur était contesté par les CHU, pour les Internes de spécialité. Le Collège, présidé pendant ses vingt premières années par Guy HANANIA, rassemble l'ensemble des services de Cardiologie des hôpitaux généraux, des hôpitaux privés à but non lucratif et de façon plus récente les hôpitaux militaires de la région parisienne.



Dr S. CATTAN (Montfermeil)

La Cardiologie en Île-de-France est à la dimension de la région, c'est à dire capitale : 12 millions d'habitants pour une superficie de 12011 km² soit une densité de près de 1 000 habitants/km² avec de très fortes variations entre des zones urbaines au centre de la région et des zones rurales pour certains territoires de la grande couronne. C'est à Paris que la densité maximale est atteinte, Paris abrite 20 % de la population francilienne sur 1 % du territoire régional. Si la disponibilité en lits d'USIC dans la région parisienne a fait « la une » de médias nationaux, au mois de décembre 2008, il est intéressant de faire le point sur l'activité de cardiologie en Ile de France et le rôle joué par nos services.

Une espérance de vie élevée

Dans un contexte d'allongement de l'espérance de vie en France au niveau national, la situation de l'Ile-de-France parmi les régions françaises apparaît favorable. En 2001, l'Ile-de-France se situe première pour l'espérance de vie masculine (77 ans) et troisième pour l'espérance de vie féminine (83 ans). L'explication tient en partie à la sur représentation des cadres et des catégories

sociales supérieures qui bénéficient d'une espérance de vie supérieure à la moyenne. Ce résultat globalement favorable est très inégalement réparti dans la région parisienne. L'espérance de vie est plus élevée à Paris, dans les Hauts de Seine et les Yvelines. Dans l'est de la région (Seine Saint-Denis, Seine et Marne) l'espérance est identique à la moyenne nationale.

Sous mortalité francilienne par maladie cardiovasculaire

La mortalité par maladie cardiovasculaire varie considérablement d'un pays d'Europe à l'autre, selon un gradient décroissant Nord/Est Sud/Ouest. Les données internationales placent la France au premier rang pour son faible taux de mortalité cardiovasculaire. Dans ce contexte national favorable, il existe une sous mortalité francilienne par rapport à la moyenne nationale. A structure d'âge comparable, sur la période 1998 – 2000, le taux comparatif de mortalité cardiovasculaire des hommes est de 280 décès annuels pour 100 000 habitants en Île-de-France contre 340 en niveau national (soit une sous mortalité de 18 %). Pour les femmes, ces taux sont respectivement de 175 et 209 décès annuels pour 100 000 habitants (sous mortalité francilienne de 16 %). Au sein de l'Île-de-France, cinq départements (Paris, Hauts de Seine, Val de Marne, Yvelines, Essonne) figurent parmi les départements ayant la plus faible mortalité Cardiovasculaire, la situation est moins favorable en Seine Saint-Denis et en Seine et Marne.

Ile-de-France



- 1-Paris 75
- 2-Seine-Saint-Denis 93
- 3-Val-de-Marne 94
- 4-Hauts-de-Seine 92



L'offre de soins de cardiologie en Île-de-France

Comme au niveau national, l'offre est répartie entre les établissements relevant de trois statuts : CHU, CHG PSPH, Privé lucratif. Paris intra muros est le « domaine » privilégié (avec le Val de Marne et son CHU Henri Mondor) de l'AP-HP. Dans les départements de la petite et la grande couronne, l'offre de soins est partagée entre les CHG, les PSPH et le Privé lucratif : L'accueil et le traitement des urgences sont gradués entre les U.P. (unité de proximité), les S.A.U. (service d'accueil des urgences) et les P.O.S.U. (pôle spécialisé). Il n'y a pas de POSU cardiologique en Île-de-France. En 2004, il existait en Ile de France 84 autorisations d'accueil des urgences (35 SAU, 45 unité de proximité, 3 POSU). L'APHP est impliquée dans 15 des 35 SAU. Particularité probablement régionale, 5 SAU de la région parisienne ne dispose pas d'USIC. On dénombre 55 USIC en Île-de-France, 39 de ces USIC sont adossées à un plateau technique de cardiologie interventionnelle. Sur les 510 lits d'USIC des 55 USIC de la région parisienne, 140 lits sont situés dans Paris intra muros soit 27 % des lits d'USIC pour 20 % des habitants d'Île-de-France. Il faut toutefois préciser que la population parisienne double pendant la journée du fait de la concentration intra muros des zones d'activité commerciale et de bureaux. **40 % de lits d'USIC de la région parisienne sont affectés à des établissements CHG ou PSPH.** Ces lits couvrent essentiellement les zones urbaines et rurales de la petite et la grande couronne et sont répartis dans **26 établissements.**

Les équipes médicales

Si le statut temps plein est largement prédominant, les CHG PSPH gardent encore une certaine diversité de leur équipe médicale entre temps pleins, temps partiels et Attachés, ce qui permet d'obtenir des réseaux hôpital – ville fonctionnant de façon satisfaisante. Compte tenu de la baisse démographique des Internes de spécialité, nos services ont encore beaucoup de difficultés à pourvoir les postes d'Assistants spécialistes. Nous n'avons pas de données administratives sur l'effectif nécessaire pour faire fonctionner de façon correcte un service de cardiologie avec permanence des soins, secteur d'hospita-

lisation, activité de cardiologie non invasive, et invasive, une activité de rythmologie interventionnelle mais il est clair que la mise en place du repos de sécurité et des RTT a provoqué beaucoup de tensions dans la gestion des tableaux de service et que nos services CHG PSPH ont un réel besoin de se médicaliser ce qui devient de plus en plus problématique avec la baisse de la démographie médicale. **On dénombre 114 cardiologues Praticiens Hospitaliers temps plein ou temps partiel dans l'ensemble des 26 services de cardiologie avec USIC** dans nos structures, ce qui reste très insuffisant pour faire fonctionner nos services de façon satisfaisante.

L'activité de cardiologie interventionnelle

Dix huit des 41 centres de cardiologie interventionnelle de la région Ile de France ont un statut CHG PSPH. Selon les données du registre CARDIO ARHIF, **nos centres représentent 35,1 % de l'activité de coronarographie et 35,8 % de l'activité d'angioplastie en Ile de France.** Enfin, il faut souligner l'importance de l'activité des CHG PSPH dans la prise en charge des SCA avec sus décalage du segment ST **41 % (1 318 sur 3 201) des angioplasties dans les SCA de moins de 24 heures sont effectuées dans nos centres.**

Prise en charge de l'insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque, pathologie qui est l'aboutissement de nombreuses pathologies cardiaques est responsable de 37 000 séjours par an dans la région Ile-de-France. L'insuffisance cardiaque est souvent le premier diagnostic principal de l'hospitalisation dans nos services. On ne compte 3 unités structurées d'insuffisance cardiaque en CHG : Pontoise, Gonesse et Versailles. Il est clair que compte tenu de la prévalence de l'insuffisance cardiaque chronique, ce type d'unités structurées demandent à se développer.

La rythmologie interventionnelle

Pour des raisons historiques, en grande partie liées au budget global, il existe un déficit de prise en charge de l'activité de stimulation, d'ablation, de défibrillateur automatique implantable dans nos structures. La T2A et la prise en charge des DMI hors GHS nous donne une opportunité de développer cette activité. Il n'est répertorié

« Le Collège en Ile-de-France »

dans nos hôpitaux que 8 centres d'implantation de stimulateurs cardiaques, 4 centres d'ablation et seulement 2 centres (Lagny, Montfermeil) autorisés pour la stimulation multisites et le D.A.I. dans les CHG d'Ile de France. Il est clair qu'il sera nécessaire d'ouvrir d'autres centres de rythmologie interventionnelle en petite et grande couronne, en particulier dans nos structures afin de répondre aux besoins de la population.

L'enseignement

Vingt neuf services sont agréés à la formation des DES, mais compte tenu de la baisse de la démographie médicale et de l'installation du numerus clausus, seul treize services accueillent des DES en formation. Entre 1971, et 1992 année de son niveau le plus bas, l'Ile-de-France a connu une baisse de 64 % du nombre de ses internes contre 59 % dans la France entière. Depuis 1992, la remontée nationale du numerus clausus est de 30 % au niveau national, elle n'est que de 16 % pour la région de l'Ile-de-France. Le nombre de postes d'internes attribué à l'Ile-de-France au titre des E.N.C., représente 18 % de l'ensemble national en 2006, il ne représente que 13 % en 2008. Vingt-et-un postes de DES de cardiologie sont mis au choix chaque semestre dans nos services. Nos futurs collègues y font souvent leurs premiers semestres avant de compléter leurs formations dans les services de l'APHP. En raison de la raréfaction des internes DES, les hôpitaux franciliens, en particulier les plus excentrés de Paris, sont confrontés à un déficit d'Internes.

Les restructurations hospitalières

Comme dans le privé et à l'APHP, nos hôpitaux n'ont pas échappé aux restructurations hospitalières. Dans le Val d'Oise, il y a eu regroupement des services de cardiologie d'Eaubonne et de Montmorency sur le site d'Eaubonne au départ à la retraite des précédents chefs de service. En Seine Saint-Denis, les services de cardiologie du Raincy et de Montfermeil se sont regroupés sur le site de Montfermeil en une Fédération de deux services avecUSIC et plateau technique commun. En Seine et Marne nord, les services de cardiologie de Lagny, Meaux et Coulommiers ont créé une Fédération inter hospitalière de services, chaque hôpital gardant son autonomie juridique. Dans l'Essonne, Evry et Corbeil ont regroupé leur service sur le site de Corbeil. Dans les Yvelines, les services

de cardiologie de Poissy et Saint-Germain sont regroupés sur le site de Poissy. Ces restructurations ont été souvent difficiles à vivre sur le plan personnel pour nos équipes médicales mais à moyen terme elles ont permis de structurer des équipes médicales étoffées et des plateaux techniques lourds. Nous n'avons pas encore de visibilité avec la nouvelle loi HPST mais il est probable que la création communautés d'établissements va poursuivre cette stratégie de regroupement ou de complémentarité entre établissements.

Les hôpitaux PS PH



La région parisienne a la particularité d'avoir plusieurs centres lourds de Cardiologie à statut PS PH dotés notamment d'autorisation de chirurgie cardiaque: Institut Mutualiste Montsouris (Paris), Saint Joseph (Paris), Centre Médico-chirurgical Marie Lannelongue

(Le Plessis Robinson), Foch (Suresnes). L'ensemble de ces structures travaillent en parfaite harmonie avec nos hôpitaux et nous permettent de développer des pôles de centres d'activité lourds avec des plateaux techniques importants.

La problématique actuelle

Afin de maintenir l'attractivité de nos services, une amélioration du statut de PH et une meilleure organisation de la gouvernance hospitalière est nécessaire. L'obligation faite aux hôpitaux d'établir dans l'urgence un équilibre comptable au moment même où le déficit de l'état sera de l'ordre de 4 à 5 %, crée des tensions budgétaires impossibles à réaliser. Nous avons également à nous adapter aux évolutions de la cardiologie du futur et notamment aux évolutions très rapides de l'imagerie médicale et au renouvellement de nos plateaux techniques. A l'heure de la crise financière et des contraintes budgétaires supplémentaires, sans éclaircie favorable sur la démographie médicale, nous avons à relever ce défi de la cardiologie du XXI^e siècle. La nouvelle loi Bachelot HPST et la création des ARS nous le permettra-t-elle ? Rien n'est moins certain. L'avenir nous le dira. ■

Tableau 1 : Activité par statut juridique et part par rapport à l'Ile de France pour les centres de Cardiologie pratiquant les ATL

Année 2007	Ile de France	AP - HP		CHG, PSPH		Privé libéral	
		Nbre de centres	%	Nbre de centres	%	Nbre de centres	%
Nbre de centres	41	9	22,0 %	18	43,9 %	14	34,1 %
Nbre d'ATL	22 641	5 326	23,5 %	8 098	35,8 %	9 217	40,7 %
Nbre de coro.	49 971	12 979	26,0 %	17 525	35,1 %	19 467	39,0 %
ATL avec SCA+ < 24 h*	3 201	953	29,8 %	1 318	41,2 %	930	29,1 %
ATL et SCA non ST+ **	5 183	1 456	28,1 %	1 977	38,1 %	1 750	33,8 %

*:SCA ST+ de moins de 24 h, avec ou sans thrombolyse

** : SCA non ST+ de moins de 7 jours, indépendamment de la troponine

Intérêt d'une stratégie non invasive

Intérêt d'une stratégie combinant le scanner coronaire et la scintigraphie myocardique de perfusion dans le diagnostic non invasif de la maladie coronaire.

M. Steinbach ^{a, b}, A. Didon-Poncelet ^b,
M. Hanssen ^a, R. Theolade ^c,
J-L. Demangeat ^b.

a Service de Cardiologie Centre Hospitalier Haguenau

b Service de Médecine Nucléaire Centre Hospitalier Haguenau

c Service de Cardiologie Centre Hospitalier de Wissembourg



Dr M. Steinbach

INTÉRÊT D'UNE STRATÉGIE NON INVASIVE

En pratique quotidienne, nous observons que la scintigraphie myocardique de perfusion et la tomodensitométrie coronaire (coro-scanner) donnent, outre des cas de fausses positivités, des résultats fréquemment douteux ou non interprétables. Ceci peut être à l'origine de nombreuses coronarographies parfois inutiles et susceptibles de complications. Mais ces résultats douteux ou non interprétables des examens d'imagerie non invasifs sont assez peu étudiés dans la littérature médicale voire occultés dans les grandes études sur les performances de ces deux examens ^(1,2,3).

Nous avons voulu évaluer l'apport de la combinaison de ces deux examens très sensibles (peu de faux négatifs) mais moins spécifiques (faux positifs relativement fréquents) ^(1,4-8) en se fondant sur le principe que l'association d'un second examen sera susceptible de corriger les éventuels faux positifs ou incertitudes du premier.

L'objectif secondaire de notre étude a été d'analyser et évaluer les moyens de réduire l'irradiation de notre démarche notamment en limitant la scintigraphie à la seule phase de stress.

Méthodes

Il s'agit d'une étude prospective, ouverte, qui a porté sur des patients ayant bénéficié, soit d'une scintigraphie myocardique perfusionnelle de stress, soit d'un scanner coronaire et dont les résultats (dans un ou plusieurs territoires) ont été considérés douteux ou non interprétables. Le patient a alors bénéficié du second examen (scintigraphie ou coro-scanner). Si le second examen confirme le doute dans le territoire du premier examen, la stratégie de l'association sera dite « concordante ». Si le second examen est normal la stratégie sera dite « non concordante » permettant en principe d'éviter la coronarographie.

Une coronarographie a été réalisée si le cardiologue traitant l'a jugé nécessaire au vu des résultats des deux examens et de sa perception clinique.

Les inclusions ont été réalisées entre janvier 2006 et mai 2008 aux centres hospitaliers de Haguenau et de Wissembourg (Bas-Rhin, France). Les patients coronariens connus ont été exclus.

Résultats

47 patients ont été inclus notre étude.

Hommes :	33 (70,2 %)
Femmes :	14 (29,8 %)
Age moyen :	60,03 ± 10,93 ans
Diabète :	15 (31,9 %)
Hypertension artérielle :	27 (57,4 %)
Dyslipidémie :	24 (51,1 %)
Surpoids (IMC > 27 kg.m ²) :	25 (53,2 %)
Tabagisme :	17 (36,2 %)
Statut hormonal négatif (pour les femmes uniquement) :	14 (100%*)
*des femmes	
Hérédité coronarienne :	14 (29,8%)
Douleur angineuse typique :	6 (12,8%)
Douleur angineuse atypique :	21 (44,7%)
Douleur non angineuse :	6 (12,8%)
Examen de dépistage sans épreuve : d'effort préalable et sans douleur :	6 (12,8%)
Epreuve d'effort préalable positive ou douteuse :	12 (25,5%)
dont 4 ayant présenté une douleur thoracique préalable	
Prévalence pré-test faible :	2 (4,3 %)
Prévalence pré-test intermédiaire :	33 (70,2 %)
Prévalence pré-test forte :	12 (25,5 %)
Scintigraphie myocardique réalisée en premier :	16 (34,0 %)
dont :	16 (100 %)
avec un scanner 16 barrettes	
Coro-scanner réalisé en premier :	31 (66,0 %)
dont :	30 (96,8 %)
avec un scanner 64 barrettes	

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques des patients.

Chez vingt-sept patients nous avons mis en évidence une absence de concordance territoriale de déficits entre la scintigraphie et le coro-scanner (stratégie dite « non concordante ») et chez 20 patients la stratégie a été « concordante » (concordance de déficits dans les mêmes territoires) (**Fig. 2**)

Intérêt d'une stratégie non invasive

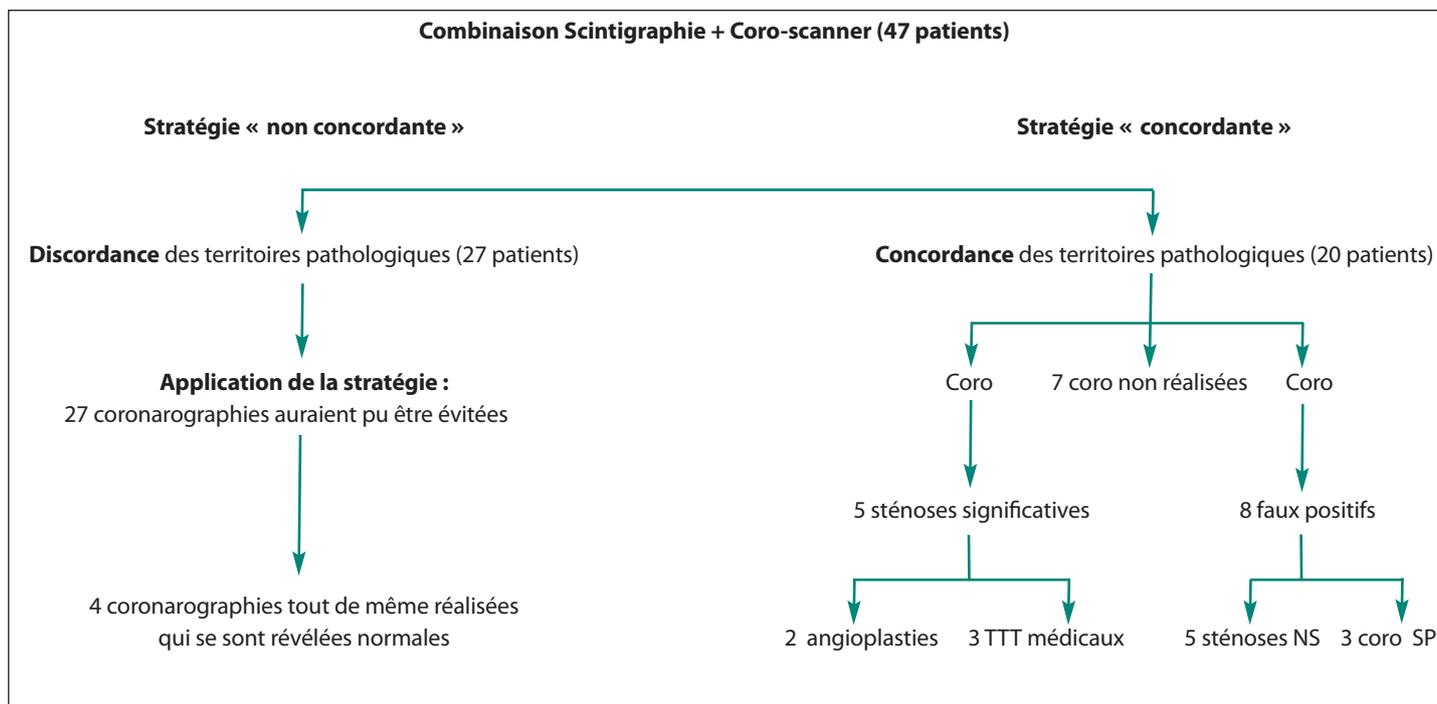


Figure 1 : Schématisation des résultats de la stratégie combinée du coro-scanner et de la scintigraphie myocardique de perfusion. (TTT= traitement ; NS = non significatives ; coro SP= coronarographie sans particularités).

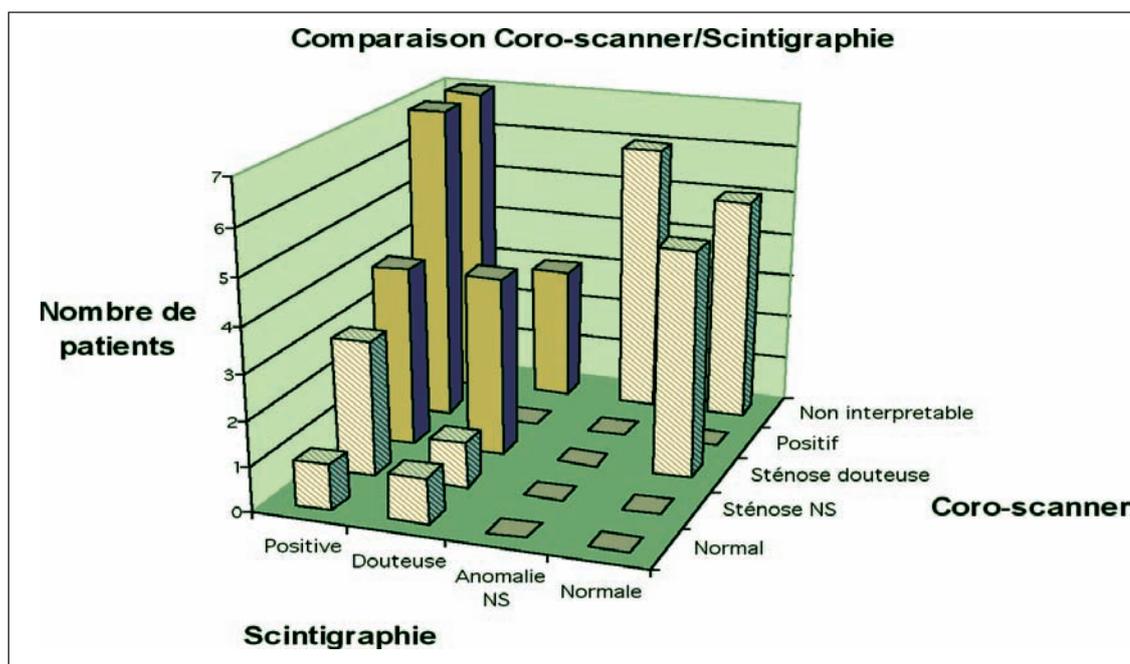


Figure 2 : Histogramme de corrélation entre les résultats du coro-scanner et de la scintigraphie. Il existe une différence significative entre les résultats des deux examens ($p < 0,00001$). Les zones hachurées correspondent aux faux positifs (ou cas douteux) du premier examen corrigés par le second examen.

La combinaison des deux examens a donc permis d'éviter potentiellement 27 coronarographies (57,4 %). Cette stratégie a pu être corrélée à la coronarographie chez 17 patients : 4 vrais négatifs, 8 faux positifs et 5 vrais positifs. Sur les 35 probables faux positifs après le premier examen, n'ont été révélés que 8 faux positifs après le second examen, soit une réduction de 77,1 % des fausses positivités.

Dosimétrie

Selon le mode de réalisation des différents examens, la dose efficace a été très différente :

Examen	Dose efficace
Coro-scanner 16 barrettes	23,20 ± 5,40 mSv
Coro-scanner 64 barrettes (avec algorithme de réduction de dose)	13,87 mSv ± 3,07 mSv
Scintigraphie de stress seul (traceur technétié)	2,11 ± 0,41 mSv
Scintigraphie de stress + acquisition de repos (traceur technétié)	7,92 ± 1,11 mSv

Ainsi la réalisation d'un coro-scanner en utilisant un scanner 64 barrettes avec algorithme de réduction de dose, suivi d'une scintigraphie myocardique de stress seul (sans examen de repos), permet de diminuer significativement la dose efficace d'irradiation de près de 50 % par rapport à l'utilisation d'un scanner 16 barrettes sans algorithme de réduction de dose et un examen scintigraphique complet (15,98 mSv contre 31,12 mSv).

Vers une stratégie optimale ?

La stratégie qui nous paraît optimale (Figure 3) est d'utiliser le coro-scanner comme examen de première intention

compte-tenu de sa bonne valeur prédictive négative et de l'économie radique et financière potentielle en ne réalisant pas la scintigraphie myocardique de repos. En effet, dès la constatation d'un déficit perfusionnel de stress dans un territoire concordant à une sténose au coro-scanner, une coronarographie devra être réalisée. La réversibilité de ce déficit au repos apporte peu de renseignements dans la décision de réaliser une coronarographie chez des patients qui ne sont pas coronariens connus.

Par ailleurs un des principaux risques de faux négatifs en scintigraphie est l'atteinte tri-tronculaire équilibrée. En réalisant la scintigraphie en second lieu on aura déjà éliminé ce risque au coro-scanner.

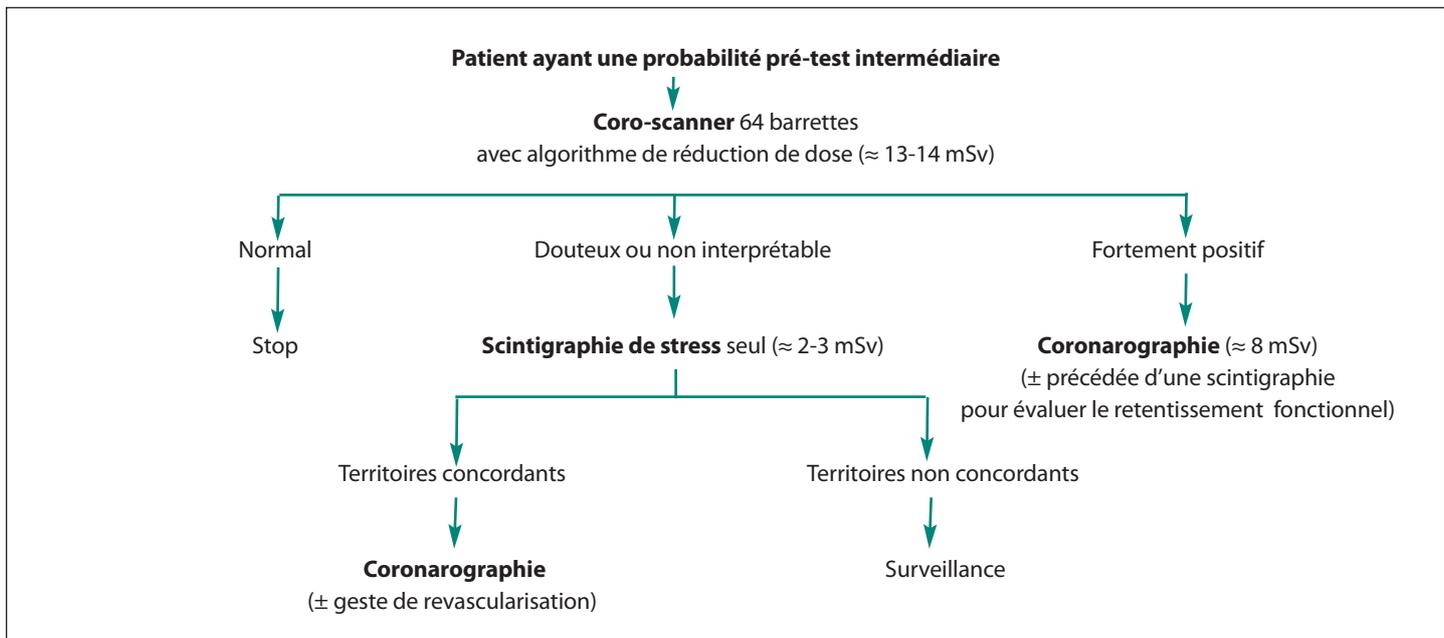


Figure 3 : Schéma de la stratégie nous semblant optimale pour un patient ayant une probabilité pré-test intermédiaire.

Exemple de patient ayant bénéficié de notre stratégie

Mr E, 61 ans, ayant comme facteur de risque un diabète non insulino-dépendant, a été adressé par son cardiologue traitant pour la réalisation d'un coro-scanner du fait d'une épreuve d'effort négative cliniquement mais suspecte électriquement. Le coro-scanner a mis en évidence une absence de lésion sur les artères circonflexe et coronaire droite mais une calcification avec une sténose unique juste en aval de cette calcification dont la quantification est mal évaluée mais estimée à environ 50% sur l'artère interventriculaire antérieure (IVA) (Fig. 4 et 5). Une scintigraphie d'effort (menée à plus de 85 % de la FMT) sans examen de repos a été réalisée 3 semaines plus tard et a mis en évidence une légère hypofixation antérieure distale (Fig. 6) mais suspecte du fait de la concordance avec le territoire douteux au coro-scanner. De ce fait une coronarographie réalisée dans un troisième temps a mis en évidence une sténose serrée du segment II de l'IVA (Fig. 7) quantifiée à 78 % en diamètre (Fig. 8) pour laquelle une angioplastie a été réalisée (Fig. 9).

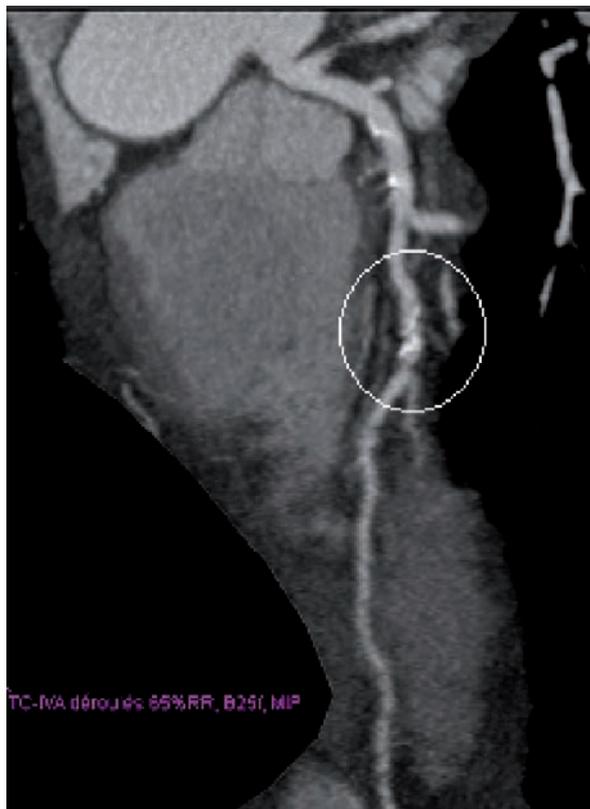


Figure 4 : Image de reconstruction du coro-scanner (IVA déroulée à 65% du cycle RR en MIP) mettant en évidence une sténose de quantification difficile juste au niveau et en aval d'une lésion calcifiée.

Intérêt d'une stratégie non invasive



Figure 5 : Représentation tridimensionnelle de l'artère IVA et circonflexe ne permettant pas de juger la sévérité de la lésion.

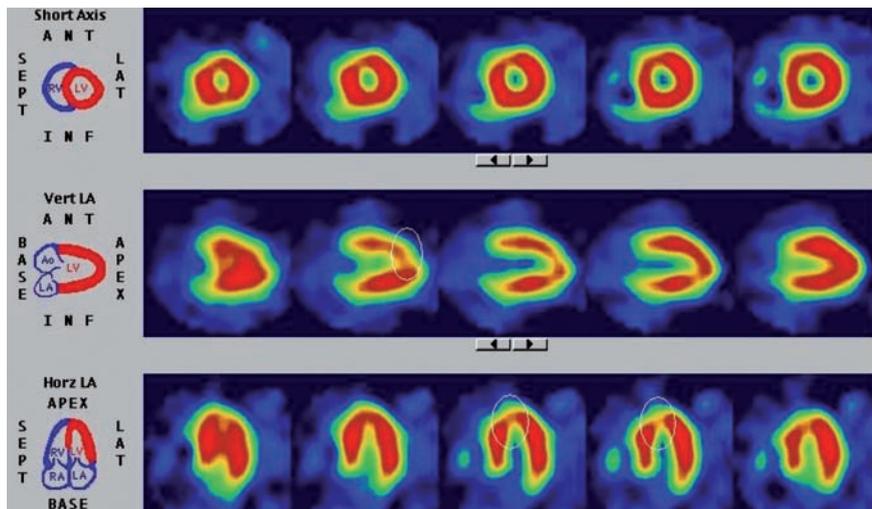
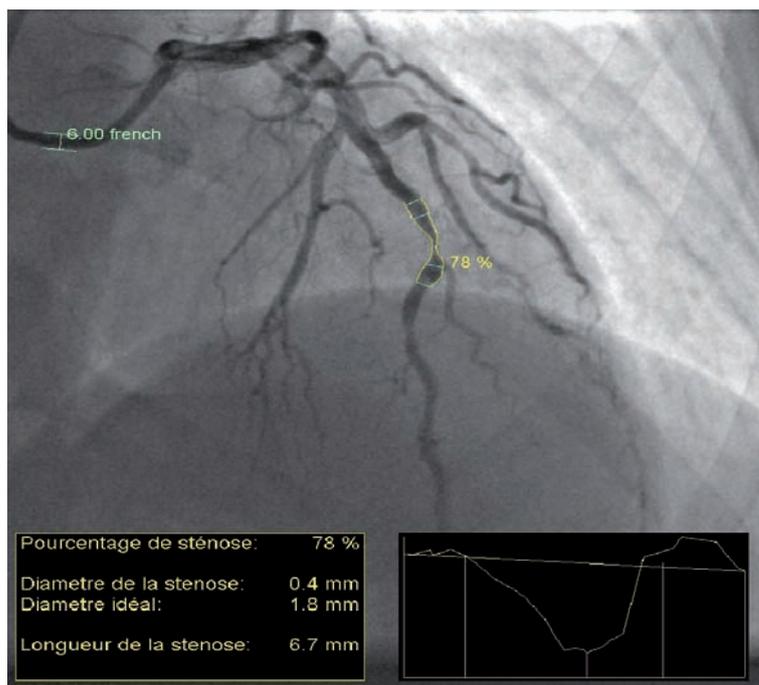
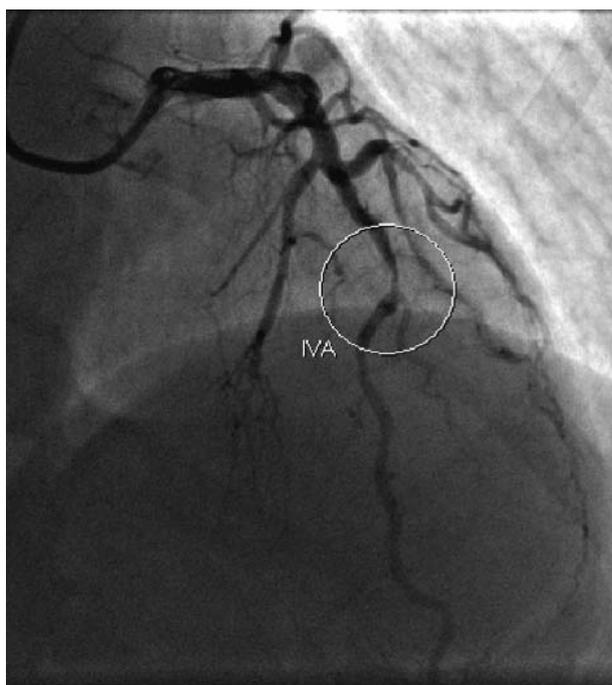


Figure 6 : Scintigraphie myocardique d'effort montrant une légère hypofixation antérieure distale dans le territoire de l'IVA qui était l'artère déjà suspecte de sténose au coro-scanner.



Figures 7 et 8 : Images coronarographiques mettant en évidence une sténose serrée du segment II de l'artère inter-ventriculaire antérieure quantifiée à 78% en QCA.



Figure 9 : Image coronarographique après angioplastie et pose d'un stent au niveau de la lésion du segment II de l'artère inter-ventriculaire antérieure.

INTERET D'UNE STRATÉGIE

Limites et biais

- Etude non réalisée en aveugle.
- Attribution d'un déficit scintigraphique à un territoire de distribution coronaire imparfaitement fiable du fait d'une importante variabilité anatomique inter-individuelle.
- Réalisation des coro-scanners sur deux appareils différents, de générations et de constructeurs différents (16 et 64 barrettes).
- Absence de réalisation de coronarographie systématique par le cardiologue traitant même en cas de stratégie dite « concordante » (7 patients).

Même si les sensibilités de la scintigraphie et du coro-scanner sont très bonnes d'après la littérature, on ne peut affirmer qu'elles soient de 100 % comme postulé dans notre stratégie. Il est donc possible que des patients ayant une coronaropathie significative aient été méconnus (faux négatifs). Pour tenter de pallier cette incertitude, le suivi clinique des patients n'ayant pas bénéficié de coronarographie est en cours pour évaluer les décès et les événements cardiovasculaires

Conclusion

Dans le cadre du diagnostic de la maladie coronarienne chez les patients à risque intermédiaire de coronaropathie, l'association du coro-scanner et de la scintigraphie myocardique perfusionnelle de stress semble être une stratégie efficace pour réduire le nombre de coronarographies inutiles lorsque le premier examen est douteux. La stratégie nous semblant la plus appropriée est celle associant un coro-scanner 64 barrettes avec algorithme de réduction de dose, suivi d'une scintigraphie myocardique de stress seul sans examen de repos. Cette stratégie permet en outre de limiter significativement l'irradiation des patients. ■

Références

1. Underwood SR, Anagnostopoulos C, Cerqueira M, Ell PJ, Flint EJ, Harbinson M, *et al.* Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31(2):261-91.
2. Hamon M, Morello R, Riddell JW. Coronary arteries: diagnostic performance of 16- versus 64-section spiral CT compared with invasive coronary angiography--meta-analysis. *Radiology* 2007; 245(3):720-31.
3. Kroft LJ, de Roos A, Geleijns J. Artifacts in ECG-synchronized MDCT coronary angiography. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189(3):581-91.
4. Schuijff JD, Shaw LJ, Wijns W, Lamb HJ, Poldermans D, de Roos A, *et al.* Cardiac imaging in coronary artery disease: differing modalities. *Heart* 2005; 91(8):1110-7.
5. Marcassa C, Bax JJ, Bengel F, Hesse B, Petersen CL, Reyes E, *et al.* Clinical value, cost-effectiveness, and safety of myocardial perfusion scintigraphy: a position statement. *Eur Heart J* 2008; 29(4):557-63.
6. Sun Z, Lin C, Davidson R, Dong C, Liao Y. Diagnostic value of 64-slice CT angiography in coronary artery disease: a systematic review. *Eur J Radiol* 2008; 67(1):78-84.
7. Hamon M, Biondi-Zoccai GG, Malagutti P, Agostoni P, Morello R, Valgimigli M. Diagnostic performance of multislice spiral computed tomography of coronary arteries as compared with conventional invasive coronary angiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(9): 1896-910.
8. Abdulla J, Abildstrom SZ, Gotzsche O, Christensen E, Kober L, Torp-Pedersen C. 64-multislice detector computed tomography coronary angiography as potential alternative to conventional coronary angiography: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2007; 28(24): 3042-50.

mathieu.steinbach@ch-haguenu.fr

ABONNEMENT à la revue "Cardiologie Hôpital Général"

Je m'abonne à Cardiologie Hôpital Général pour 4 numéros /an

Mme Mlle M. Dr Pr

Nom : _____ Prénom : _____

Adresse _____

Tel : _____ Courriel : _____

Adresse de facturation (laisser vide si identique) _____

Société : _____

Nom du responsable : _____

Adresse _____

VEUILLEZ

- trouver ci-joint mon chèque d'un montant de € à l'ordre du CNCHG
- m'adresser une facture acquittée pour ma déclaration de frais professionnels

Abonnement France Métropolitaine : 15 € POUR 1 AN - chèque libellé à l'ordre de : CNCHG
A retourner, à : Régimédia 326, Bureaux de la Colline - 92213 Saint-Cloud Cedex



Organe d'expression du
 Collège National
 des Cardiologues
 des Hôpitaux Généraux



Ground breaking, Life changing™

Cypher Select Plus™,
1er stent actif à bénéficier de la levée d'exclusion
de l'indication :
infarctus du myocarde de moins de 72h*



cypher select⁺
Sirolimus-eluting Stent

 bringing evidence to life ***

*Avis CEPP du 2 décembre 2008

** La preuve est dans les patients

*** Donner vie aux preuves cliniques

Compte rendu de la session commune CNCHG/SFC aux JEC

Communications présentées au cours de la session commune SFC/CNCHG des Journées Européennes de la Société Française de Cardiologie 2009

Les Journées Européennes de la Cardiologie de Janvier sont avec le Printemps de la Cardiologie, un des deux temps forts qui scandent la vie de la Société Française de Cardiologie. Au cours de cette manifestation qui cette année encore, a connu un grand succès, la session commune Société Française de Cardiologie/ Collège National des Cardiologues des Hôpitaux Généraux avait pour thème « Cardiologie et Chirurgie non cardiaque ».

Co-présidée par notre président Claude BARNAY et Geneviève DEROUMEAUX, présidente élue de la SFC, cette session a connu un franc succès tant par l'affluence (la salle était pleine) que par la richesse des discussions qui suivaient chaque communication.

Les orateurs, tous membres de notre Collège, ont accepté de rédiger pour *CARDIOLOGIE HÔPITAL GENERAL* un texte résumant leur intervention.

Thierry DENOLLE, de Dinard, a apporté sa contribution aux Journées Européennes dans une session voisine et nous a, lui aussi, fourni son texte sur « HTA modérée et grossesse »

Enfin, dans une autre rubrique de ce numéro, André MARQUAND nous propose un résumé de communications originales présentées au cours de ces Journées Européennes de Cardiologie. LA REDACTION

CARDIOLOGIE PÉRI OPÉRATOIRE ET CHIRURGIE EXTRA CARDIAQUE

Infarctus du myocarde péri-opératoire en chirurgie non cardiaque : diagnostic et traitement

J.-P. Monassier

Mulhouse



DR.

Dr J.-P. MONASSIER

La survenue d'un Infarctus Myocardique avec ou sans sus-décalage du segment ST au cours ou au décours d'une intervention chirurgicale lourde chez un patient coronarien connu ou suspecté est un accident grave qui met en jeu le pronostic vital immédiat et à distance.

• **Les Recommandations Cardiologiques (ACC/AHA¹, ESC²)** sont muettes sur cette forme nosologique particulière dont le diagnostic et le traitement sont particulièrement difficiles et non codifiés et qui est même ignorée dans les définitions les plus récentes des différentes formes cliniques de l'infarctus du myocarde^(3,4).

Les Aspects Diagnostiques

Cette forme d'infarctus se manifeste de façon préférentielle sous une forme sans sus-décalage de ST^(5,6) - 60 % Moins de 20 % des patients signalent une douleur évocatrice d'une origine coronarienne car généralement sous antalgiques indiqués par les douleurs post-opératoire. Le plus souvent le diagnostic est suspecté chez un patient qui se dégrade sur le plan hémodynamique justifiant un contrôle ECG, biologique à la recherche d'une élévation des marqueurs de cytolysse myocardique voire un échocardiogramme en urgence qui va montrer un trouble de la cinétique segmentaire absent en pré-opératoire.

La 3^e circonstance diagnostique concerne des patients qui évoluent de façon satisfaisante mais pour lesquels il

Ce travail ne concerne que la chirurgie programmée mais n'oublie pas que la chirurgie non cardiaque d'urgence chez un coronarien connu ou non pose des problèmes encore plus complexes.

Cette pathologie pouvant donc faire suite à une chirurgie réglée présente de nombreuses spécificités mais deux d'entre elles méritent particulièrement d'être soulignées :

• Il s'agit d'un **syndrome coronarien** dont, par définition, la date potentielle est connue permettant donc des mesures préventives.

IDM péri opératoire en chirurgie non cardiaque

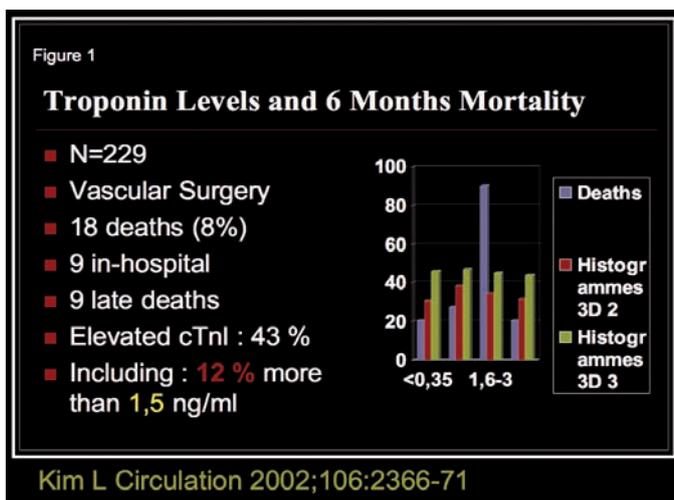


Fig. 1

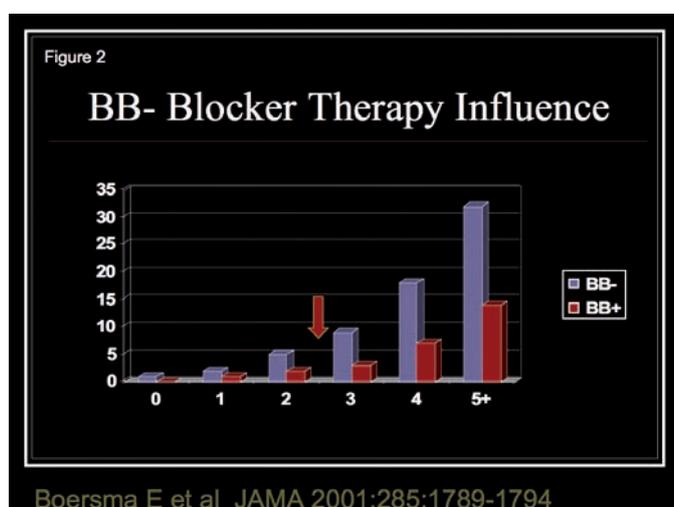


Fig. 2

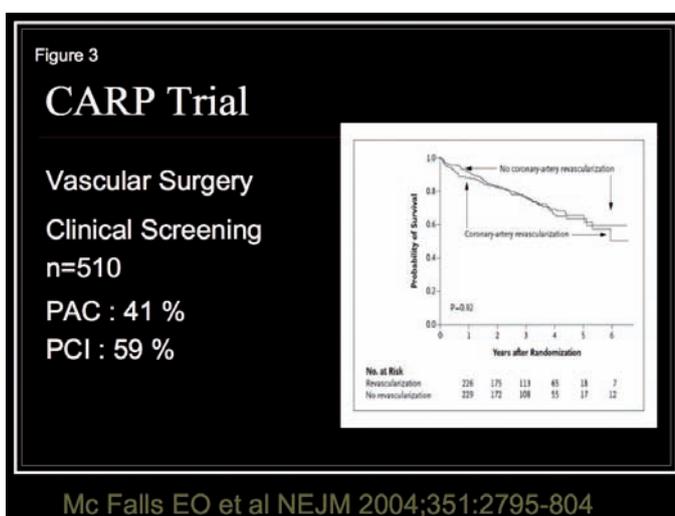


Fig. 3

avait été décidé une surveillance rigoureuse et répétée de l'ECG, voire un monitoring continu avec quantification des variations de ST et/ou chez lesquels des dosages systématiques de biomarqueurs ont été effectués.

Lorsque le taux de Troponine (marqueur le plus sensible et le plus spécifique) s'élève au décours de l'intervention chirurgicale le pronostic à distance est d'autant plus péjoratif que le taux de ce marqueur est élevé, avec une mortalité multipliée par 2⁽⁷⁾ (Fig. 1) y compris en l'absence de tout symptôme ou modification ECG.

Dans les cas où un monitoring quantifié des variations du segment ST est possible on considère que plusieurs sous-décalages de ST totalisant 2 heures ou un seul sous-décalage de ST d'une durée de 30 minutes témoigne d'une lyse cardiomyocytaire⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Aspects Thérapeutiques

La prévention est le pilier de la démarche thérapeutique. Elle fait appel à une définition du risque de chaque patient, à partir de scores évoqués au cours d'autres exposés de la même session, à une préparation médicamenteuse au sein de laquelle les beta-bloqueurs sélectifs et à longue demi-vie (aténolol, bisoprolol) sont efficaces et ce d'autant plus que le risque initial est élevé (Fig. 2)⁽¹¹⁾, les Statines qui pourraient, utilisées en préopératoire, diminuer de façon très significative le risque d'ischémie péri-chirurgicale (effet stabilisant et anti-inflammatoire endothélial)⁽¹²⁾ et probablement le contrôle de la Glycémie sachant qu'une glycémie per et/ou post opératoire supérieure à 11 mmoles/l est susceptible de multiplier par 4 le risque d'infarctus au décours de certaines chirurgies⁽¹³⁾. Le degré d'agressivité hypoglycémiant est toutefois l'objet de controverses et la crainte d'hypoglycémies délétères est réelle. Toutefois les recommandations récentes⁽¹⁰⁾ considèrent que la gestion de la glycémie fait partie de la prise en charge périopératoire que les patients soient ou non diabétiques. En l'état actuel des connaissances il semble que la recherche d'une valeur voisine de 7 mmoles/l à l'aide d'une insulinothérapie soit un objectif utile et sécuritaire.

La question la **Revascularisation préopératoire** est souvent posée dès lors qu'une ischémie est démontrée (échographie de stress, isotopes...). Il y a légitimité à pratiquer dans ces cas une coronarographie mais il n'y a aucune preuve de l'utilité d'une revascularisation systématique comme l'a montré l'étude CARP⁽¹⁴⁾ (Fig. 3). Pour faire le lien entre la science et la pratique on peut proposer en cas d'anatomie à haut risque (par exemple une sténose serrée du tronc gauche) une revascularisation chirurgicale. En effet les patients pontés subissent moins fréquemment un infarctus périopératoire que les patients dilatés (Fig. 4)⁽¹⁵⁾. A l'inverse une sténose d'une artère coronaire droite non dominante n'a aucune raison, scientifique « actuelle » d'être dilatée en préopératoire car un tel geste ne prévient pas la survenue d'un accident ischémique aigu dans ce contexte.

Le traitement « curatif » est une quadrature du cercle faisant passer le thérapeute et son patient du risque hémorragique en utilisant des molécules anti-thrombotiques pourtant contraindiquées (anti GP2B/3A, Bivalirudine, doses de charge de Clopidogrel) à l'inefficacité face au thrombus qui vient de se former au contact d'une plaque fissurée. Aucune recommandation ne peut être proposée et seule une évaluation pluridisciplinaire entre chirurgien, anesthésiste et cardiologue permettra de choisir la stratégie qui paraîtra comporter le meilleur rapport risque – bénéfice.

Si de plus la situation clinique est telle qu'une revascularisation par angioplastie en urgence doit être proposée, le patient sera mis sous contreimpulsion intra-aortique si son état hémodynamique est précaire et l'angioplastie devra tenter d'éviter l'implantation d'un stent et donc d'obtenir un résultat angiographique « *stent-like* » à l'aide d'un ballonnet. L'utilisation d'une aspiration de thrombus peut également être pratiquée (par exemple à l'aide d'un catheter Export), ce qui dans certains cas permettra la réouverture du vaisseau sans avoir à traiter immédiatement la lésion pariétale, quitte à reprendre le patient ultérieurement et compléter le geste.

Conduite à tenir en cas d'infarctus péri-opératoire d'évolution favorable

Ne pas tenir compte d'une lésion myocardique périopératoire, bien que n'ayant eu aucune conséquence sur l'évolution clinique, constitue une erreur qui néglige un pronostic défavorable à moyen terme ⁽¹⁶⁾. Le patient doit au contraire être traité et évalué comme tout infarctus myocardique. Un bilan angiographique sera indiqué dès que les suites opératoires seront terminées et notamment que tout syndrome inflammatoire aura régressé. Ce bilan angiographique pourra être réalisé par coroscanner. C'est probablement au cours de cette période que la revascularisation par angioplastie apportera le plus de bénéfice au patient contrairement à la réalisation de ce même geste en périopératoire.

Conclusion

La période per et post-opératoire de chirurgie non cardiaque lourde et notamment vasculaire fournit de nombreux ingrédients de l'ischémie myocardique aigue. Les accidents coronariens aigus dans ce contexte s'expriment de façon prédominante dans ce contexte sans sus-décalage de ST et/ou avec une élévation des biomarqueurs de cytolysse notamment de la Troponine, plus sensible et plus spécifique.

Le risque de survenue d'un infarctus péri-opératoire doit pouvoir être prédit et des mesures de prévention doivent pouvoir être mises en œuvre. Ces mesures sont surtout médicamenteuses et la revascularisation « prophylactique » ne doit être envisagée qu'au cas par cas avec une préférence pour la chirurgie dans les situations anatomiques à haut risque. De nouvelles études mériteraient d'être initiées sur ce sujet fréquemment évo-

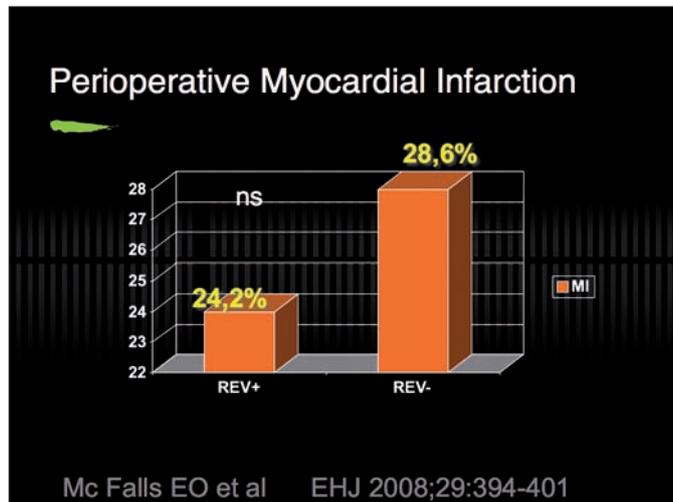


Fig. 4

qué en pratique quotidienne, compte tenu des progrès techniques en angioplastie et d'une meilleure maîtrise du traitement anti-plaquettaire.

Lorsqu'une revascularisation doit être effectuée « la main forcée » elle doit tendre à éviter l'implantation d'un stent et donc des antiplaquetitaires très puissants.

La phase opératoire étant passée cliniquement sans difficultés mais avec une preuve d'infarctus myocardique le patient devra être traité médicalement de façon rigoureuse puis faire l'objet d'un bilan fonctionnel et angiographique. ■

Références

1. Antmann EL *et al.* ACC/AHA Guidelines. STEMI focused update *Circulation* 2008; 117: 299-329
2. Van de Werf J *et al.* ESC Guidelines *Eur Heart J* 2008; 117: 2909-45
3. Thygesen K *et al.* Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:2173-95
4. Gualandro Menosi DL *et al.* Perioperative myocardial infarction forgotten *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1825-26
5. Priebe HJ *et al.* *BJ Anaesthesiol* 2004; 93:9-20
6. Priebe HJ *et al.* *BJ Anaesthesiol* 2005; 95:3-19
7. Kim JL *et al.* *Circulation* 2002; 106:2366-71
8. Landsberg G *et al.* *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2005; 19: 77-95
9. Adesanya AO *et al.* *Chest* 2006; 130: 584-96
10. Fleisher *et al.* ACC/AHA guidelines on perioperative myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 200;50:e161-240
11. Boersma E *JAMA* 2001; 285:1789-94
12. Poldermans D *et al.* *Circulation* 2003; 107:1848-51
13. Mac Girth MJ *et al.* *Neurosurgery* 2006; 58: 1006-13
14. McFalls EO *et al.* *N Engl J Med* 2004; 351:2795-804
15. Ward HB *et al.* *Ann Thor Surg* 2006; 82: 795-800
16. McFalls *et al.* *Eur Heart J* 2008;29:394-401



DR.

Dr Michel HANSEN

CARDIOLOGIE PÉRI OPÉRATOIRE ET CHIRURGIE EXTRA CARDIAQUE

Les traitements antiagrégants plaquettaires et la chirurgie non cardiaque

M. Hanssen*, P. Aubry**, P. Couppe*, F. De Poli*, P. Leddet*

* Pôle cardio-neurovasculaire CH HAGUENAU

** Hôpital privé Nord Parisien

L'angioplastie coronaire transluminale au ballon était grevée de deux types de complications majeures : dissection occlusive et resténose.

L'utilisation d'endoprothèses a très significativement diminué celles-ci, et actuellement, plus de 90 % des patients bénéficient de la mise en place d'au moins une endoprothèse.

Un sous-groupe de plus en plus important de la population est exposé, dans ce contexte, à la nécessité d'une chirurgie non cardiaque.

La mise en place d'une endoprothèse nécessite l'association d'une thérapeutique anti-agrégante plaquettaire par aspirine et thienopyridine pendant six semaines pour un stent nu et de six à douze mois pour un stent actif. Pendant cette période, toute interruption prématurée de ce traitement entraîne un risque de thrombose aiguë avec, en corollaire, une majoration de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaire. Dans l'étude rétrospective de la Mayo Clinic ⁽¹⁾ la fréquence des événements cardiaques majeurs était de 10,5 % lorsque la chirurgie non cardiaque était effectuée moins de 30 jours après l'angioplastie et de 2,8 % lorsqu'elle était effectuée dans un délai de plus de 90 jours pour les stents nus. En ce qui concerne les stents actifs, cette même fréquence était en moyenne de 6% jusqu'à un an et diminuée à 3.3% au-delà d'un an.

D'une manière générale, quelque soit le type d'endoprothèse, la mortalité intra hospitalière est évaluée entre 10 et 30 % ⁽²⁾ à laquelle il faut rajouter les éventuelles morts subites pré-hospitalières. D'autre part, la thrombose de stent, se traduit dans 70 à 80 % des cas par un IDM dont la mortalité entre six mois et un an est de 20 à 50%.

Toute intervention chirurgicale nécessite alors l'évaluation de la balance entre le risque de thrombose et le risque hémorragique, mais l'ampleur du problème et la stratégie sont encore à ce jour, très mal connues.

Des recommandations des sociétés scientifiques existent pour certains types de gestes avec soit la poursuite d'un traitement autorisé comme en anesthésie ⁽³⁾, dans certaines

procédures, en odontologie ⁽⁴⁾ et en gastro-entérologie ⁽⁵⁾, soit par arrêt impératif en urologie, chirurgie intracrânienne et chirurgie ophtalmologique ; mais dans les autres cas de figure, aucune conduite à tenir n'est codifiée.

Il paraît donc légitime, pour l'instant, d'introduire la notion de « prévention primaire » de thrombose associant justification de la revascularisation coronarienne avant un geste chirurgical, type et nombre d'endoprothèses implantées en fonction de l'âge, de la comorbidité, du sur-risque hémorragique, du sur-risque thrombogène et la notion de « prévention secondaire » évaluant risque thrombogène et hémorragique par une vraie concertation inter-disciplinaire.

Aucun traitement substitutif aux anti-agrégants plaquettaires n'a fait ses preuves. Une information éclairée du patient est donc impérative.

Des études et des registres complémentaires sont souhaitables afin de réellement appréhender l'importance de ce problème et d'évaluer les conduites à tenir les plus appropriées. ■

Références

- (1) Nutall G. *et al. Anesthesiology*, 2008;09-4:588-604
- (2) Lemesle G. *et al, arch mal cœur*, 2008;101,769-77
- (3) www.sfar.org
- (4) nwww.societe.chirubuc.com
- (5) www.sfed.org

CARDIOLOGIE PÉRI OPÉRATOIRE ET CHIRURGIE EXTRA CARDIAQUE

Les traitements du patient cardiaque en dehors des antiagrégants plaquettaires.

Comment les gérer avant et après la chirurgie non cardiaque ?



Dr A. DIBIE (Paris)

A. Dibie

Département de Pathologie cardiaque
Institut Mutualiste Montsouris, PARIS

Dans le monde, parmi les 100 millions d'interventions chirurgicales non cardiaques réalisées chaque année, un million présente une complication cardiovasculaire. La première cause étant l'ischémie myocardique péri-opératoire qui augmente la morbi-mortalité cardiovasculaire et multiplie par 9 les complications postopératoires ⁽¹⁾. La chirurgie provoque une sécrétion accrue de catécholamines qui a pour conséquence immédiate, une élévation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. Il a été démontré une relation étroite entre la fréquence cardiaque moyenne et l'ischémie myocardique péri-opératoire (Feringa *et al*, *Circulation* 2006, **Fig. 1**).

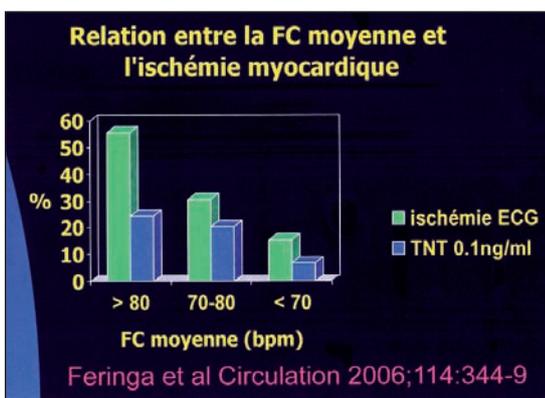


Figure 1: Il existe une relation étroite entre la FC moyenne et l'ischémie péri-opératoire

Avant tout, la chirurgie non cardiaque du patient cardiaque doit tenir compte du niveau de risque : chirurgie à haut risque, antécédents de cardiopathie ischémique, d'insuffisance cardiaque, d'AVC ou AIT, de diabète insulino-requérant, d'insuffisance rénale créatinine > 2.0 mg/dL. Il a été démontré que la mortalité et les événements cardiaques majeurs sont étroitement liés au niveau de risque préopératoire (Lee *et al*, *Circulation* 1999).

Bétabloquants

Au cours de cette période péri-opératoire à haut risque cardiovasculaire, les bétabloquants (BB) ont fait la preuve

de leur efficacité. Mangano *et al* ⁽²⁾ ont démontré les premiers, l'efficacité de l'aténolol, réduisant la mortalité et les complications cardiovasculaires à 6, 12 et 24 mois de façon significative en post chirurgie. L'étude randomisée DECREASE conduite par Poldermans ⁽³⁾ comparant le bisoprolol versus placebo, introduit 37 jours avant la chirurgie vasculaire, est significative : 34 % de décès et d'infarctus du myocarde non fatals sous placebo contre 3,4 % sous bisoprolol à J 28 postopératoire. Certaines études randomisées comparant le métoprolol versus placebo nuancent l'efficacité des bétabloquants en péri opératoire (POBBLE 2005, DIPOM 2006, MAVS 2006). La large **étude randomisée POISE** ⁽⁴⁾, 191 centres, 23 pays comparant en double aveugle les effets du métoprolol à un placebo chez 8351 patients présentant un ou plusieurs risques cardiovasculaires, opérés pour un acte non cardiaque amène à des conclusions nuancées vis-à-vis des bétabloquants. Le métoprolol LP 100 mg était administré 2 à 4 heures avant l'intervention et poursuivi à la dose de 200 mg/j durant 30 jours. Le métoprolol a entraîné des phénomènes de bradycardie et d'hypotension nécessitant un traitement. L'étude a montré à 30 jours, une diminution significative des infarctus non mortels, mais une augmentation des décès et des AVC.

Comme nous l'avons déjà dit en introduction, la mortalité et les événements cardiaques majeurs sont étroitement liés au niveau de risque préopératoire. Lindenauer *et al* ⁽⁵⁾

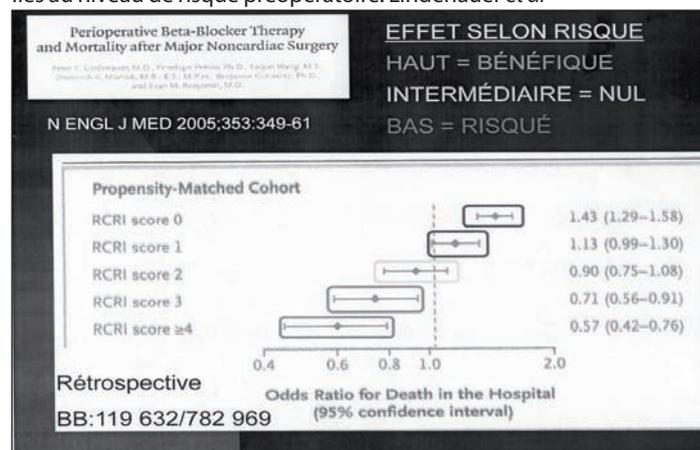


Figure 2: effet des Béta-bloquants en fonction du niveau de risque

ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: Executive Summary

Table 5. Recommendations for Perioperative Beta-Blocker Therapy Based on Risk Stratification

Surgery	No Clinical Risk Factors	1 or More Clinical Risk Factors	CHD or High Cardiac Risk	Patients Currently Taking Beta Blockers
Vascular	Class IIb, Level of Evidence: B	Class IIa, Level of Evidence: B	Class I, Level of Evidence: B	Class I, Level of Evidence: B
Intermediate risk	Class IIb, Level of Evidence: C	Class IIb, Level of Evidence: C	Class IIa, Level of Evidence: B	Class I, Level of Evidence: C
Low risk	Class IIb, Level of Evidence: C	Class IIb, Level of Evidence: C	Class IIa, Level of Evidence: B	Class I, Level of Evidence: C

Investigation et Poldermans J Am Coll Cardiol.2006

Probablement classe III

BB longue durée d'action

FC cible 60-65 bpm

Figure 3: recommandations des BB en chirurgie non cardiaque (ACC/AHA 2007)

ont publié une méta-analyse montrant que les BB sont d'autant plus bénéfiques que le risque cardiovasculaire est élevé. Mais, en cas de risque cardiovasculaire intermédiaire, l'effet des BB est nul et en cas de faible risque les BB sont risqués (Fig. 2).

Les guidelines ACC/AHA 2007 recommandent les conduites suivantes : introduire ou poursuivre les BB chez les patients à haut risque cardiovasculaire, utiliser des BB à longue durée d'action, débiter les BB plusieurs semaines en préopératoire, contrôler étroitement la fréquence cardiaque autour de 60-65 bpm, (Fig. 3).

Statines :

Médicaments hypocholestérolémiants, les statines ont aussi une action indépendante par un effet pléiotrope (fig. 4) agissant sur la fonction endothéliale, la stabilisation de la plaque et la diminution des facteurs de l'inflammation, dont la CRP. L'inflammation étant un facteur connu de risque cardiovasculaire. Dans la période péri-opératoire, les statines ont un effet cardioprotecteur indépendant est additif à celui des BB. Une étude randomisée a montré une diminution des infarctus du myocarde sous atorvastatine 20 mg débutée 20 jours avant la chirurgie vasculaire et poursuivie 15 j en postopératoire (Durazzo et al. J Vasc Surg 2004). De même, l'étude DECREASE III randomisée entre fluvastatine LP 80mg et placebo chez une population de 497 patients à risque élevé ayant une chirurgie vasculaire, a montré que le traitement par une statine diminue les événements ischémiques et cliniques à un mois, ainsi qu'une baisse de 20% du LDL et de la CRP ultrasensible (Poldermans ESC 2008, abstract 1688. Fig.5). Les recommandations ACC/AHA. 2008 préconisent l'introduction d'une statine en chirurgie vasculaire en préopératoire. Les statines doivent être poursuivies en péri-opératoire. Recommandations de classe IA et IB. (Fig. 6).

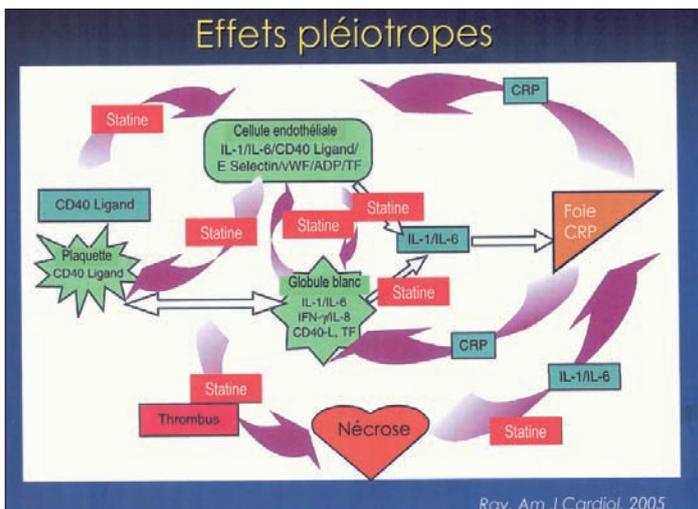


Figure 4: effets anti inflammatoires des statines

IEC et ARA2

Les Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2) protègent la fonction rénale en péri-opératoire. Mais, chez les patients sous BB, les IEC peuvent accroître le risque d'hypotension. Il faut différencier l'utilisation des IEC et des ARA2 chez l'hypertendu et chez l'insuffisant cardiaque à dysfonction ventriculaire gauche systolique. Il est recommandé de maintenir les IEC chez l'insuffisant cardiaque stable à dysfonction ventriculaire gauche, classe I C. Par contre il faut arrêter les IEC 24h avant l'intervention chez le patient hypertendu car il existe un risque d'hypotension péri-opératoire. La même attitude est recommandée avec les ARA2 (Fig. 7).

Dérivés nitrés

Bien que diminuant l'ischémie myocardique, les dérivés nitrés ne sont pas recommandés en chirurgie non cardiaque, il peut exister une interaction avec les autres drogues, un risque d'hypotension et d'ischémie myocardique. Recommandation ESC 2008 classe III B.

Inhibiteurs calciques et alpha 2 antagonistes

A propos des inhibiteurs calciques (IC), lorsqu'il existe une contre indication aux BB, certains IC bradycardisants, tels que diltiazem ou verapamil, peuvent être utilisés si la fréquence cardiaque est bien contrôlée. Par contre les dihydropyridines sont contre-indiquées, recommandation ACC/AHA IIb C. Les Alpha 2 antagonistes n'ont pas démontré de bénéfice dans la chirurgie non cardiaque, recommandation III C.

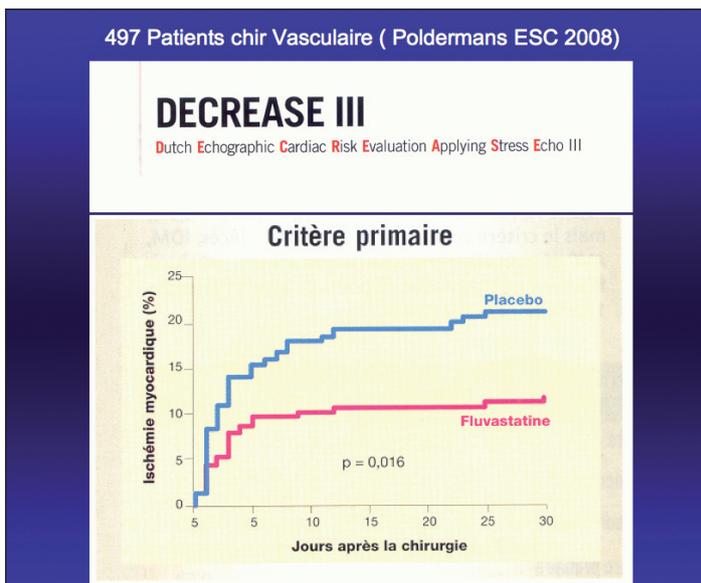


Figure 5 : effet positif de la fluvastatine en chirurgie vasculaire.

COMPTÉ RENDU DE LA SESSION COMMUNE CNCHG/SFC AUX JEC

Diurétiques

Les diurétiques doivent être arrêtés la veille de l'opération chez les hypertendus et repris par voie orale en post opératoire dès que possible, recommandation de classe IC. Chez l'insuffisant cardiaque, les diurétiques seront maintenus en péri-opératoire, classe IC. Les anomalies électrolytiques, hypokaliémie, hypomagnésémie seront corrigées en préopératoire, classe IA. (ESC 2008).

Revascularisation coronaire

Avant la chirurgie non cardiaque, chez un patient cardiaque stable, nous devons nous assurer de l'existence récente ou non de pontages coronaires ou d'angioplasties utilisant des stents nus ou actifs. Il faut tenir compte du délai de la procédure avant d'autoriser une chirurgie non cardiaque programmée. Le report de 3 mois après implantation de stent nu et de 12 mois après stent actif sont des recommandations de l'ESC 2008 de classe IB (Fig. 8).

Conclusion

Dans toutes les situations de chirurgie non cardiaque, la stratification du risque du patient cardiaque est indispensable et doit être évaluée et discutée de façon collégiale entre le chirurgien, l'anesthésiste et le cardiologue. De cette évaluation, au cas par cas, découle la bonne gestion du traitement, en dehors des antiagrégants plaquettaires qui est abordé dans un autre article au sein de cette revue. Pour diminuer l'ischémie myocardique péri-opératoire, le message essentiel repose sur l'utilisation des bêtabloquants à longue durée d'action, bénéfique chez le patient à haut risque, le contrôle de la fréquence cardiaque 60 – 70 b/mn, l'introduction ou le maintien d'une statine surtout en chirurgie vasculaire, l'arrêt des IEC sauf en cas d'insuffisance cardiaque à FE VG altérée.

La plupart des autres médicaments ne sont pas indispensables en péri-opératoires chez le patient cardiaque opéré d'une chirurgie non cardiaque. ■

Références

- 1) Mangano DT *et al.* Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing non cardiac surgery *N Engl J Med* 1990; 323:1781-8
- 2) Mangano DT *et al.* Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after non cardiac surgery. Multicenter study of perioperative ischemia research group. *N Engl J Med* 1996;335:1713-20
- 3) Poldermans D *et al.* The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high risk patients undergoing vascular surgery *N Engl J Med* 1999;341:1789-94
- 4) POISE Trial Investigator Devereaux PJ *et al.* Rationale, design, and organization of the perioperative ischemic evaluation (POISE) trial. A randomized controlled trial of metoprolol versus placebo in patients undergoing non cardiac surgery. *Am Heart J*;2006;152:223-30
- 5) Lindenauer PK *et al.* Perioperative beta-blockers therapy and mortality after major non cardiac surgery *N Engl J Med* 2005;353:349-61.

Statines Recommandations ESC 2008		
Recommendation statins	Class	Level of Evidence
Statins should be continued up to and including the day of surgery and continued as soon as possible postoperatively	I	B
In patients scheduled for vascular surgery statins should be started in due time before surgery	I	A

Figure 6 : les statines doivent être maintenues ou introduites en péri-opératoire.

IEC recommandations ESC 2008		
Recommendations ACE-inhibitors and AT1-blockers	Class	Level of Evidence
ACE inhibitors or AT1-blockers should not be withdrawn before non-cardiac surgery in stable patients with LV systolic dysfunction (class I, level of evidence C)	I	C
Transient discontinuation of ACE-inhibitors or AT1-blockers before non-cardiac surgery in patients without LV systolic dysfunction (class IIa, level of evidence C).	IIa	C

Figure 7 : Les IEC peuvent induire un risque d'hypotension à l'induction

Revascularisation coronaire avant chirurgie non cardiaque. Recommandations ESC 2008		
Recommendation revascularization stable/ asymptomatic patients	Class	Level of evidence
Stable or asymptomatic patients with previous CABG in the last 5 year can be sent for non-cardiac surgery without further delay	I	C
Stable or asymptomatic patients with recent angioplasty can be cleared for non-cardiac surgery within 2 weeks after intervention	IIa	B
Stable or asymptomatic patients with recent bare metal stent placement can be sent for elective non-cardiac surgery 3 months after intervention	I	B
Stable or asymptomatic patients with recent drug-eluting stent placement can be sent for elective non-cardiac surgery 12 months after intervention	I	B

Figure 8 : chirurgie et revascularisation coronaire

CARDIOLOGIE PÉRI OPÉRATOIRE ET CHIRURGIE EXTRA CARDIAQUE



Drs F. ABOUKHOUDIR, J.-L. HIRSCH

Le risque cardiologique pré-opératoire comment l'évaluer et le gérer

F. Aboukhoudir, S. Rekik, J.-L. Hirsch

CH Avignon

Introduction

Les complications cardiaques touchent 8 % des opérés dans les pays occidentaux¹. 60 % des décès post-chirurgicaux au 30^e jour sont dus à des maladies coronaires². L'étude NCEPD en 2001 relevait, pour le Royaume-Uni, jusqu'à 180 000 complications cardiaques post-opératoires graves, avec 9 000 décès. Aux Etats-Unis, on estime chaque année jusqu'à 1 million de complications cardiaques post-opératoires³.

Le pronostic est sévère : ainsi, l'étude de Mangano⁴ montrait que, lorsqu'il y a une complication cardiaque grave, la survie à 2 ans est de l'ordre de 20 %.

Physiopathologie

91 % des épisodes ischémiques sont silencieux, survenant en post-opératoire immédiat (J0 - J3) dans 98 % des cas.

L'infarctus du myocarde est l'accident le plus fréquent.

Les complications coronariennes peuvent être de deux ordres :

- déséquilibre entre les apports fournis et la consommation d'oxygène ;
- et d'autre part rupture de plaques.

Beaucoup d'éléments peuvent intervenir sur l'équilibre entre les apports et la consommation d'oxygène :

- **la diminution des apports** : hypotension, anémie (transfusion si hématicrite inférieure à 30 %), hypoxie, tachycardie (traitement par bêtabloquants mais aussi analgésiques) ;
- **la consommation d'oxygène** peut être augmentée par cette même tachycardie, mais aussi par l'hypertension et les frissons (pouvant nécessiter un traitement par hypothermie).

La rupture de plaque est moins prévisible. Toutefois, dans le contexte péri-opératoire, elle survient lors de déséquilibre hémodynamique, et sur des terrains pré-disposés qu'il convient de dépister.

Pour une troponine supérieure à 1,5, la mortalité à 6 mois est multipliée par 6.

L'évaluation pré-opératoire

Celle-ci est évidemment très importante, elle a commencé à être stratifiée à partir de 1996, date des premières recommandations de l'ACC/AHA. Cette évaluation tient compte de la lourdeur du geste chirurgical, du terrain du patient, ce qui permettra de diminuer les facteurs de risque, mais aussi d'avoir une évaluation objective tant pour l'information du patient, que pour peser les avantages et risques de l'intervention chirurgicale, notamment s'il y a une solution alternative.

Cette évaluation se fera par 3 étapes

Evaluation clinique, électrique et biologique.

Evaluation fonctionnelle.

Evaluation invasive.

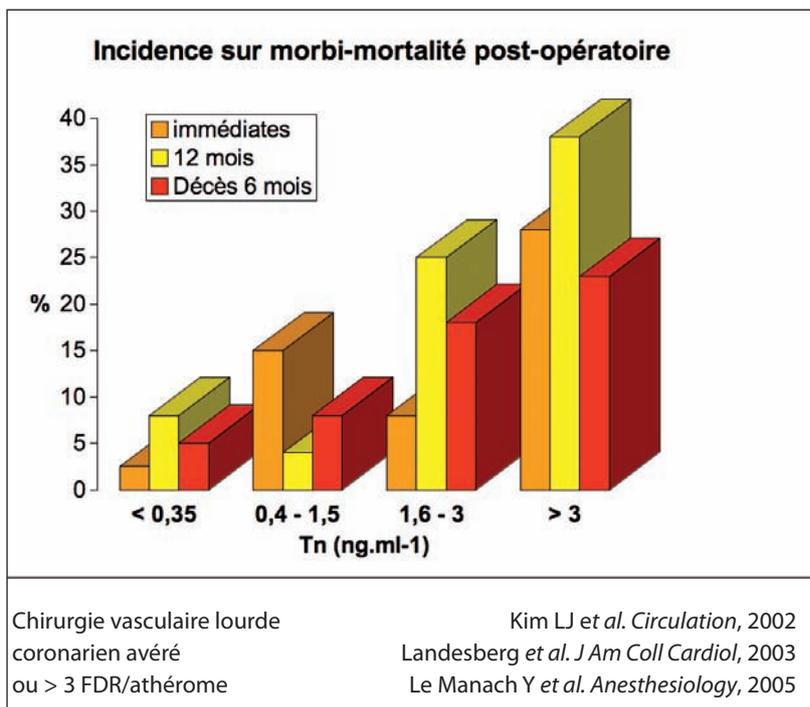


Figure 1

Evaluation clinique

L'interrogatoire et l'examen clinique permettent d'apporter des éléments parfois évidents : existence d'un angor, d'une dyspnée, d'une arythmie.

L'ECG renseigne sur le rythme (excitabilité et conduction) et la repolarisation.

La biologie renseigne sur le terrain (glycémie, bilan lipidique, filtration glomérulaire) et sur des critères éventuellement aggravants (anémie, syndrome inflammatoire avec élévation de la CRP).

En 1999, Lee (*Circulation*) puis Boersma en 2001 (*JAMA*) ont stratifié le risque clinique par 7 critères :

- Age > 70 ans,
- Intervention à haut risque (Fig. 2),
- Cardiopathie ischémique,
- Diabète,
- Insuffisance cardiaque,
- Antécédent d'AVC,
- Insuffisance rénale sévère.

On voit sur la figure 2 que les patients ayant de 0 à 2 critères de Lee ont un risque péri-opératoire faible, notamment s'ils sont traités par bêtabloquants. A partir de 3 critères de Lee (Fig. 3), le risque augmente significativement et justifie l'exploration complémentaire.

Evaluation fonctionnelle

Ils ont pour but principal d'évaluer le risque coronarien, mais ils apportent également d'autres types de renseignements :

ECG d'effort

La valeur pronostique s'exprime si la fréquence cardiaque atteint la maxima théorique (220 - l'âge), ce qui est rarement faisable en période pré-opératoire.

Bien sûr il sera évité en cas de sténose aortique serrée, d'anévrisme de l'aorte abdominale menaçant...

Même s'il ne renseigne pas sur la topographie de l'ischémie, il a une forte valeur pronostique. Ainsi, en cas d'épreuve positive 37 % des patients risquent un infarctus post-opératoire (contre 1,5 % seulement si l'épreuve est normale).

La scintigraphie au thallium

Elle peut être faite à l'effort, avec les mêmes avantages et limites que l'épreuve d'effort. Mais elle peut aussi être sensibilisée au Dipyridamole, avec une valeur pronostique toutefois discutée. Sa valeur prédictive négative est intéressante, même si le Dipyridamole ne reproduit que de façon très lointaine les situations hémodynamiques péri-opératoires.

Enfin, rappelons que la scintigraphie est un examen coûteux et irradiant.

L'échographie de stress (DOBUTAMINE), voire d'effort

Cet examen s'est progressivement imposé dans la sphère

Risque lié à la chirurgie

- ❖ **Risque majeur (mortalité prévisible >5%)**
 - ❖ Geste majeur urgent surtout chez le vieillard
 - ❖ Geste sur l'aorte et vaisseaux périphériques
 - ❖ Geste long hémorragique et/ou avec 3e secteur important
- ❖ **Risque moyen (mortalité prévisible <5%)**
 - ❖ Carotide, tête et cou, prostate
 - ❖ Intervention orthopédique ou traumatologie
 - ❖ Laparotomie ou thoracotomie
- ❖ **Risque mineur (mortalité prévisible <1%)**
 - ❖ Geste superficiel, endoscopique, mammaire et cataracte

Figure 2

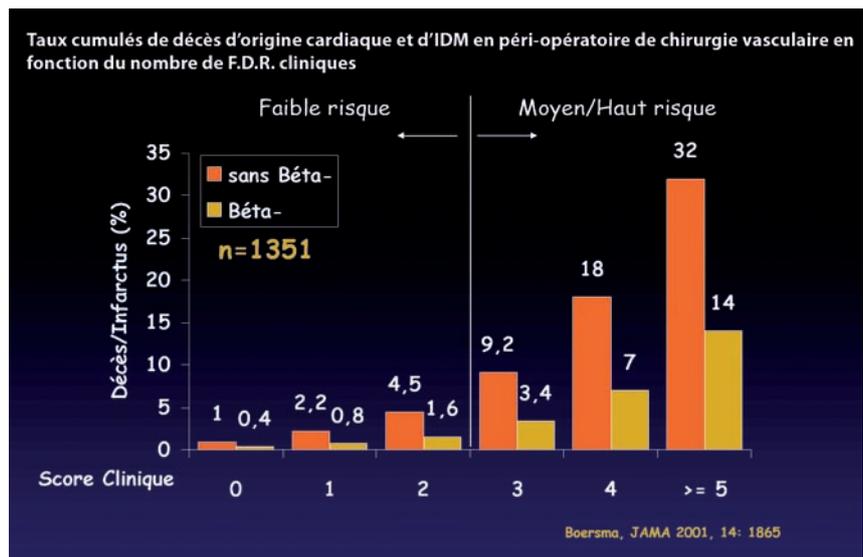


Figure 3

cardiologique, non seulement parce qu'il est aisément faisable, une fois la courbe d'apprentissage réalisée, mais parce qu'il apporte également des arguments pronostics importants :

1. Fréquence cardiaque seuil

Si les événements ischémiques arrivent avant 70 % de la FMT, les patients ont 53 à 66 % de risque d'événement cardiaque péri-opératoire (Poldermans, *Circulation* 1997). Inversement, si les événements arrivent au-delà des 70 % de la FMT, le risque péri-opératoire tombe au-dessous de 21 %.

Dans cette étude, tous les décès péri-opératoires, d'origine cardiaque, sont survenus chez des patients ayant un test positif avant les 70 % de la FMT.

2. Nombre de segments ischémiques à l'échographie de stress ^{6,9}. Le *cut off* est à 4 segments :

Le risque cardiologique pré-opératoire comment l'évaluer et le gérer

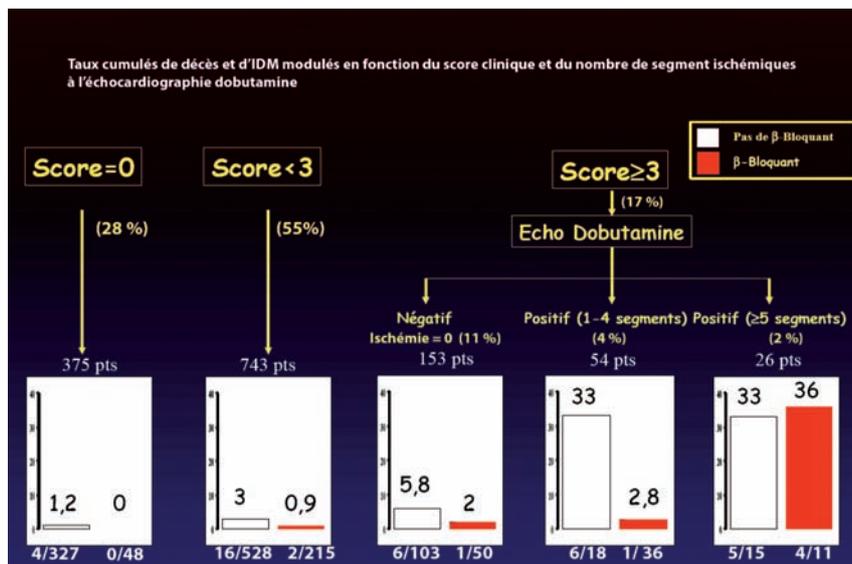


Figure 4

une ischémie limitée entre 1 et 4 segments, aura un taux d'événement cardiaque péri-opératoire de 2,8 %. Inversement, à 5 segments et plus, le taux d'événement péri-opératoire monte à 36 % (Fig. 4).

Après l'évaluation clinique, et par exploration fonctionnelle, 3 groupes de patients peuvent être individualisés :

- **Risque faible** : moins de 3 critères de Lee, ou échographie de stress négative.
- **Risque intermédiaire** : échographie positive pour une fréquence supérieure à 70 % de la FMT.
- **Risque élevé** : échographie positive pour une fréquence cardiaque inférieure à 70 % de la FMT.

La coronarographie

En se servant des critères échographiques ci-dessus, un consensus se dessine pour proposer la coronarographie lorsqu'il y a un risque élevé, ou lorsqu'il y a un risque intermédiaire avec 5 secteurs ou plus ischémiques à l'échographie.

Mais on peut également proposer la coronarographie d'emblée à certains patients ; il s'agit de patients coronariens connus avec certains antécédents :

- Angioplastie du tronc coronaire, ou de lésions tritrunculaires non contrôlées depuis 2 ans,
- Pontage coronarien, ou infarctus n'ayant pas été contrôlé depuis 2 ans,
- Patient symptomatique au repos ou pour des efforts minimes, ou patient cliniquement évolutif.

Traitement péri-opératoire

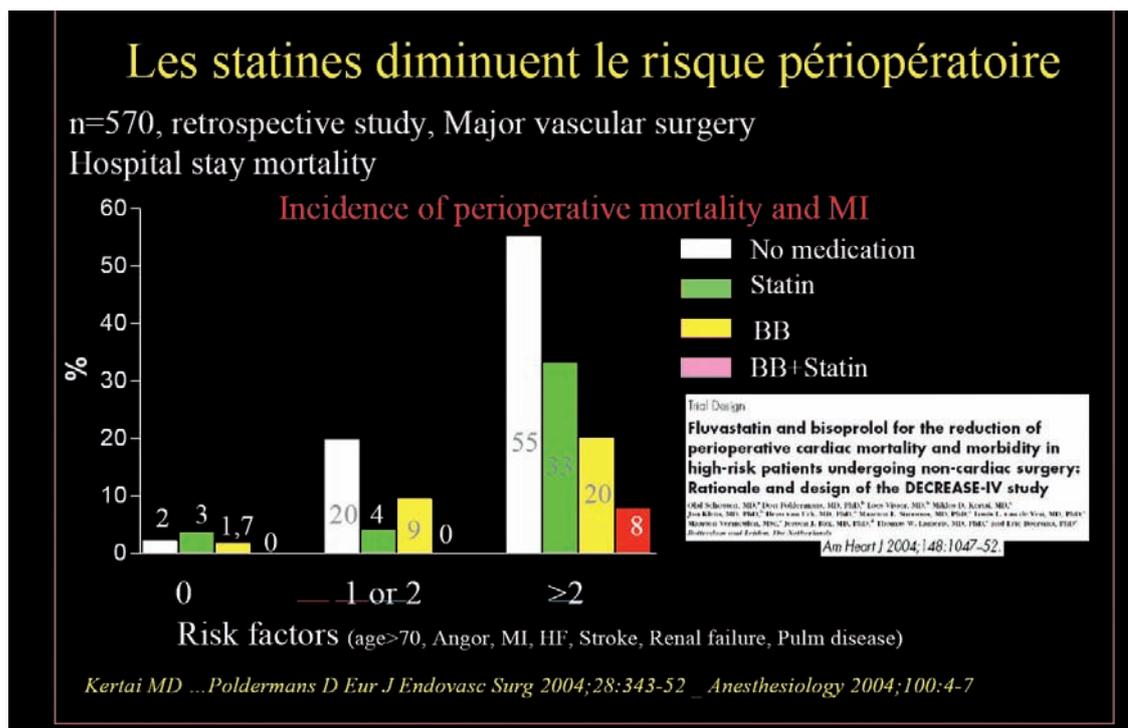
Les bêta-bloquants

Depuis les études de Lee, puis Boersma, on voit nettement l'avantage des bêtabloquants.

De nombreuses études ont confirmé cet intérêt, et pourtant ces traitements continuent à ne pas être utilisés de façon suffisante.

L'enquête de pratique clinique⁷ faite en France en 2004 sur 321 patients en chirurgie vasculaire et thoracique, montrait que 66 % des patients était éligible pour les bêtabloquants (selon les critères ci-dessus développés), soit 215 patients. Seul 46 % des patients éligibles était bêtabloqué, et chez ceux-là 40 % seulement avaient une fréquence cardiaque satisfaisante, entre 55 et 65/min.

Figure 5



Les bêtabloquants ont été critiqués, d'abord par l'**étude Poise** (AHA 2007) sur une cohorte de 8351 patients, puis très récemment sur la méta-analyse Bangalore⁸ de 12306 patients (dont les 8351 patients de l'étude Poise). En effet, si le nombre d'infarctus a diminué au 30^e jour, il y a eu une augmentation de la mortalité globale et du risque d'AVC. Il faut toutefois noter que dans l'**étude POISE**, le METOPROLOL est utilisé à forte dose (100 à 300 mg), en pré-opératoire immédiat (entre 2 et 4 h) et sans titration (alors même que les recommandations ACC/AHA 2002 recommandaient déjà de commencer plusieurs jours ou semaines avant la chirurgie, et de titrer le bêtabloquant pour obtenir une fréquence cardiaque entre 50 et 60 bpm.

Il semble donc préférable de continuer la stratégie bêtabloquant lorsqu'il y a 3 ou plus critères de Lee : débuter plusieurs jours avant la chirurgie, titrer pour une fréquence entre 50 et 60, et maintenir plusieurs jours en post-opératoire.

Les statines

Les **études DECREASE 2** (AHJ 2004) et **DECREASE 3** (2008) ont montré un net bénéfice de la FUVASTATINE donnée en pré-opératoire chez des patients devant bénéficier d'une chirurgie vasculaire. Ce bénéfice est indépendant des valeurs de cholestérol pré-opératoire (cholestérol total ou LDL) et ce bénéfice thérapeutique s'ajoute au bénéfice des bêtabloquants (**Fg. 5**). Ce bénéfice est rapporté à un effet pléiotrope, par probable renforcement de la cape fibreuse des plaques athéromateuses.

Les anti-agrégants plaquettaires

Ils peuvent être discutés au cas par cas, et sont développés dans un autre article de cette revue.

L'angioplastie coronarienne

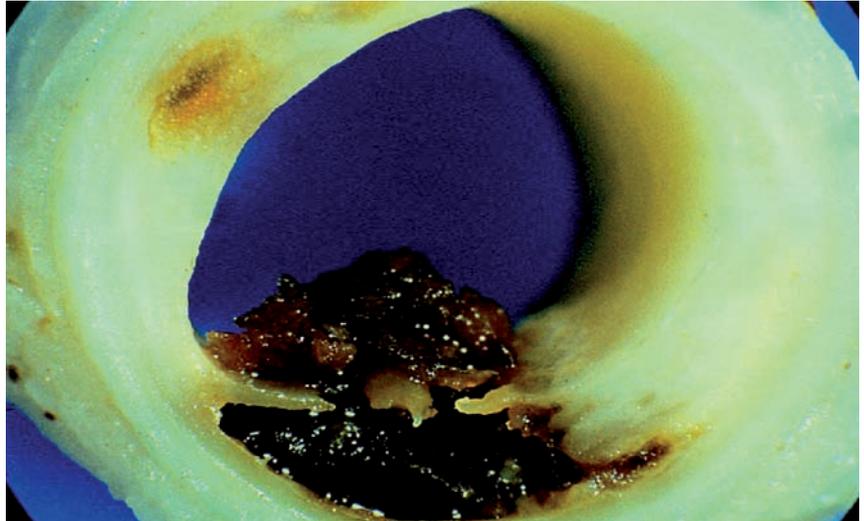
Si elle est préconisée en cas de sténose avec retard circulatoire, elle doit être évitée dans tous les autres cas. Même si la coronarographie objective une sténose serrée, il vaut mieux opérer le malade sous protection maximale (bêtabloquant, statine) avec une surveillance post-opératoire étroite en secteur de soins intensifs ou réanimation, et revasculariser idéalement au bout de quelques semaines.

Conclusion

Sélectionner les patients en fonction des critères de Lee et Boersma.

Exploration fonctionnelle pour les patients ayant 3 critères et plus, de préférence par échographie de stress. Cette échographie de stress doit déterminer le seuil et l'étendue de l'ischémie :

- Si le seuil est inférieur à 70 % de la FMT, il faut coronarographier le patient.
- Si le seuil est supérieur à 70 %, il faudra coronarographier le patient s'il y a 5 segments ou plus. S'il y a 4 seg-



Photo©Davies et al. Circulation 1996

ments ischémiques ou moins, l'intervention doit être faite sous bêtabloquant et statine.

L'angioplastie coronaire doit être réservée aux sténoses avec retard circulatoire, ou si l'intervention n'est pas urgente. Dans les autres cas, il vaut mieux privilégier l'intervention chirurgicale, quitte à prendre le malade en soins intensifs cardiologiques, si la coronarographie pré-opératoire a révélé des sténoses serrées. ■

Références

1. Samain E, Marty J. *Prévention de l'ischémie myocardique* In : Communication scientifique, Mapar 2001. Mapar éditions; 2001:107-114
2. Campling JC, Devlin HB. *The report of the national confidential enquiry into perioperative deaths* (CEPOD) London,national; 2001
3. Mangano DT. Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology*. 1990 ; 72 ;153-84
4. Mangano DT, Brownerws, Long-term cardiac prognosis following non cardiac surgery. The study of perioperative ischemia research group; *Jama*. 1992;268 : 233-9
5. Kim LJ , Martinez EA, Faradayn N *et al*, Cardiac troponin-i predicts short-term mortality in vascular surgery patients. *Circulation*. 2002 ; 106 : 2366-71
6. Poldermans D, Arnese M R,Fioretti PM *et al*. Substained prognostic value of dobutamine stress echocardiography for late cardiac events after major vascular surgery *Circulation* 1997 ; 95:53-58
7. Geeraerts T, Albaladejo P, Maty J. Utilisation pré opératoire des bêtabloquants en chirurgie vasculaire et thoracique. *J Ann Fr Anesth Réan*. 2004 ; 23 : 804-10
8. Bangalore S, Wetterslev *et al*. Perioperative beta-blockers in patients having non-cardiac surgery: a meta-analysis. *Lancet*,2008 ; 372 :1962-76
9. Boersma E , Poldermans D , Bax *et al*. Decrease study group (dutch echocardiographic cardiac risk evaluation applying stress echocardiography). Predictor of cardiac events after major vascular surgery: role of clinical characteristics , dobutamine echocardiography,and beta-blocker therapy, *Jama*. 2001 : 285 ; 1866-73
10. Eagle K A, Berger PB *et al*. Guideline update for preoperative cardiovascular evaluation for non cardiac surgery-executive summary: ACC/AHA. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:542-53



DR

Dr Thierry Denolle

SESSION HTA

Prise en charge de l'hypertension artérielle légère à modérée chez la femme enceinte

Th. Denolle

Réseau Rivarance – Dinard

L'hypertension au cours de la grossesse		
HTA avant la Grossesse (< 20 Semaines)	Pas de protéinurie	Protéinurie (> 500 mg/24h ou > 2+)
NON	HTA gravidique	Prééclampsie
OUI	HTA chronique	HTA chronique avec Prééclampsie surajoutée

Tableau I

MESURE AMBULATOIRE PA: Valeurs limites hautes		
	PAS	PAD
PREMIER TRIMESTRE (mm Hg)	127	82
DEUXIEME TRIMESTRE (mm Hg)	127	83
TROISIEME TRIMESTRE (mm Hg)	131	88

Contard S et al: Am J Hypertens 1993; 6: 880-4.

Tableau II

L'HTA au cours de la grossesse constitue une cause majeure de morbidité et de mortalité foetale, néonatale mais aussi maternelle dans les pays occidentaux. On estime qu'environ 10% des grossesses se compliquent d'HTA (1% : HTA chronique préexistante à la grossesse, 7% : HTA gravidique, 2% : pré-éclampsie). La définition du type d'HTA au cours de la grossesse est fonction du niveau de la pression artérielle avant la grossesse (ou avant la 20^{ème} semaine de grossesse) et de l'existence ou non d'une protéinurie significative (> 300 mg/24h) (**Tab. I**). La physiopathologie et le pronostic de cette HTA sont en effet très différents suivant le type d'HTA.

L'HTA gravidique liée à la vascularisation placentaire pathologique disparaît le plus souvent après l'accouchement. Cependant, environ 17 % resteront hypertendues 3 mois après. La pré-éclampsie s'accompagne d'un risque élevé de complications maternelles (hématome rétro placentaire et complications cardio-vasculaires pouvant aboutir au tableau d'éclampsie) et foetales (retard de croissance intra-utérin, prématurité voire décès). L'HTA chronique de physiopathologie différente car préexistante à la grossesse s'accompagne cependant d'un risque plus élevé de pré-éclampsie surajoutée et persistera après l'accouchement. Enfin, la définition d'HTA au cours de la grossesse dépend du niveau tensionnel suivant le type de mesure utilisée et du moment durant la grossesse. En effet, la pression artérielle diminue progressivement jusqu'au 2^e trimestre puis s'élève de nouveau en fin de grossesse (**Tab. II**). L'existence d'un effet blouse blanche est très fréquent lors de la grossesse ce qui justifie l'utilisation large des mesures en dehors du cabinet : MAPA ou auto-mesure. La MAPA permet de plus d'examiner le cycle nyctéméral dont l'abolition serait un élément pronostique de pré-éclampsie mais son utilisation par les obstétriciens est encore peu fréquente. L'auto-mesure (**Tab. III**), d'utilisation plus répandue, nécessite un appareil validé durant la grossesse. Cependant, cette validation disparaît le plus souvent en présence d'une pré-éclampsie et bien entendu, cette technique ne permet pas d'examiner le cycle nyctéméral. Par contre, son utilisation couplée avec la télétransmission permet une surveillance prolongée à domicile de la pression artérielle, voire de l'albuminurie évitant des hospitalisations itératives. Une fois le diagnostic d'HTA confirmée et son type défini, il convient de discuter de sa prise en charge. En présence d'une HTA sévère (PA > 170/110 mmHg) ou d'une pré-éclampsie, l'hospitalisation est indispensable le risque maternel et foetal étant élevé. L'interruption de la grossesse doit se discuter en équipe pluri disciplinaire, le traitement antihypertenseur ne permettant que de protéger transitoirement la femme d'une complication cérébro-vasculaire. En présence d'une HTA légère à modérée, le bénéfice d'un traitement médicamenteux antihypertenseur est loin d'être certain. En effet, toutes les études examinant le bénéfice éventuel d'un tel traitement étaient réalisées avec des faibles effectifs ne permettant pas de conclure. Les méta-analyses réalisées ont seulement retrouvé un bénéfice attendu en termes de diminution du risque d'HTA sévère, d'hospitalisations et

Prise en charge de l'HTA légère à modérée chez la femme enceinte

du nombre d'antihypertenseurs rajoutés. Par contre, aucun bénéfice n'a été retrouvé pour le fœtus, ni pour la mère pour le risque d'hématome rétro placentaire, de césarienne, de pré-éclampsie ou d'éclampsie (**Tab. IV**) ...

Quel antihypertenseur proposer ? Les études réalisées n'ont pas permis non plus de retrouver une différence majeure entre les classes. Si les bêtabloquants semblent réduire plus que la méthildopa le risque d'HTA sévère, il n'existe pas de différence sur les autres critères plus importants. Seuls les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 doivent être évités lors de la grossesse du fait du risque de malformation cardiovasculaire et neurologique en cas d'exposition durant le premier trimestre et du risque de toxicité en particulier rénale durant le deuxième et troisième trimestre. De même, les diurétiques doivent être évités dans la mesure du possible afin d'éviter une hypovolémie. Ainsi, les recommandations européennes conseillent d'utiliser les bêtabloquants en particulier le labétalol (en évitant l'aténolol), la méthildopa et les inhibiteurs calciques (**Tab. V**).

Enfin, **quand débiter un traitement médicamenteux en présence d'une HTA légère à modérée lors de la grossesse ?** Tout d'abord, il convient de discuter son arrêt en présence d'une femme ayant une HTA chronique déjà traitée avant la grossesse, la pression artérielle diminuant spontanément durant les deux premiers trimestres. En présence d'une HTA légère à modérée de découverte récente lors de la grossesse, les recommandations internationales ne sont pas unanimes dans les indications d'un tel traitement. Néanmoins, les dernières recommandations européennes publiées en 2007 proposent de débiter un traitement si la PA est supérieure à 150/95 mmHg ou à 140/90 mmHg si l'HTA est compliquée ou symptomatique.

Sous traitement, il convient de vérifier l'absence d'hypotension surtout brutale sous traitement qui risquerait d'être fatal pour le fœtus. La MAPA est là aussi, un examen intéressant. D'autre part, il a été établi qu'il existe une corrélation négative entre le niveau de baisse de pression artérielle obtenue et le poids de l'enfant à la naissance.

Enfin, après l'accouchement, même si la pression artérielle revient à la normale rapidement durant les semaines qui suivent, il convient d'effectuer vers 3 mois un bilan, puis de suivre au long cours cette patiente, son risque cardio-vasculaire étant plus élevé. Une prévention primaire adaptée doit lui être proposée afin d'éviter un accident cardio-vasculaire dans le futur.

Conclusion

La physiopathologie de l'HTA durant la grossesse et donc sa prise en charge diffère bien entendu suivant le niveau tensionnel mais aussi suivant son type et le terme de la grossesse au moment de sa découverte. Une prise en charge multidisciplinaire est souvent nécessaire afin de discuter du risque de la poursuite de la grossesse, le traitement antihypertenseur n'ayant pas démontré de grande efficacité en particulier pour le fœtus en présence d'une HTA légère à modérée. ■

AUTOMESURE

• Valeurs de référence durant la grossesse:

Definies: moyenne + 2SD:

95th percentile:

	PAS/ PAD (mmHg)		PAS DBP (mmHg)
1 ^{er} trimestre	118/ 73	1 ^{er} trimestre	116/70
2 ^{ème} trimestre	117/ 73	2 ^{ème} trimestre	113/ 70
3 ^{ème} trimestre	121/ 80	3 ^{ème} trimestre	118/ 76

Denolle T Am J Hypertens 2005; 18:1178-80

Tableau III

Traitement antiHTA vs aucun:

28 essais, 3200 patients

Suivi	Nb études	Nb Patients	RR (95% IC)
HTA sévère	19	2409	0.50 [0.41-0.61]*
Effets Ilres maternels	11	934	1.53 [1.10-2.12]*
Preeclampsie	22	2702	0.97 [0.83-1.13]
Eclampsie	5	578	0.34 [0.01-8.15]
HELLP	1	197	2.02 [0.38-10.78]
Mortalité fœtale/NN	26	3081	0.73 [0.50-1.08]
Prématurité	14	1992	1.02 [0.89-1.16]
Hypotrophie	19	2437	1.04 [0.84-1.27]

D'après Abalos et al Cochrane Database Syst Rev 2007;(1):CD002252.

Tableau IV

Antihypertenseurs durant la grossesse

Probablement sans danger

Danger!

- Méthildopa
- Clonidine
- Hydralazine
- Béta bloquant (sauf aténolol)
- Alpha-bloquant

- Diurétique
- Aténolol
- IEC et ARA2

Inh Calc ?

Recommandations ESC/ESH 2007: méthildopa, labétalol, Inh Calc

Tableau V

HTA

Preterax

PERINDOPRIL Tert-butylamine 2 mg + INDAPAMIDE 0,625 mg

Bipreterax

PERINDOPRIL Tert-butylamine 4 mg + INDAPAMIDE 1,25 mg

Perfusion

Mieux perfuser...

...Pour gagner dans l'hypertension

Pression artérielle



*BIPRETERAX est indiqué chez les patients pour lesquels la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par perindopril seul.

09 PR 02 P / 12-08 - lots de cyan

Composition : PRETERAX : perindopril tert-butylamine, 2 mg – indapamide, 0,625 mg. BIPRETERAX : perindopril tert-butylamine, 4 mg – indapamide, 1,25 mg. Excipient à effet notoire : lactose monohydraté. 64,175 mg. **Forme pharmaceutique :** comprimé blanc, bâtonnet, sécable. BIPRETERAX : comprimé blanc, bâtonnet. **Propriétés :** association EC/durétique, code ATC, D03BA04. **Indications :** PRETERAX : hypertension artérielle essentielle. BIPRETERAX : traitement de l'hypertension artérielle essentielle. BIPRETERAX est indiqué chez les patients pour lesquels la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par perindopril seul. **Posologie et mode d'administration :** PRETERAX / BIPRETERAX : 1 cp/j en une seule prise. **Insuf. rénale :** Si Cl_{cr} : 30-60 ml/min : PRETERAX : 1 cp/j. BIPRETERAX : instaurer trait. à la poso. appropriée de l'association libre. Contrôle périodique créatininémie et kaliémie. Si $Cl_{cr} < 30$ ml/min : contre-indiqué. **Sujet âgé :** PRETERAX : 1cp/j. **Contre-indications :** hypersensibilité au perindopril ou à tout autre EC, à l'indapamide ou à tout autre sulfamide, à l'un des excipients. • Antécédents d'angio-œdème (œdème de Quincke) lié à la prise d'un EC. • Angio-œdème héréditaire ou idiopathique. • Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (cf. § grossesse et allaitement). • Allaitement. • Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). • Encéphalopathie hépatique. • Insuffisance hépatique sévère. • Hypokaliémie. • En règle générale, ce médicament est déconseillé en cas d'association avec des médicaments non antiarythmiques pouvant causer des torsades de pointes (cf. § interactions). En raison du manque de données, PRETERAX/BIPRETERAX ne doit pas être utilisé chez les patients dialysés et les patients en insuffisance cardiaque décompensée non traitée. **Mises en garde spéciales :** • Assoc. lithium non recommandée. • Risque de neutropénie/agranulocytose, de thrombocytopénie et d'anémie chez patients présentant une maladie vasculaire du collagène, recevant un immunosuppresseur, de l'allopurinol ou du procainamide. • Angio-œdème (œdème de Quincke), angio-œdème intestinal, arrêt immédiat du trait. • Réactions anaphylactoides lors d'une désensibilisation et/ou en cas d'exposition à une membrane de dialyse. • Assoc. diurétiques épargneurs de potassium non recommandée. • Risque d'encéphalopathie hépatique en cas d'atteinte hépatique : arrêt immédiat du trait. • Photosensibilité. **Précautions d'emploi :** • Ins. rén. fonctionnelle : arrêt du trait, et reprendre éventuellement à poso. réduite ou avec un seul des constituants. • Hypotension sévère : rétablir volémie et PA et reprendre éventuellement à poso. réduite ou avec un seul des constituants. • Kaliémie : contrôler kaliémie. • Toux : disparition à l'arrêt du trait. • Surveillance hydroélectrolytique si diarrhée ou vomissements. • Enfant/Adolescent : efficacité et tolérance non établies. • Surveillance régulière de la kaliémie et natrémie, en particulier chez les sujets âgés et/ou dénutris et/ou polyméd., corticoïdes, coronariens, insuffisants cardiaques. • Risque d'hypotension et/ou d'insuf. rénale en cas de PA initiale basse, déplétion hydrosodée importante, sténose artérielle rénale, insuf. cardiaque, cirrhose œdémateuse. • Sujet âgé : contrôler fonction rénale et kaliémie avant traitement. • Allergodépense connue : hypertens. rénovas., insuf. cardiaque sévère (stade IV), DIO : instaurer trait. à faible dose. • Sténose valve mitrale ou aortique, cardiomyopathie hypertrophique : prudence si obstruction du VG. • Risque d'hypercalcémie : arrêt trait. en cas d'explor. fonction. parathyroïdienne. • Contrôle glycémie chez diabétiques, notamment si hypokaliémie. • Chirurgie/Anesthésie : risque d'hypotension en particulier avec agents hypotenseurs ; arrêt trait. la veille intervention, insuf. hépatique : arrêt trait. si jaunisse ou élévation enz. hépat. • Patients hypernatrémiques : risque accès de goutte. • Sports : risque react. positive tests antidopage. • Du fait de la présence de lactose : contre-indication si galactosémie congénitale, malabs. glucose et galactose et synd. de déficit en lactase. **Interactions :** • Assoc. déconseillées : lithium, diurétiques épargneurs de potassium (spironolactone, triamtrène, seuls ou ass.), sels potassium, suppléments potassiques. • Assoc. avec précautions d'emploi : médicaments donnant des torsades de pointes, antidiabétiques (insulines, sulfamides hypoglycémiques), baclofène, AINS, salicyl. à forte dose, hypokaliémiques, digitaux. • Assoc. à prendre en compte : antidépess. imipram. (tricycliques), neurolept. corticostéroïdes, tétracosactide, autres antihypertenseurs, metformine, produits contraste iodés, sels calcium, cotépoïne, allopurinol, agents cytostatiques ou immunosuppresseurs, corticoïdes (voie générale), procainamide, anesthésiques, diurétiques, sels d'or. **Grossesse, allait. :** Cf. § Contre-indication. Aptitude à conduire et utiliser machines : peut être diminuée chez certains patients. **Effets indésirables :** Fréquent : paresthésie, céphalées, asthénie, étourdissements, vertiges, troubles de la vision, acouphènes, hypotension orthostatique ou non, toux sèche, dyspnée, constipation, bouche sèche, nausées, vomissements, douleurs abdominales, dysgueusie, dyspepsie, diarrhée, rash, prurit, éruptions maculopapuleuses, crampes muscul., asthénie. Peu fréquent : troubles de l'humeur ou du sommeil, bronchospasme, angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la gorge et/ou du larynx, urticaire, réactions d'hypersensibilité, principalement dermatologiques, chez les sujets prédisposés aux réactions allergiques ou asthmatiques, purpura, aggravation possible d'un lupus érythémateux disséminé préexistant, insuf. rénale, impuissance, transpiration. **Tires rage :** thrombocytopénie, leucopénie/neutropénie, agranulocytose, anémie aplasique, anémie hémolytique, anémie sur des terrains particuliers (transfusions rénaux, hémodialyses), confusion, arythmie dont bradycardie, tachycardie ventriculaire, fibrillation auriculaire, angine de poitrine, et infarctus du myocarde, éventuellement secondaire à une hypotension excessive chez des patients à haut risque, pneumonie eosinophile, rhinite, pancréatite, hépatite cytolytique ou cholestasique, érythème multiforme, nécrose épidermique toxique, synd. de Steven Johnson, en cas de photosensibilité ont été rapportés, insuf. rénale aigue. **Fréquence inconnue :** En cas d'insuf. hépatique, la survenue d'une encéphalopathie hépatique est possible. **Paramètres biologiques :** Déplétion potassium, hyponatrémie avec hypovolémie à l'origine de déshydratation et d'hypotension orthostatique. Élévation de l'urémie et de la glycémie, augmentation modérée de l'urée et de la créatinine plasmatiques, réversible à l'arrêt du traitement. Élévation des taux plasmatiques de potassium, habituellement transitoire. **Rare :** augmentation de la calcémie. **Liste I. PRETERAX :** AMM 345 073-3 (1997, rév. 2008) 30 cp, séc. Prix : 26,40 € (CTJ) ; 0,88 € (AMM 356 289-3 (2006, rév. 2008) 90 cp, séc. Prix : 71,38 € (CTJ) ; 0,79 € (Remb. Séc. soc. 65 % Collect. AMM 560 698-3 (100 cp, séc. Collect. BIPRETERAX : AMM 345 073-2 (1997, rév. 2008) 30 cp, Prix : 26,40 € (CTJ) ; 0,88 € (AMM 356 289-1 (2006, rév. 2008) 90 cp, Prix : 71,38 € (CTJ) ; 0,79 € (Remb. Séc. soc. à 65 % Collect. AMM 560 700-3 : 100 cp, Collect. Inform. Méd. : Thermal Médical – 29 rue du Pont – 92578 Neuilly sur Seine Cedex, Tél. 01 55 72 60 00, Les Laboratoires Servier – 22 rue Garnier – 92578 Neuilly sur Seine Cedex. **Information plus complète :** cf. Vidal.

Valvulopathies : insuffisance mitrale (IM) ischémique

L'insuffisance mitrale ischémique

B. lung

Département de Cardiologie, Hôpital Bichat, Paris.



Dr.

Pr Bernard Lung

L'insuffisance mitrale (IM) ischémique tient une place à part parmi les valvulopathies, notamment par son mauvais pronostic et les incertitudes persistantes concernant les indications thérapeutiques. Dans la majorité des cas, il ne s'agit pas d'une valvulopathie à proprement parler car la structure la valve est normale et la régurgitation n'est que la conséquence d'anomalies du ventricule gauche.

La compréhension des mécanismes de l'IM ischémique a beaucoup progressé depuis une dizaine d'années, ce qui a permis une meilleure codification de l'évaluation échocardiographique. De plus, le pronostic péjoratif de l'IM ischémique est désormais mieux connu. En revanche, l'évaluation des différents traitements demeure difficile, notamment en raison des multiples facteurs de confusion au sein de cette pathologie hétérogène.

1. Physiopathologie

Le terme d'IM ischémique recouvre des mécanismes différents, dont l'identification a d'importantes implications sur la prise en charge des patients.

1.1. Insuffisance mitrale ischémique organique

L'IM organique est définie par la présence d'anomalies de l'anatomie de la valve ou de l'appareil sous-valvulaire mitral. Dans le cas de l'IM ischémique, la principale cause d'IM organique est la rupture de pilier ou d'un chef de pilier compliquant un infarctus du myocarde en phase aiguë, à l'origine d'une éversion d'un ou des deux feuillets mitraux dans l'oreillette gauche et donc d'une régurgitation aiguë massive.

Beaucoup plus rarement, il s'agit d'une élongation chronique d'un pilier mitral entraînant un prolapsus valvulaire.

1.2. Insuffisance mitrale ischémique fonctionnelle

Dans la grande majorité des cas, l'IM ischémique survient sur un appareil valvulaire et sous-valvulaire mitral anatomiquement normal. La régurgitation est alors une IM de type restrictif (type III dans la classification de Carpentier)⁽¹⁾. La restriction de la cinétique valvulaire est la conséquence d'une traction sur les feuillets mitraux, qui est exercée par l'appareil sous valvulaire en raison d'anomalies de la morphologie et/ou de la cinétique du ventricule gauche (**Fig. 1**). Il existe également une diminution des forces de fermeture agissant sur la valve en systole. Le déséquilibre entre l'accroissement des forces de traction et la diminution des forces de fermeture est à l'origine d'une fermeture incomplète de la valve mitrale, appelée fermeture en tente d'après l'aspect échocardiographique, qui se caractérise par un déplacement du point de coaptation des feuillets mitraux en avant de l'anneau mitral, vers la pointe du ventricule gauche⁽¹⁾. L'importance de ce phénomène peut être évaluée en

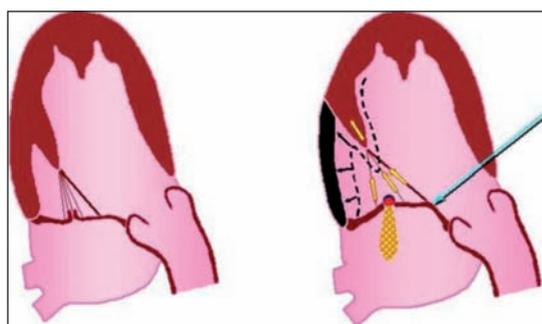


Figure 1 : Mécanisme de l'insuffisance mitrale ischémique chronique. La régurgitation est la conséquence du remodelage ventriculaire gauche qui exerce une traction sur les feuillets mitraux et cause donc une fermeture incomplète de la valve mitrale.

échocardiographie par la mesure de l'aire sous la tente, qui est bien corrélée à la sévérité de la régurgitation mitrale⁽²⁾.

Il peut s'agir d'une IM ischémique intermittente dans laquelle la régurgitation est dynamique et n'est observée que lors d'épisodes ischémiques aigus et/ou de modification des conditions de charge. Ces formes peuvent être difficiles à diagnostiquer car l'IM n'est observée que durant un syndrome coronaire aigu alors qu'elle est généralement absente dans les conditions de base.

Beaucoup plus souvent, il s'agit d'une IM ischémique chronique de type fonctionnel. Le remodelage ventriculaire gauche et les anomalies de la cinétique segmentaire sont à l'origine de forces de traction permanentes sur la valve mitrale. Même si le volume de la régurgitation peut varier en fonction des conditions de charge, ces patients présentent une IM permanente. Le défaut de coaptation entre les feuillets mitraux est aggravé par la dilatation de l'anneau mitral. Toutefois, une dilatation isolée de l'anneau mitral est insuffisante pour déterminer une IM fonctionnelle. Bien que la cause initiale de l'IM ischémique soit le remodelage ventriculaire gauche, la surcharge volumétrique secondaire à la régurgitation mitrale va initier un cercle vicieux qui tend à accroître la dilatation ventriculaire gauche et donc le volume de la régurgitation par une traction accrue sur les feuillets mitraux.

Le mécanisme de la régurgitation est le même que celui

Valvulopathies : insuffisance mitrale (IM) ischémique

observé dans les IM fonctionnelles des cardiomyopathies dilatées à coronaires normales.

2. IM aiguë par rupture de pilier

2.1. Présentation clinique

Le tableau est généralement celui d'un œdème aigu pulmonaire, parfois associé à un choc cardiogénique, compliquant un infarctus du myocarde au stade aigu, plus souvent de topographie inférieure qu'antérieure. Le souffle d'IM peut être peu intense en raison du bas-débit cardiaque, ce qui peut conduire à la méconnaissance du diagnostic. Ceci souligne l'importance de la réalisation d'une échographie cardiaque en urgence chez les patients présentant un syndrome coronaire aigu avec une mauvaise tolérance hémodynamique, surtout si l'infarctus semble peu étendu.

2.2. Investigations

L'échocardiographie en urgence permet de diagnostiquer une IM massive et son mécanisme en visualisant une éversion de la valve mitrale dans l'oreillette gauche. La rupture du pilier ou d'un chef de pilier est mieux visualisée en échocardiographie transoesophagienne lorsque l'état clinique du patient permet d'effectuer cet examen. L'échocardiographie permet également d'évaluer la fonction ventriculaire gauche.

La coronarographie doit être effectuée en urgence afin de préciser les indications de revascularisation coronaire.

2.3. Pronostic et traitement

Le pronostic spontané de l'IM aiguë par rupture de pilier est particulièrement mauvais avec une mortalité hospitalière de l'ordre de 80 % sous traitement médical ⁽³⁾. En cas de rupture partielle d'un chef de pilier, le pronostic est meilleur.

Le traitement médical fait appel aux inotropes et généralement à un ballon de contre-pulsion intra-aortique

La gravité du pronostic spontané justifie le recours à la chirurgie en urgence chaque fois qu'elle est possible. La mortalité opératoire est évaluée à 18,5 % dans une série récente et à 9 % pour les patients opérés depuis 1990, avec une survie de 65 % à 5 ans ⁽⁴⁾.

Le choix entre remplacement valvulaire et plastie est discuté. Il existe des incertitudes concernant la durabilité de la plastie mitrale dans ce contexte en raison des problèmes de cicatrisation de la réimplantation d'un pilier infarci, qui peut être l'origine d'une régurgitation résiduelle. Le remplacement valvulaire est donc souvent privilégié, en particulier dans les ruptures de pilier complètes.

3. IM ischémique intermittente

3.1. Présentation clinique

Les patients ont le plus souvent un examen clinique normal à l'état de base, en particulier avec un souffle d'IM minime ou absent. Ceci contraste avec des antécédents d'œdème aigu pulmonaires sévères et brutaux, associés

ou non à une douleur angineuse, alternant avec des périodes durant lesquelles le patient est paucisymptomatique ^(5,6).

Le plus souvent, le souffle d'IM n'est nettement perçu que lors des épisodes ischémiques qui s'associent généralement aux épisodes d'insuffisance cardiaque gauche.

3.2. Investigations

A l'état de base, l'échocardiographie ne montre en général qu'une IM fonctionnelle minime ou modérée et une dysfonction ventriculaire gauche ⁽⁵⁾.

L'examen essentiel pour le diagnostic de ces IM ischémiques intermittentes est l'échocardiographie d'effort, qui met en évidence une augmentation significative de la surface de l'orifice régurgitant et du volume régurgitant mesurés en échocardiographie Doppler quantitative, associés à une augmentation simultanée de la pression artérielle pulmonaire systolique. Cette augmentation dynamique du volume de la régurgitation mitrale est due à une majoration de la traction sur les feuillets mitraux, et donc de l'aire sous la tente, en raison d'une majoration des troubles de la cinétique segmentaire et/ou de la dilatation du ventricule gauche. Ces modifications dynamiques de la régurgitation mitrale à l'effort apparaissent très spécifiques de l'existence d'épisodes d'œdème aigu pulmonaires sévères et brutaux ⁽⁵⁾.

Chez ces patients, la coronarographie met en général en évidence une sténose serrée du réseau circonflexe ou de la coronaire droite ⁽⁶⁾.

3.3. Pronostic et traitement

Le pronostic est celui de la cardiopathie sous-jacente et dépend notamment des facteurs prédictifs usuels que sont l'âge, les comorbidités, la fonction ventriculaire gauche et la sévérité de la coronaropathie. Ce pronostic est toutefois aggravé par le risque d'œdème aigu pulmonaire brutal qui peut compromettre le pronostic vital, ce d'autant plus qu'il existe un risque de méconnaissance de cette forme particulière d'IM ischémique.

Dans la mesure où l'IM est dynamique et concomitante d'épisodes ischémiques aigus, la revascularisation coronaire isolée par angioplastie ou pontage est le traitement de choix, qui suffit généralement à supprimer l'IM ischémique intermittente et les épisodes d'œdème aigu pulmonaire.

4. IM ischémique chronique

4.1. Présentation clinique

Bien que l'IM soit moins sujette à d'importantes variations que dans le cas précédent, il existe également un risque de méconnaissance du diagnostic d'IM ischémique chronique car le souffle de régurgitation mitrale est souvent peu intense. Contrairement aux IM organiques où l'intensité du souffle est assez bien corrélée avec le volume régurgitant, une IM ischémique chronique sévère peut coexister avec un souffle de faible intensité en raison du bas débit cardiaque ⁽⁷⁾.

L'ECG peut montrer des séquelles d'infarctus, en particu-

lier dans le territoire inférieur ou latéral. Un élargissement des complexes QRS doit être recherché compte-tenu de ses implications thérapeutiques.

4.2. Investigations

4.2.1. Échocardiographie Doppler

L'échocardiographie est l'examen essentiel dans la prise en charge de l'IM ischémique: elle en permet le diagnostic par l'analyse du mécanisme de l'IM, elle en assure la quantification avec des seuils qui diffèrent de ceux utilisés pour l'IM organique, et elle met en évidence la dysfonction ventriculaire gauche qui est la cause de l'IM et a une valeur pronostique.

L'échocardiographie transthoracique est le plus souvent suffisante pour évaluer une IM ischémique.

- Diagnostic

L'échocardiographie bidimensionnelle met en évidence la restriction du mouvement des feuillets mitraux à l'origine de la fermeture incomplète (« *en tente*») de la valve mitrale⁽²⁾ (Fig. 2). Par ailleurs la structure des feuillets et de l'appareil sous-valvulaire est normale. Ces critères différencient l'IM ischémique de l'IM organique. Il est nécessaire de procéder à une analyse détaillée de la cinétique des feuillets mitraux, des caractéristiques du jet de régurgitation au Doppler, ainsi que du degré de remodelage et des indices de fonction du ventricule gauche⁽⁸⁾.

- Quantification

La quantification de l'IM ischémique, comme la quantification de toute régurgitation, doit faire appel à la conjonction de plusieurs critères⁽⁹⁾. La cartographie du jet régurgité dans l'oreillette gauche est aisée mais n'est pas un critère fiable. Les mesures d'échocardiographie Doppler quantitatives sont particulièrement utiles dans ce contexte où les conditions de charge sont souvent anormales. La quantification du volume régurgitant et de la surface de l'orifice régurgitant à l'aide de l'analyse la zone de convergence (PISA) est donc recommandée. Les seuils sont toutefois différents de ceux retenus dans l'IM organique. Les seuils de sévérité de l'IM ischémique ont été validés par leur valeur pronostique et sont de 20 mm² pour la surface de l'orifice régurgitant et 30 ml pour le volume régurgitant^(9,10). Rappelons que les valeurs permettant de conclure à une IM organique sévère sont respectivement de 40 mm² pour la surface de l'orifice régurgitant et 60 ml pour le volume régurgitant⁽⁹⁾.

L'estimation de la pression artérielle pulmonaire systolique à l'aide du flux d'insuffisance tricuspide fait partie du bilan de retentissement de l'IM.

- Analyse du ventricule gauche

Le remodelage ventriculaire gauche et les troubles de la cinétique ventriculaire gauche ont une valeur diagnostique, car ils sont une condition nécessaire à la survenue d'une IM fonctionnelle. Ils ont également une valeur pronostique. Les troubles de la cinétique segmentaire sont plus ou moins diffus mais prédominant souvent dans le territoire inféro-latéral.

Les indices usuels, en particulier la fraction d'éjection ventriculaire gauche, tendent à sous-estimer la sévérité de la dysfonction ventriculaire gauche en présence d'une IM volumineuse.

L'évaluation des dimensions et de la fraction d'éjection

ventriculaire gauche doit être associée à la recherche d'un asynchronisme inter- et intra-ventriculaire.

4.2.2. Échocardiographie de stress

L'échocardiographie de stress sous dobutamine n'a pas d'intérêt pour l'évaluation de l'IM ischémique elle-même. En effet, le volume régurgitant diminue généralement sous dobutamine⁽¹¹⁾.

En revanche l'échocardiographie sous dobutamine est indiquée pour rechercher une viabilité et/ou une ischémie myocardique en raison de leur valeur pronostique et de leurs implications thérapeutiques. La viabilité et l'ischémie peuvent également être recherchées à l'aide d'examens isotopiques.

4.2.3. Échocardiographie d'effort

Il est possible d'évaluer l'évolution des indices de quantification de l'IM ischémique au cours de l'effort. Dans l'IM ischémique chronique, l'augmentation de la surface de l'orifice régurgitant à l'effort à une valeur pronostique⁽¹²⁾.

4.2.4. Investigations invasives

La quantification de la régurgitation mitrale à l'aide de la ventriculographie n'a plus d'intérêt avec le développement de la quantification échographique⁽⁹⁾. Rappelons que les seuls indices de quantification de la régurgitation mitrale dont la valeur pronostique est validée sont ceux obtenus à l'échocardiographie Doppler.

En pratique, la seule investigation invasive indispensable dans le bilan de l'IM ischémique est la coronarographie, à visée diagnostique, pronostique et thérapeutique.

4.3. Pronostic

4.3.1. Pronostic d'une IM ischémique après infarctus du myocarde

La valeur pronostique péjorative de l'IM ischémique a été initialement mise en évidence dans des études de thrombolyse en phase aiguë d'infarctus. Une série de 255 patients issus du groupe TIMI a montré qu'une IM ischémique était présente chez 17 % des patients en post-infarctus précoce et qu'une IM ischémique sévère était associée à une diminution de la survie à un an⁽¹³⁾. Les patients présentant une IM ischémique présentaient également d'autres facteurs pronostiques péjoratifs



Figure 2 : Insuffisance mitrale ischémique chronique sévère avec fermeture incomplète des feuillets mitraux (échocardiographie transthoracique).

Valvulopathies : insuffisance mitrale (IM) ischémique

comme un âge plus avancé, un diabète plus fréquent, des lésions coronaires plus étendues et une dysfonction ventriculaire gauche sévère. Toutefois, la présence d'une IM ischémique était associée à une surmortalité à un an en analyse multivariée ajustée sur ces différents facteurs de confusion ⁽¹³⁾.

Un travail issu de l'étude SAVE a ensuite montré que même une IM ischémique modérée était associée à une surmortalité tardive après un infarctus du myocarde ⁽¹⁴⁾. Une série de la Mayo Clinic a abouti à des conclusions concordantes chez 303 patients présentant un infarctus au-delà du stade aigu (après 16 jours), qui ont été comparés à 191 témoins appariés ayant présenté un infarctus du myocarde sans IM ischémique. La présence d'une IM ischémique était associée à une mortalité significativement accrue 5 ans après l'infarctus ⁽¹⁰⁾. En analyse multivariée, une IM ischémique avec une surface de l'orifice régurgitant $\geq 20 \text{ mm}^2$ était associée à une surmortalité tardive significative avec un risque relatif ajusté de décès de 2,2 ($p < 0,003$) ⁽¹⁰⁾.

4.3.2. IM ischémique chronique des cardiomyopathies ischémiques

Comme dans les suites d'un infarctus du myocarde aigu, la présence d'une IM ischémique modérée ou sévère est associée à une surmortalité tardive comparativement aux patients sans IM ischémique ou ayant une IM ischémique minimale ⁽¹⁵⁾. La présence d'une IM ischémique est aussi associée à une présentation plus sévère de la cardiopathie ischémique.

4.4. Méthodes thérapeutiques

4.4.1. Traitement médical

Contrairement aux IM organiques pour lesquelles le traitement chirurgical est indiqué d'emblée en cas d'IM sévère symptomatique, le traitement de première intention est toujours médical dans l'IM ischémique (9). Ceci est dû au fait que la dysfonction ventriculaire gauche est la cause de l'IM ischémique et non sa conséquence comme dans l'IM organique.

Le traitement doit donc suivre les recommandations de prise en charge de l'insuffisance cardiaque par dysfonction systolique, avec en particulier le recours aux bêta-bloquants et aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion à la posologie maximale tolérée ⁽¹⁶⁾.

Outre leurs bénéfices sur l'insuffisance cardiaque par dysfonction systolique, ces classes médicamenteuses peuvent entraîner une diminution du volume régurgité de l'IM ischémique.

4.4.2. Resynchronisation

La resynchronisation peut avoir un effet direct sur la diminution de volume de l'IM ischémique. Ceci est la conséquence de l'amélioration de la fonction systolique ventriculaire gauche, à long terme, d'une diminution de la dilatation cavitaire ^(17,18). Il persiste toutefois un certain degré de régurgitation et il est inhabituel d'observer une diminution franche de l'IM ischémique dans les formes les plus sévères ⁽⁶⁾.

Lorsqu'une resynchronisation est envisagée pour le traitement d'une IM ischémique peut se poser le problème

de l'indication concomitante d'un défibrillateur implantable car les patients présentent souvent une dysfonction ventriculaire gauche sévère d'origine ischémique.

4.4.3. Revascularisation coronaire

Contrairement au cas de l'IM ischémique intermittente, la revascularisation coronaire isolée n'est pas un traitement satisfaisant de l'IM ischémique chronique. Bien que la reperfusion coronaire en phase aiguë d'infarctus ou la revascularisation d'un myocarde viable aient pu être associées à la diminution de volume d'une IM ischémique sur des cas isolés, la revascularisation coronaire isolée n'entraîne qu'une diminution inconstante et modérée du volume de l'IM ischémique dans des séries numériquement importantes ⁽¹⁹⁾.

Il faut souligner que la quantification de l'IM ischémique par échographie transoesophagienne peropératoire n'est pas une méthode fiable en raison des conditions de charge particulières durant une circulation extracorporelle ⁽¹⁹⁾. La décision de corriger ou non une IM ischémique doit donc être impérativement prise avant l'intervention.

4.4.4. Correction chirurgicale de la régurgitation mitrale

La méthode de plastie mitrale la plus couramment employée pour corriger une IM ischémique chronique est la mise en place d'un anneau prothétique sous dimensionné, dont le but est de rétablir une coaptation entre les deux feuillets mitraux. Toutefois, cette méthode ne corrige pas la cause de l'IM ischémique, à savoir la traction sur les feuillets mitraux secondaire au remodelage du ventriculaire gauche (1). Ceci explique que les résultats de la plastie soient moins bons dans l'IM ischémique que dans l'IM organique. Il existe notamment une fréquence accrue de récurrence de la régurgitation mitrale (6). Le remplacement valvulaire mitral ne présente pas de particularité dans l'IM ischémique. La préservation de l'appareil sous-valvulaire mitral est recommandée dans la mesure où ces patients présentent généralement une dysfonction ventriculaire gauche.

4.4.5. Autres méthodes chirurgicales

Les limitations du traitement du traitement chirurgical conventionnel ont conduit ces dernières années au développement d'alternatives visant à une approche plus physiologique.

La section des cordages basaux de la valve mitrale réduit la traction sur les feuillets mitraux, ce qui permet de rapprocher le point de coaptation de l'anneau mitral et donc de diminuer la régurgitation. Cette technique a surtout été validée expérimentalement sur des modèles animaux ⁽²⁰⁾. Elle a été associée à une plastie mitrale conventionnelle dans quelques cas chez l'homme.

L'autre approche vise à corriger le remodelage ventriculaire gauche et donc à limiter ses conséquences sur la traction sur valve mitrale. Il peut s'agir d'un rapprochement des piliers mitraux, d'une chirurgie de réduction de volume de la cavité ventriculaire gauche ou d'une contention externe ⁽²¹⁻²³⁾.

4.4.6. Annuloplastie du sinus coronaire par voie percutanée

La proximité anatomique du sinus coronaire avec l'anneau mitral a conduit à la mise au point de dispositifs implantables par cathétérisme dans le sinus coronaire, dont le but est de diminuer la circonférence de l'anneau mitral. Les différents dispositifs ont comme point commun de comporter un stent distal et un stent proximal qui sont reliés par un pont qui se rétracte progressivement ou dont la longueur est ajustable lors de la procédure. Plusieurs dispositifs ont été expérimentés en pathologie humaine. Les résultats préliminaires confirment la faisabilité de la procédure et la possibilité d'une diminution de volume de la régurgitation mitrale ⁽²⁴⁾.

4.5. Résultats des différentes thérapeutiques

Les données concernant le traitement médical et la resynchronisation sont celles issues des grandes études portant sur l'insuffisance cardiaque par dysfonction systolique. Si certains traitements médicaux ainsi que la resynchronisation sont en plus susceptibles de diminuer le volume de la régurgitation mitrale, les conséquences à long terme de leur effet spécifique sur l'IM demeurent imprécises.

En ce qui concerne la chirurgie cardiaque associant pontage coronaire et correction de l'IM ischémique, les séries observationnelles mettent en évidence de façon concordante un risque opératoire nettement plus élevé que pour la correction de l'IM organique. La mortalité opératoire s'établit en effet autour de 10 % pour l'IM ischémique (**Tab. 1**) ⁽²⁵⁻³¹⁾, alors qu'elle est inférieure à 5 % dans l'IM organique en cas de remplacement valvulaire et de l'ordre de 1 % en cas de plastie.

Les résultats à moyen-terme de la chirurgie sont également moins bons dans l'IM ischémique que dans l'IM organique (**Tab. 2**) ^(25-27,29,31). D'autre part, la supériorité de la plastie sur le remplacement valvulaire n'est pas retrouvée avec la même constance que dans l'IM organique. Ceci est probablement lié en partie la fréquence des récurrences d'IM ischémiques après plastie, notamment sous l'influence de la poursuite du remodelage ventriculaire gauche ⁽³²⁻³⁴⁾. La comparaison des résultats des différentes études doit être extrêmement prudente en raison de l'hétérogénéité de l'IM ischémique chronique. Une des difficultés réside dans l'impossibilité de faire la part entre l'effet de la revascularisation coronaire sur un myocarde viable et l'effet de la correction de l'IM, que ce soit sur le remodelage inverse du ventricule gauche (diminution de la dilatation et amélioration de la fraction éjection), les symptômes ou la survie. Une étude ayant évalué l'effet d'une chirurgie de pontage coronaire associée à une plastie mitrale sur le remodelage inverse du ventricule gauche dans l'IM ischémique a porté sur 87 patients dont 86 % avaient une IM ischémique sévère, la fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne étant de 32 % ⁽³⁵⁾. La mortalité opératoire était de 8 % À 18 mois, 60 % des patients avaient un remodelage inverse du ventricule gauche, défini comme une diminution de 10 % ou plus du diamètre télédiastolique par rapport au préopératoire. Les deux facteurs prédictifs du remodelage ventriculaire gauche inverse étaient un diamètre télédiastolique préopératoire inférieur à

	n=	Mortalité opératoire(%)
Remplacement valvulaire ± pontage		
Grossi <i>et al.</i> ⁽²⁵⁾	71	20
Mantovani <i>et al.</i> ⁽²⁶⁾	41	7,3
Calafiore <i>et al.</i> ⁽²⁷⁾	20	10
Plastie mitrale ± pontage		
Grossi <i>et al.</i> ⁽²⁵⁾	152	10
Mantovani <i>et al.</i> ⁽²⁶⁾	61	8,2
Calafiore <i>et al.</i> ⁽²⁷⁾	82	3,9
Diodato <i>et al.</i> ⁽²⁸⁾	51	3,9
Glower <i>et al.</i> ⁽²⁹⁾	141	4,3
Fedoruk <i>et al.</i> ⁽³⁰⁾	97	8,2
Braun <i>et al.</i> ⁽³¹⁾	100	8

Tableau 1 : Mortalité opératoire après chirurgie de l'insuffisance mitrale ischémique chronique.

	n=	Survie à 5 ans (%)
Remplacement valvulaire ± pontage		
Grossi <i>et al.</i> ⁽²⁵⁾	71	57 ± 13
Mantovani <i>et al.</i> ⁽²⁶⁾	41	73 ± 9
Calafiore <i>et al.</i> ⁽²⁷⁾	20	66 ± 11
Plastie mitrale ± pontage		
Grossi <i>et al.</i> ⁽²⁵⁾	152	68 ± 10
Mantovani <i>et al.</i> ⁽²⁶⁾	61	67 ± 7
Calafiore <i>et al.</i> ⁽²⁷⁾	82	76 ± 5
Glower <i>et al.</i> ⁽²⁹⁾	141	56 ± 5
Braun <i>et al.</i> ⁽³¹⁾	100	71 ± 5

Tableau 2 : Survie à moyen-terme après chirurgie de l'insuffisance mitrale ischémique chronique.

65 mm et un diamètre télésystolique inférieur à 51 mm ⁽³⁵⁾. Une série récente comportant des évaluations échocardiographiques répétées chez 220 patients opérés d'un pontage coronaire associé à une plastie mitrale en raison d'une IM ischémique chronique a montré un remodelage ventriculaire gauche inverse très significatif un an après l'intervention. Toutefois la proportion de patients ayant un remodelage inverse diminuait progressivement au cours du temps, en relation avec la réapparition d'une régurgitation mitrale ⁽³⁶⁾.

Des études comparant revascularisation coronaire isolée et revascularisation coronaire combinée avec un geste mitral ont abouti à des conclusions contradictoires ^(37,38). Si la chirurgie combinée permet une diminution plus importante de la régurgitation mitrale, son bénéfice en terme de survie et de résultat fonctionnel n'est pas clairement établi. Une importante série rétrospective portant sur 682 patients, dont 126 opérés en raison d'une IM fonctionnelle a montré que les facteurs prédictifs de la survie correspondaient à ceux mis en évidence dans l'insuffisance cardiaque par dysfonction systolique, alors que la réalisation d'une plastie mitrale n'était pas un facteur prédictif de la survie tardive en analyse multivariée ⁽³⁹⁾.

L'expérience est encore trop limitée avec les dispositifs de plastie percutanée du sinus coronaire pour évaluer leur impact tardif sur les symptômes et la survie.

Valvulopathies : insuffisance mitrale (IM) ischémique

Indications de chirurgie mitrale dans l'IM ischémique chronique ⁽⁹⁾	Recommandation
Patients avec IM sévère, FEVG > 30% et indication de pontage coronaire	IC
Patients avec IM modérée et indication de pontage coronaire, si une plastie est faisable	IlaC
Patients symptomatiques avec IM sévère, FEVG < 30% et indication de pontage coronaire	IlaC
Patients avec IM sévère, FEVG > 30% sans indication de pontage coronaire, réfractaires au traitement médical, avec peu de comorbidités	IlbC

- IM : insuffisance mitrale - FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche

Tableau 3 : Recommandations de la Société Européenne de Cardiologie sur les indications de chirurgie mitrale dans l'IM ischémique chronique⁽⁹⁾.

4.6. Indications thérapeutiques

Malgré les incertitudes concernant l'évaluation des risques et des bénéfices des différentes possibilités thérapeutiques, les grandes orientations concernant le traitement de l'IM ischémique chronique sont résumées dans les recommandations 2007 de la Société Européenne de Cardiologie sur la prise en charge des valvulopathies (**Tab. 3**)⁽⁹⁾. Ces recommandations sont concordantes avec les recommandations 2005 de la Société Française de Cardiologie⁽⁴⁰⁾. Ces recommandations soulignent l'importance de recourir dans un premier temps à un traitement médical optimal tant par le choix que les doses des différentes drogues. La resynchronisation doit être envisagée chez les patients ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche $\leq 35\%$ et un élargissement des complexes QRS ≥ 120 msec. lorsqu'ils demeurent symptomatiques en classe III ou IV de la NYHA⁽¹⁶⁾.

Ce n'est que chez les patients restant symptomatiques malgré un traitement médical optimal, incluant la resynchronisation si elle est indiquée, que doit être discutée une intervention chirurgicale.

La seule recommandation de classe I en faveur d'une chirurgie mitrale dans le traitement de l'IM ischémique chronique concerne les patients symptomatiques ayant une IM ischémique sévère (surface de l'orifice régurgitant > 20 mm² et volume régurgitant > 30 ml), lorsque la fraction d'éjection ventriculaire gauche est $> 30\%$ et qu'il existe une indication de pontage coronaire en fonction de l'anatomie coronaire et de la présence d'une viabilité et/ou une ischémie myocardique étendue.

Lorsqu'il existe une indication de revascularisation coronaire mais que l'IM ischémique n'est que modérée, l'indication de la correction chirurgicale de l'IM ischémique combinée avec le pontage est une recommandation de classe IIa. Ceci repose sur le pronostic péjoratif des IM ischémiques modérées et le risque d'aggravation avec la poursuite du remodelage ventriculaire gauche.

En cas d'IM ischémique chronique sévère avec indication de revascularisation coronaire mais une fraction d'éjection ventriculaire gauche $< 30\%$, la recommandation est également de grade IIa.

En cas d'IM ischémique chronique sévère sans indication de revascularisation coronaire, l'indication d'un geste isolé sur la valve mitrale n'est qu'une recommandation de classe IIb, sous réserve que la fraction d'éjection soit $> 30\%$ et que le patient ait peu de comorbidités.

L'absence de recommandation pour un geste isolé sur la mitrale en cas de fraction d'éjection ventriculaire gauche $< 30\%$ reflète les incertitudes concernant le rapport bénéfice-risque de la correction des IM fonctionnelles avec dysfonction ventriculaire gauche sévère lorsqu'une revascularisation coronaire n'est pas envisageable.

Il n'existe pas de recommandation concernant les indications de plastie percutanée du sinus coronaire compte tenu du caractère récent de la technique.

En conclusion

L'IM ischémique doit être systématiquement recherchée devant toute cardiopathie ischémique, en particulier s'il existe des signes d'insuffisance cardiaque. Ceci justifie le recours à une analyse échocardiographique soignée car la clinique conduit à sous-estimer la fréquence et la sévérité de l'IM ischémique. Une analyse morphologique précise de la valve mitrale et du ventricule gauche est essentielle au diagnostic. Les critères de quantification de l'IM ischémique sont validés par leur valeur pronostique et diffèrent de ceux utilisés dans l'IM organique.

Il est désormais établi que la présence d'une IM fonctionnelle aggrave le pronostic d'une cardiopathie ischémique proportionnellement à la sévérité de la régurgitation. Contrairement aux valvulopathies organiques, le traitement de première intention de l'IM ischémique est médical. Chez les patients qui demeurent symptomatiques, les indications de chirurgie mitrale se discutent essentiellement chez ceux qui ont une IM ischémique sévère et une indication de pontage coronaire. Les indications opératoires doivent être discutées à l'issue d'une confrontation médico-chirurgicale prenant en compte tous les facteurs du risque opératoire, en particulier les comorbidités, qui sont fréquentes chez ces patients.

Les incertitudes persistantes concernant le rapport bénéfice-risque des différents traitements soulignent la nécessité de poursuivre l'évaluation des méthodes existantes ainsi que des nouvelles alternatives thérapeutiques. ■

Références

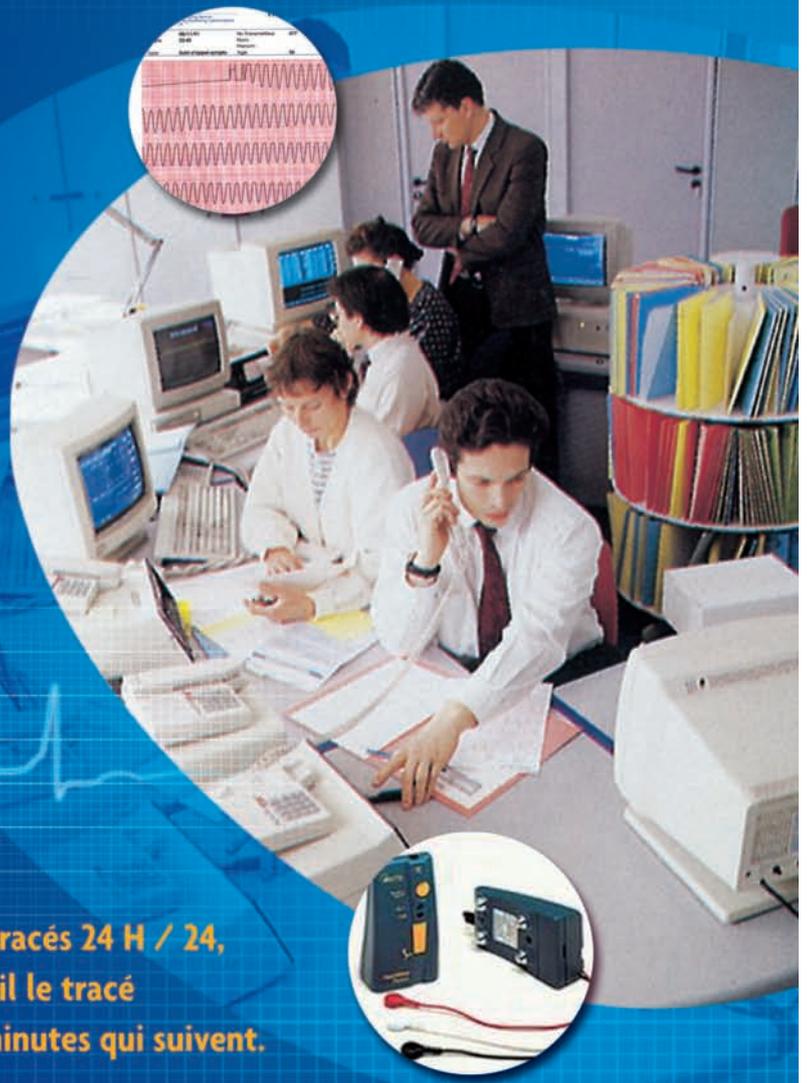
- Levine RA, Schwammenthal E. Ischemic mitral regurgitation on the threshold of a solution: from paradoxes to unifying concepts. *Circulation* 2005;112:745-58
- Yiu SF, Enriquez-Sarano M, Tribouilloy C, Seward JB, Tajik AJ. Determinants of the degree of functional mitral regurgitation in patients with systolic left ventricular dysfunction: A quantitative clinical study. *Circulation* 2000;102:1400-6
- Wei JY, Hutchins GM, Bulkley BH. Papillary muscle rupture in fatal acute myocardial infarction: A potentially treatable form of cardiogenic shock. *Ann Intern Med* 1979;90:149-52
- Russo A, Suri RM, Grigioni F, et al. Clinical outcome after surgical correction of mitral regurgitation due to papillary muscle rupture. *Circulation* 2008;118:1528-34
- Piérard LA, Lancellotti P. The role of ischemic mitral regurgitation in the pathogenesis of acute pulmonary edema. *N Engl J Med* 2004;351:1627-34
- Lancellotti P, Marwick T, Piérard LA. How to manage

- ischaemic mitral regurgitation. *Heart* 2008;94:1497-1502
7. Desjardins VA, Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Bailey KR, Seward JB. Intensity of murmurs correlates with severity of valvular regurgitation. *Am J Med* 1996;100:149-56
 8. Agricola E, Oppizzi M, Pisani M, Meris A, Maisano F, Margonato A. Ischemic mitral regurgitation : mechanisms and echocardiographic classification. *Eur J Echocardiogr* 2008;9:207-27
 9. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2007;28:230-68
 10. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ. Ischemic mitral regurgitation. Long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation* 2001;103:1759-64
 11. Heinle SK, Tice FD, Kisslo J. Effect of dobutamine stress echocardiography on mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:122-7
 12. Lancellotti P, Gérard P, Piérard L. Long term outcome of patients with heart failure and dynamic mitral regurgitation. *Eur Heart J* 2005;26:1528-32
 13. Tchong JE, Jackman JD, Nelson CL et al. Outcome of patients sustaining acute ischemic mitral regurgitation during myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1992;117:18-24
 14. Lamas GA, Mitchell GF, Flaker GC et al. Clinical significance of mitral regurgitation after acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:827-33
 15. Ellis SG, Whitlow PL, Raymond RE, Schneider JP. Impact of mitral regurgitation on long-term survival after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2002;89:315-8
 16. Dickstein KA, Cohen-Solal A, Filipattos G, et al. ESC Guidelines on diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2008;29:2388-442
 17. Breithardt OA, Sinha AM, Schwammenthal E, et al. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:765-70
 18. Kanzaki H, Bazaz R, Schwartzman D, Dohi K, Elif Sade L, Gorscan J. A mechanism for immediate reduction in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy. Insights from mechanical activation strain mapping. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1619-25
 19. Aklog L, Filsofi F, Flores KQ et al. Does coronary artery bypass grafting alone correct moderate ischemic mitral regurgitation ? *Circulation* 2001;104(suppl.):I68-I75
 20. Messas E, Guerrero JL, Handschumacher MD et al. Chordal cutting. A new therapeutic approach for ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 2001;104:1958-63
 21. Hvass U, Tapia M, Baron F, Pouzet B, Shafy A. Papillary muscle sling: a new functional approach to mitral repair in patients with ischemic left ventricular dysfunction and functional mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2003;75:809-11
 22. Suma H, Tanabe H, Uejima T, et al. Selected ventriculoplasty for idiopathic dilated cardiomyopathy with advanced congestive heart failure: midterm results and risk analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:912-6
 23. Acker MA, Bolling S, Shemin R, et al. Mitral valve surgery in heart failure : insights from the Acorn Clinical Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:568-77
 24. Rosengart TK, Feldman T, Borger MA, et al. Percutaneous and minimally invasive valve procedures: a scientific statement from the American Heart Association council on cardiovascular surgery and anaesthesia, council on clinical cardiology, functional genomics and translational biology interdisciplinary working group, and quality of care and outcomes research interdisciplinary working group. *Circulation* 2008;117:1750-67
 25. Grossi EA, Goldberg JD, LaPietra A et al. Ischemic mitral valve reconstruction and replacement: comparison of long-term survival and complications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;16:328-32
 26. Mantovani V, Mariscalco G, Leva C, Blanzola C, Cattaneo P, Sala A. Long-term results of the surgical treatment of chronic ischemic mitral regurgitation: comparison of repair and prosthetic replacement. *J Heart Valve Dis* 2004;13:421-8
 27. Calafiore AM, Di Mauro M, Gallina S, et al. Mitral valve surgery for chronic ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1989-97
 28. Diodato MD, Moon MR, Pasque MK, et al. Repair of ischemic mitral regurgitation does not increase mortality or improve long-term survival in patients undergoing coronary artery revascularization: a propensity analysis. *Ann Thorac Surg* 2004;78:794-9
 29. Glower DD, Tuttle RH, Shaw LK, Orozco RE, Rankin JS. Patient survival characteristics after routine mitral valve repair for ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:860-8
 30. Fedoruk LM, Tribble CG, Kern JA, Peeler BB, Kron IL. Predicting operative mortality after surgery for ischemic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 2007;83:2029-35
 31. Braun J, Van der Weire N, Klautz RJN, et al. Restrictive mitral annuloplasty cures Ischemic Mitral Regurgitation and heart failure. *Ann Thorac Surg* 2008;85:430-7
 32. Zhu F, Otsuji Y, Yotsumoto G, et al. Mechanism of persistent ischemic mitral regurgitation after annuloplasty: importance of augmented posterior mitral leaflet tethering. *Circulation* 2005;112:1396-1401.
 33. Hung J, Papakostas L, Tahta SA, et al. Mechanism of recurrent mitral ischemic mitral regurgitation after annuloplasty: continued LV remodeling as a moving target. *Circulation* 2004;110(suppl 1):I185-I190
 34. Kongsarepong V, Shiota M, Gillinov AM, et al. Echocardiographic predictors of successful versus unsuccessful mitral valve repair in ischemic mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 2006;98:504-8
 35. Braun J, Bax JJ, Versteegh MI, et al. Preoperative left ventricular dimensions predict reverse remodelling following restrictive mitral annuloplasty in ischemic mitral regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:847-53
 36. Gelsomino S, Lorusso R, De Cicco G, et al. Five-year echocardiographic results of combined undersized mitral ring annuloplasty and coronary artery bypass grafting for chronic ischaemic mitral regurgitation. *Eur Heart J* 2008;29:231-40
 37. Kang DH, Kim MJ, Kang SJ, et al. Mitral valve repair versus revascularization alone in the treatment of ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 2006;114(1 Suppl):I499-I503
 38. Mihaljevic T, Lam B-K, Rajeswaran J, et al. Impact of mitral valve annuloplasty combined with revascularization in patients with functional ischemic mitral regurgitation. *Am Coll Cardiol* 2007;49:2191-2201
 39. Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF, Pagani FD, Welch K, Koelling TM. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:381-7
 40. Tribouilloy C, De Gevigney G, Acar C, et al. Recommendations de la Société Française de Cardiologie concernant la prise en charge des valvulopathies acquises et des dysfonctions de prothèse valvulaire. *Arch Mal Coeur* 2005;98(suppl.):5-61.



Premier Centre de télétransmission téléphonique de l'électrocardiogramme (ECG) depuis 1988,

Le Groupement Européen d'Applications Télémédicales réceptionne chaque jour des centaines d'ECG, soit en provenance de patients pour lesquels leur cardiologue a prescrit un cardio contact Heartone, enregistreur de rythme cardiaque principalement dans le but de détecter les troubles du rythme paroxystiques, soit en provenance de médecins généralistes équipés de la nouvelle technologie cardio contact Heartview 12 dérivations **dans le cadre de la prévention des maladies cardiovasculaires qui représente aujourd'hui la première cause de mortalité en France.**



Une équipe de spécialistes réceptionnent les tracés 24 H / 24, 7 J / 7 et renvoient au praticien par fax ou mail le tracé accompagné de sa lecture dans les quelques minutes qui suivent.

POUR TOUT COMPLÉMENT D'INFORMATION, VOUS POUVEZ CONTACTER
LE CENTRE AU **01 47 61 82 58** OU PAR MAIL : contact@cardiatel.fr
SITE INTERNET : www.cardiatel.fr

Journées Internationales Françaises de l'HTA 2008

Pour la première fois, sous la présidence de Faïez Zannad, les Journées de l'HTA sont devenues internationales ; elles ont réuni les 18 et 19 Décembre 2008 au Palais des Congrès de Paris, Porte Maillot, plus de 1400 participants, qui ont bénéficié de présentations orales et en posters, de séances « ateliers », de symposia satellites (dont 4 lors de déjeuners de travail)... et d'une organisation impeccable (AIM)



Dr André Marquand

Exposé de Michel Burnier (Néphrologie et HTA, Lausanne, Suisse) « Le rythme circadien de la pression artérielle et l'excrétion sodée »

On sait qu'il existe un dip tensionnel nocturne qui affecte la PAS et la PAD. Chez les sujets normaux dits « dippers », cette variation est une baisse de 10 à 15% de la PA. Les non-dippers sont définis par une baisse de moins de 10% ; les « extreme-dippers » sont définis comme réduisant leur PA nocturne de plus de 15% ; enfin, les « reverse-dippers » sont les personnes qui augmentent leur PA la nuit.

Plusieurs facteurs sont impliqués dans le dip tensionnel nocturne :

- le cycle journalier de l'activité physique
- l'activité mentale
- la réduction des stimuli sensoriels
- la position allongée
- la baisse de l'activité sympathique / augmentation du tonus para-sympathique
- le cycle hormonal...

S'il existe une horloge cérébrale centrale, il en existe des périphériques : rein, tube digestif, glandes... (Gachon F. *et al. Chromosoma* 2004 ; 113 : 103-12). Un contrôle transcriptionnel complexe par les « oscillateurs circadiens » a été mis en évidence ; il concerne par exemple les métabolismes glucidique, lipidique... (Staels B. *et al. Nature Medicine* 2006) Des atteintes expérimentales de ces mécanismes peuvent avoir des conséquences morbides sévères très en dehors de l'effet initial. Une action sur les gènes régulant le métabolisme sodé peut avoir diverses conséquences sur la PA, la masse et la fonction VG, le rythme circadien de la PA...

Existe-t-il des mécanismes rénaux contribuant au rythme circadien de la PA ? Certains travaux soulèvent la question : la restriction sodée fait basculer du statut de « non-dipper » à celui de « dipper » dans l'HTA essentielle (Uzu T. *et al. Hypertension* 1997), tout comme le traitement thiazidique, en plus de faire baisser la PA (Uzu T. *et al. Circulation* 1999 ; 100 : 1635-8). En cas d'atteinte glomérulaire, parallèlement, la PA, l'excrétion sodée et la protéinurie augmentent la nuit (Fukuda M. *et al. Kidney Int* 2004 ; 65 : 621). Après néphrectomie unilatérale, il existe une perte du dip nocturne proportionnelle à la réduction de la fonction rénale (Goto N. *et al. Hypertension Res* 2005 ; 28 : 301-6). Pour Fukuda *et al. (Medical Hypotheses* 2006 ; 67 : 802-6), la filtration glomérulaire et l'excrétion sodée urinaire sont des déterminants de la chute tensionnelle nocturne si l'on accepte le mécanisme PA/natriurèse.

L'étude Seychelles (Bankir *et al. Hypertension* 2008) a montré, chez des sujets Noirs Africains normo ou hypertendus, que les mauvais excréteurs de sodium pendant la journée ont un niveau tensionnel plus élevé à la fois le jour et la nuit et un moindre dip nocturne que les sujets excréteurs plus de sodium pendant la journée.

Le mécanisme cité par Michel Burnier est le suivant : sous régime pauvre en sodium ou sous diurétiques, l'excrétion sodée de jour est suffisante, donc il survient une baisse normale de la PA la nuit, donc une excrétion sodée nocturne « normale » et un maintien de l'équilibre sodé (Burnier M. *et al. Semin Nephrol* 2007)

Parmi les situations cliniques suivantes de non-dip, lesquelles s'accompagnent de rétention sodée ?

HTA maligne	oui
SAOS	
Phéochromocytome	oui
Toxémie gravidique	oui
Sd de Cushing	oui
Diabète	oui
Ins. Rénale chronique	oui
Transplantation rénale/cardiaque	oui
Insuffisance cardiaque congestive	oui
Grand âge	oui
Médicaments (ciclosporine, AINS)	oui

L'absence de dip tensionnel nocturne a été corrélée à :

- un risque augmenté d'apparition d'une microalbuminurie (Lurbe E. *et al. N Engl J Med* 2002 ; 347 : 797)
- un risque augmenté d'HVG (Cuspidi C. *et al. J Hypertension* 1999 ; 17 : 1339)
- un risque augmenté d'infarctus cérébraux silencieux (Kario *et al. Hypertension* 2001 ; 38 : 852)
- une progression plus rapide de l'insuffisance rénale (Davidson MB *et al. Arch Intern Med* 2006 ; 166 : 846)
- une fonction altérée du rein transplanté (Wadei *et al. JASN* 2007 ; 18 : 1607).

Conclusions de Michel Burnier

- la fonction rénale et en particulier la capacité à éliminer du sodium pendant la journée semble être un élément important de détermination de la PA nocturne
- dans la mesure où une PA nocturne élevée est associée à une augmentation des complications cardiovasculaires et rénales, cette observation justifie la nécessité de réduire les apports en sel ou l'administration d'un diurétique chez les « non dippers » ■

Débat pour ou contre la mesure systématique de la Vitesse de l'Onde de Pouls (VoP) dans le bilan standard de l'HTA

Débat pour ou contre la mesure systématique de la Vitesse de l'Onde de Pouls (VoP) dans le bilan standard de l'HTA : Stéphane Laurent (Pharmacologie et Centre de Recherches Cliniques, INSERM U970 ; HEGP, Paris, France) versus Kennedy Cruickshank (Médecine Cardiovasculaire et Épidémiologie Clinique, Université et Infirmerie Royale de Manchester, UK)

**Stéphane Laurent (Paris, France)
Arguments développés par Stéphane Laurent, le thème étant de savoir si l'on peut intégrer la mesure de la VoP, de la rigidité artérielle dans le bilan d'un hypertendu.**

Débat pour ou contre la mesure systématique de la Vitesse de l'Onde de Pouls (VoP) dans le bilan standard de l'HTA

Développant les arguments en faveur de la VoP standard, le Professeur Laurent a rappelé que l'atteinte des organes cibles constitue un changement de classe de risque pour un hypertendu apparemment à risque faible, le faisant passer dans un classe à risque ajouté élevé (Mancia G. *et al. J Hypertens* 2007;25:1105-87). Or, l'atteinte artérielle, matérialisée par la VoP élevée, est une atteinte d'un organe cible. Les travaux, en particulier de Stéphane Laurent (*Hypertension* 2001) ont validé la VoP comme un prédicteur de mortalité chez l'hypertendu, avec une progressivité significative suivant les tertiles de VoP sur 15 ans de suivi. La VoP a été validée par une douzaine d'études sur un éventail de patients dont la moyenne d'âge allait de 50 à 87 ans, depuis les hypertendus standard aux diabétiques, aux insuffisants rénaux sévères, et même la population générale, sur près de 20000 patients avec un suivi de 2,5 à 10,7 ans, le critère principal étant les complications CV (Laurent S. *et al. Eur Heart J* 2006). De plus, la rigidité aortique apparaît comme un prédicteur indépendant (toujours par tertiles, Boutouyrie P. *et al. Hypertension* 2002) d'événements coronariens.

De SCORE à Framingham, pourtant, l'âge est un déterminant majeur des événements CV à 10 ans ; le nombre de FRCV surajoutés n'interviendrait que marginalement ? Pourtant, l'application de l'équation de Framingham aux patients du 1^{er} tertile de risque de Framingham révèle une élévation exponentielle du risque avec les tertiles de VoP (Boutouyrie, *ibid*). Cela signifie clairement que les FRCV classiques n'ont pas tout dit, surtout lorsqu'ils laissent prévoir un risque faible. L'existence à ce moment de

la vie du patient, d'une atteinte artérielle prédictrice d'événements montre que le score de Framingham est insuffisant. Ainsi le Score de Framingham avec la VoP augmente nettement sa prédictivité chez le patient à bas risque (< 12 % @ 10 ans) (p < 0,001). Ce que ne confirme pas le *N Engl J Med* (2006 ; 355 : 2631-9).

Pour Stéphane Laurent, il existe 6 (bonnes) raisons d'évaluer la VoP chez l'hypertendu :

- la rigidité artérielle est un bon prédicteur d'accidents CV ;
- la rigidité artérielle prédit les événements CV au-delà des FRCV classiques ;
- c'est un « *gold standard* » pour mesurer la rigidité artérielle, simple, précis et reproductible, requérant peu de spécialisation ; il a été incorporé dans les recommandations ESH/ESC ;
- c'est une mesure cumulative de l'exposition à tous les FRCV [NDLR : plutôt de leurs effets sur les organes] ;
- plusieurs appareils validés sont disponibles dans le commerce ;
- un seuil de 12 m/s a été déterminé, et au-dessus, le risque est multiplié par 2 ; NB : dans la population générale, le 5^e quartile est > 13,1 m/s, retenu comme exposition réelle au risque ;
- il est possible de suivre par cette méthode la réduction du remaniement artériel chez les patients sous traitement antihypertenseur et anti-FRCV.

Mais clairement, actuellement, l'évaluation artérielle est négligée, que ce soit l'index bras-cheville (ABI) ou la VoP (15 et 7 %) en Europe, mais comme pour l'HVG qui a mis du temps à s'imposer et que personne ne discute plus, le temps de la VoP arrive ! ■

Arguments développés par Kennedy Cruickshank (Manchester, UK)

La première pensée est une citation : « [Dieu tout puissant] ne nous laisse jamais au grand jamais douter de ce dont nous ne sommes pas sûrs... » (Hilaire Belloc, 1905) ; plus sérieusement, l'orateur rappelle que la VOP n'est pas une idée récente, la première publication retrouvée étant celle de Bramwell et Hill dans le *Lancet* en 1922 !

D'autre part, le choix de traiter ou non une HTA, et donc la définition elle-même de l'HTA n'appelle qu'à des notions simples : l'HTA est le niveau de PA où l'intervention (et non pas juste le traitement médicamenteux) donne plus de bénéfices que d'inconvénients ; la question du débat est de savoir en quoi il est bénéfique pour le patient de prendre en charge la structure et la fonction artérielles, plus que les FRCV habituels. La réponse est simple : il n'y a pas de bénéfice connu pour le patient. Les critères artériels (VOP, PA centrale aortique, index d'amplification) accompagnent-ils l'augmentation de l'incidence des événements CV ? PAs que nous sachions ac-

tuellement. D'autant que les marqueurs de rigidité artérielle n'interviennent tout au plus que très peu dans l'ensemble des FRCV (Kaplan N. *et al. Lancet* 1^{er} Jan 2006). Nous savons bien au contraire que l'ennemi impitoyable est la PA ! D'autant que la VOP n'enrichit pas le score de risque de Framingham (Boutouyrie P. *et al. Hypertension* 2002;39:10-15).

Et d'ailleurs, pourquoi seulement la rigidité artérielle ? Après tout, la masse VG mérite aussi notre attention : elle a été bien validée comme facteur prédictif (Post WS *et al. Circulation* 1994) ! Et l'EIM, si facile à évaluer ! Et signalons aussi les indices de fonction endothéliale (Muisan M. *et al. J Hypertens* 2008;26:1612- 8)...

Enfin, il faut choisir un appareillage, qui est hétérogène... Même la méthode de référence donne des résultats très dispersés... Et d'ailleurs variables selon l'âge. Alors quel intérêt ? Traquer l'HTA future dès l'enfance ? Pour quel bénéfice, sur les notions d'aujourd'hui ? Car en définitive, il faut surtout réduire la PA ! Les savantes évaluations de

Débat pour ou contre la mesure systématique de la Vitesse de l'Onde de Pouls (VoP) dans le bilan standard de l'HTA

la PA centrale aortique ne sont que l'application d'équations sur la PA périphérique, pas des mesures directes. Et Cruickshank de conclure que la VoP est encore un outil de recherches scientifiques, sans doute devant faire l'objet d'études, mais pas le sujet d'une applications clinique large. Pour paraphraser l'orateur, c'est « *une belle perspective, mais nous ne pouvons nous montrer avec elle en public, pour l'instant* » !

NDLR : et surtout sachant que moins de 30 % des hypertendus sont aux objectifs, même pris en charge par des cardiologues, rajouter une couche d'explorations va

améliorer en quoi la prise en charge ? Pour ce qui est de la rigidité artérielle, les connaissances sont éparpillées, et le besoin d'études cliniques existe, en effet, comme **CAFE** (*Circulation* 2006 ; 113 : 1213-25) ; cette étude a (mais encore une fois par extrapolation de la PA périphérique à la PA centrale aortique) démontré la supériorité clinique d'une association ICa + IEC sur l'association BB + thiazidique : la PAS centrale aortique a baissé significativement (-4,3 mmHg, $p < 0,0001$), alors que la PA périphérique n'a pas été différente entre les groupes ($p = 0,07$), avec un effet clinique meilleur. Dans CAFE, les paramètres de PA centrale sont corrélés au bénéfice clinique. ■

Études présentées en communications orales et posters aux Journées Internationales Françaises de l'HTA

□ **J-F Buyck et al (Bobigny et Paris, France) (O7, pages 7 et 8 du Hors Série des Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux pratique, Décembre 2008)** ont recherché les relations entre les quantités de Sodium et de Potassium alimentaires et les paramètres de PA. Le Na et le K interviennent de manière multiple sur la PA. Ce sont les participants à l'étude française SU.VI.MAX (4919 hommes et femmes entre 45 et 60 ans) qui ont été évalués au moins 3 fois au plan diététique. Après ajustement, le sodium alimentaire est associé positivement à Pression Pulsée ($p = 0,006$) et le potassium inversement à la PAS, la PAD ($p = 0,02$) et à la PAM ($p = 0,003$). Ces résultats confirment l'effet délétère du sodium sur la rigidité artérielle et bénéfique du potassium sur la vasodilatation endothélium-dépendante. Les acteurs de santé doivent donc conseiller la réduction du sel alimentaire et des aliments qui en contiennent, et au contraire conseiller les aliments qui contiennent du potassium (fruits et légumes).

□ **P. Rossignol et coll. (O24, p 13-14) ont réanalysé l'étude EPHEBUS (N Engl J Med 2003 ; 348 : 1309-21)**, qui avait montré que l'adjonction de l'anti-aldostérone éplérénone à un traitement optimal dans le post-IDM avec insuffisance cardiaque et dysfonction systolique du VG est bénéfique au pronostic et à l'état fonctionnel des patients. Ils montrent que le bénéfice de l'éplérénone sur la survie est indépendant de son effet diurétique et épargneur de potassium. Les auteurs en concluent que l'antagonisation de l'aldostérone offre un bénéfice au-delà des effets diurétiques et/ou d'épargne potassique.

□ **Kaaja R. et al. (Helsinki et Kuopio, Finlande) (O26, p 14)** montrent que la survenue d'une pré-éclampsie est un facteur de risque indépendant de développer une plaque carotidienne ultérieurement ; observons que la corrélation avec la survenue de pathologie coronaire est documentée. Ils en concluent que les femmes ayant eu une pré-éclampsie devraient bénéficier d'une prise en charge agressive de leurs facteurs de risque cardiovasculaires du fait de ces excès de risque.

□ **Borel AL et al. (CHU de Grenoble, France) (O31, p 16)** montrent que les diabétiques de type 1 ont la même prévalence du non-dipping nocturne de la PA que les diabétiques de type 2 et une prévalence élevée de SAOS. Curieusement, les diabétiques de type 1 dippers ont plus

de périodes nocturnes d'hypoglycémie. La durée du sommeil est corrélée à la survenue du dip nocturne. Ces constatations sont importantes et peuvent amener les diabétologues à adapter le traitement des diabétiques de type 1 (MAPA, recherche de SAOS, ajustement de l'insulinothérapie).

□ **Duron E. et coll. (Hôpital Broca, Paris, France) (O35, p 18)** montrent une corrélation entre HTA et handicap dans une population âgée de plus de 70 ans, indépendamment du fonctionnement cognitif et de la présence d'antécédents d'AVC, de maladies cardiovasculaires. Reste à connaître l'effet d'un traitement antihypertenseur sur ces anomalies.

□ **Guillaume Bobrie et coll. (Paris et Roubaix) (O54, p 28)** ont passé en revue les données disponibles sur l'HTA masquée [présente en dehors du cabinet médical, détectable par MAPA] (HM). Ils en retiennent :

- qu'il n'y a pas de définition consensuelle de l'HM, et que sa reproductibilité [sur des MAPA, des évaluations casuelles itératives] est inconnue, cependant ;
- la MAPA et l'automesure reconnaissent l'HM de manière identique ;
- la prévalence, entre 8 et 20 % peut atteindre 50 % chez les hypertendus traités ;
- les sujets porteurs de HM ont des FRCV proches des hypertendus « standard » ;
- en analyse multivariée, les facteurs associés à l'HM sont l'âge, le sexe masculin, un IMC élevé, une PAS de consultation normale – haute, une consommation d'alcool et/ou de tabac ;
- l'atteinte des organes cibles a la même prévalence que pour les autres hypertendus ;
- en méta-analyse, le risque d'accidents CV est plus élevé en cas d'HM : RR 1,92 comparativement aux autres hypertendus.
- reste à savoir comment détecter l'HM au mieux et comment la traiter si toutefois le traitement est différent de celui de l'HTA habituelle.

□ **Christophe Tzourio et al. (Paris, Bordeaux, Montpellier, France)** dans le cadre de l'étude des 3 cités (O56, p 28) étudient la relation entre la température extérieure et la PA chez les personnes âgées, donnée peu étudiée malgré la constatation de variations saisonnières des complications liées à l'HTA. Il apparaît que la PAS

comme la PAD varient significativement en fonction de la saison et des quintiles de température. La PAS diminue de 8 mmHg entre le quintile inférieur (< 7,9 °C et > 21,2 °C) ; ces variations ont été plus grandes au-dessus de 80 ans, comparativement aux personnes plus jeunes.

□ **Thomas-Jean F. et coll. (O57, p 28-9) (Paris, France)** ont étudié la mortalité en fonction du tour de taille chez des hypertendus. Ce sont près de 70 000 personnes suivies au centre IPC entre 1999 et 2004 qui ont été surveillées (âge moyen 55,5 ans, suivi de $4,7 \pm 1,7$ ans). La prévalence du tour de taille élevé (102 cm) double chez les hommes hypertendus, passant de 11 % à 22,9 % ; chez les femmes (> 88 cm), il augmente selon les tertiles [PA normale, PA normale – haute, HTA] de 15 % à 31,6 %. Après ajustement, le risque de surmortalité lié au tour de taille n'est ressorti que chez les hypertendus (RR = 1,69, p = 0,05). Les auteurs en concluent que compte tenu de la valeur pronostique du tour de taille chez les hypertendus, sa mesure doit être systématique.

□ **Wagner A. et al. (Strasbourg, Toulouse et Lille) (O59, p 29 – 30)** ont analysé les données de l'étude Mona Lisa pour les facteurs associés à la prévalence et au contrôle de l'HTA, après tirage au sort d'habitants entre 35 et 74 ans des départements respectifs (agglomération lilloise, Bas-Rhin et Haute-Garonne). Ainsi, entre 2005 et 2007, 4827 sujets ont été recrutés, âgés en moyenne de 55,5 ans. La prévalence de l'HTA est plus élevée chez l'homme (53,2 % vs. 40,4 %), mais le taux de contrôle est meilleur chez les femmes (36,4 % vs. 22,9%). Les facteurs prédictifs indépendants de l'existence d'une HTA sont l'âge élevé, habiter dans le Nord ou l'Est de la France, un excès de poids, un tour de taille élevé, un diabète. Chez les femmes ressort un niveau d'instruction faible. Chez les hommes l'excès alcoolique et une créatininémie élevées ressortent. Pour le non contrôle de l'HTA, ressortent le niveau d'instruction faible, le diabète, l'alcool excessif, la dyslipidémie chez l'homme ; chez les femmes : la résidence dans le Nord et l'Est, l'âge, le diabète et marginalement (p < 0,10), un faible niveau d'études et la monothérapie.

□ **Boutin I. et al. (Québec, Canada et Grenoble, France) (O 69, p 33)** montrent qu'en cas de SAOS, l'HTA est à prédominance nocturne et l'automesure a peu d'intérêt : il faut lui préférer la MAPA. Les auteurs montrent que l'automesure, comparée à la MAPA a une sensibilité de 31 %, une spécificité de 95 % et la valeur prédictive négative est de 35 %.

□ **Gaudebout N. et al. (Lyon, France) (O 72, p 34-5)** montrent une corrélation entre le NT-proBNP et l'évolution de l'IMVG évaluée par IRM chez l'hypertendu. Dans cette situation, le NT-pro-BNP a une excellente VPN et pourrait s'intégrer dans la stratégie diagnostique de l'HVG chez l'hypertendu.

□ **Hansel B. et al. (Paris, France) (O 73, p 35)** montrent, chez des hypertendus, qu'un traitement par l'amlodipine, outre la réduction bien prévisible de la PAS, améliore la capacité antioxydante des HDL3c qui semble corrélée à la réduction tensionnelle et indépendante des propriétés spécifiques antioxydantes de l'amlodipine.

□ **Villeneuve P. et al. (Paris et Rueil-Malmaison, France) (O 75, p 36)** ont étudié la persistance de la prescription d'antihypertenseurs en médecine générale, chez les nouveaux hypertendus, sur 48 mois. Ainsi, 4 classes ont été définies : ARA2, IEC, ICa et diurétiques. A un an, la persistance est de 69,8 % pour les ARA2, 55,0 % pour les IEC, 50,4 % pour les ICa et 45,3% pour les diurétiques. À 4 ans, respectivement : 63,2 %, 41,2 %, 42 % et 34, 2%. Selon les groupes respectifs, les sujets sans aucun traitement à 4 ans sont : 25,8 %, 27,1%, 34,2% et 36,1%. Les sujets ayant eu un changement de classe thérapeutique sont : 11,1 %, 31,8 %, 23,8 % et 29,7 %.

Les auteurs en concluent que le choix de la première classe thérapeutique lors de l'initiation d'un traitement antihypertenseur détermine la probabilité d'un arrêt définitif et/ou la nécessité de changement (s) de classe. Il apparaît que l'initiation avec un ARA2 permet une persistance sous traitement à 4 ans deux fois plus élevée qu'avec un diurétique.

□ **Béjan-Angoulvant T. et al. (Lyon, France) (O 76, p 36)** ont étudié l'effet préventif du traitement antihypertenseur sur les AVC et les accidents coronariens en fonction du temps. Le traitement est efficace, réduisant à 5 ans les AVC d'environ 40 % et les SCA de 14 %, moins que prévu par les études observationnelles (20 à 25 %). Les auteurs ont analysé 5 études de la méga-base de données individuelles INDANA sur près de 29 000 patients. Les 5 premières années de suivi ont été découpées en intervalles d'un an.

Il apparaît, sur cette analyse post-hoc, que l'effet du traitement antihypertenseur sur les SCA est immédiat, significatif dès la 1^{re} année à hauteur de 25 %. L'effet diminue ensuite au fil du temps sans hétérogénéité selon les études. L'impact sur les AVC devient significatif à 2 ans seulement et augmente au fil du temps, l'interaction temps – traitement étant significative. Les résultats sont les mêmes dans les deux sexes. Les auteurs concluent que le bénéfice sur les SCA, contrairement à la notion prévalente, est rapide, mais s'estompe au fil du temps, ce qui peut signifier un épuisement des effets bénéfiques du traitement ou un effet seulement retardateur.

[NDLR : les études prises en compte peuvent être à base de diurétiques, de bêta-bloquants anciens et les effets bénéfiques immédiats sur les SCA peuvent ensuite être contre-balancés par les effets métaboliques délétères, d'inobservance...].

□ **Dominique Stéphan et al. (P1, p 41) (Strasbourg, France)** ont appliqué le score d'Agatston coronaire à la quantification des calcifications de l'aorte abdominale (scanner 64 barrettes, imagerie sans produit de contraste) et l'ont corrélé aux indices de rigidité et de pulsatilité artérielles validés chez des hypertendus non compliqués. Les calcifications ont été définies par des plaques ≥ 2 pixels (0,67 mm²) d'une densité ≥ 130 U Hounsfield.

Les auteurs montrent que le score calcique de l'aorte abdominale établit une relation entre l'athérosclérose et la rigidité artérielle et permet une stratification du risque cardiovasculaire. Il s'agit d'une méthode rapide, faiblement irradiante et précise, représentant une alternative à d'autres méthodes opérateur dépendantes.

□ **Lieber A. et al. (Paris, France) (P6, p 43)** relient les anomalies du métabolisme glucidique au cours du syndrome métabolique (SM) à l'élévation de la vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale (VOP). Pour cela, les auteurs ont analysé les données concernant 348 patients vus en 2008 au Centre de Diagnostic et de Thérapeutique de l'Hôtel-Dieu de Paris (France), dont 150 avaient un SM et 198 n'en avaient pas.

Les patients SM+ étaient plus jeunes (57 contre 62 ans, $p < 0,05$), avaient une PAM plus faible (114 vs. 120 mmHg, $p < 0,05$), une FC moindre (71 vs. 76/mn, $p < 0,05$), et une VOP supérieure (13,7 m/s vs. 12,6, $p < 0,05$). L'analyse statistique montre une corrélation de la VOP montre une relation significative avec les anomalies du métabolisme glucidique seulement.

□ **Godet-Thobie H. et al. (Saint-Maurice et Bobigny, France) (P 11, 45-6)** ont analysé les données de l'étude nationale Nutrition Santé (ENNS), étude transversale effectuée en France métropolitaine en 2006 – 2007. Ce sont 2266 sujets, dont 37% d'hommes qui étaient hypertendus à 34,1 % chez les hommes et 27,8 % chez les femmes. La connaissance de l'HTA : 46,9 % chez les hommes et 58,8 % chez les femmes. Cette recherche confirme que l'HTA atteint un tiers de la population de France métropolitaine. Sur la même enquête (P14, 46-7), **Xavier Girerd et al. (Saint-Maurice, Bobigny et toulouse, France)** montrent que chez les hypertendus, le contrôle de la PA est obtenu (sur l'évaluation de consultation) chez 50,9 %, ce qui indique une amélioration au cours des dernières années, ce que les auteurs attribuent à l'augmentation d'utilisation des bithérapies (37,2 % des patients prenant un seul comprimé, 36,4 % des bithérapies) fixes. La monothérapie est plus appropriée aux jeunes hypertendus : 59,3 % des sujets entre 18 et 44 ans sont équilibrés de la sorte, contre seulement 21,1% entre 65 et 74 ans.

□ **D. Dubail et al. (Paris, France) (P32, p 54-5)** ont étudié la prévalence de l'HTA blouse blanche et de l'HTA masquée dans une population de 643 sujets ambulatoires de plus de 70 ans (moyenne 77 ans) en gériatrie. Une HTA blouse blanche a été observée dans 36 % des sujets. Parmi les normotendus de consultation, une HTA masquée a été décelée dans 25 % des cas. Les auteurs en concluent que chez la personne âgée, la seule mesure de la PA en consultation expose à méconnaître une HTA blouse blanche (erreurs par excès) chez une personne sur 3, ou par défaut (HTA masquée) chez un patient sur 4. Cela justifie la mesure de la PA en dehors de la consultation par automesure, ou encore par hétéromesure (par un proche) en cas d'anomalies cognitives.

Les cardiologues font-ils mieux que les MG dans le traitement de l'HTA ? L'enquête ONTRACK en cardiologie de ville a cherché à le savoir en particulier en comparaison des anomalies métabolique, en évaluant aussi l'utilisation de classes thérapeutiques appropriées aux anomalies métaboliques (**Marquand A. et al. – Fréjus, Marseille, Paris, Dijon, Lille, France ; P 86, p 82**). Il apparaît, chez les 1207 hypertendus de l'étude (risque CV élevé pour 40 %, 38 % sous trithérapie) suivis par 264 cardiologues, 57 % avaient une dyslipidémie, 33,6 % une dysrégulation glucidique, 76,4 % au moins une anomalie

métabolique et 48,5 % un syndrome métabolique (SM). Malgré le suivi cardiologique, l'obtention des objectifs tensionnels est faible : 28,42 %. De plus, l'emploi des antihypertenseurs connus pour être bénéfiques n'est pas uniforme : si les ARA2 sont préférés dans le diabète sans microalbuminurie, l'existence de cette anomalie est corrélée à une plus forte prescription d'ICa et le SM de la prescription de diurétique !

□ Faisant pendant à ONTRACK, l'enquête PREDIRE, présentée par **Choukroun G. et al. (Amiens, Fleury-Mérogis, Maisons-Laffitte et Puteaux, France – P 81, p 80)**, étudie la prévalence de l'insuffisance rénale chez l'hypertendu diabétique de type II suivi en MG. Cette étude a été menée en France en 2008, chaque généraliste devant inclure un diabétique équilibré (HbA1c $< 6,5$ %, G1) et un diabétique déséquilibré (G2). Ainsi, 968 médecins ont inclus 1909 patients, dont 56% recevaient un ARA2 et 29% un IEC. Pas de différences entre les groupes. Le taux d'atteinte des objectifs tensionnels a été faible mais fort différent : 10 % pour G1 et 4 % pour G2 ($p < 0,001$). La microalbuminurie a été recherchée chez 82 % des patients et a été 2 fois plus fréquente dans G2 (27 % contre 13 %, $p < 0,001$). L'insuffisance rénale (MDRD ou Cockcroft) était répartie sans différence entre les groupes ($p = 0,16$).

Les auteurs remarquent qu'une majorité de diabétiques hypertendus suivis en France par des MG bénéficient de l'évaluation de la fonction rénale et de la microalbuminurie ; 24 % ont une IR sévère ou modérée ; le contrôle tensionnel aux objectifs (PA $< 130/80$ mmHg) n'est obtenu que dans 10 % des cas au mieux, et même 4 % si le diabète est déséquilibré. Malgré l'utilisation prédominante d'antihypertenseurs appropriés (inhibiteurs du SRA), l'adaptation thérapeutique reste nettement insuffisante.

□ **Bonnet F. et al. (Rennes, Lyon, Villejuif, France ; Melbourne, Australie ; Newcastle, UK)** montrent, sur une cohorte Européenne de 1286 sujets sains recrutés dans 14 pays (cohorte RISC), que le polymorphisme I/D de l'ECA est associé à une hyposensibilité à l'insuline et à un risque d'intolérance aux hydrates de carbone. Ces données sont en faveur de l'existence d'interactions entre le SRA et le métabolisme du glucose. [NDLR : les assidus des congrès et articles médicaux se rappelleront que toutes les études sur les IEC et les ARA2 ont montré une réduction de la survenue du diabète de type II sous ces traitements, comparativement au placebo et surtout aux bêta-bloquants et aux thiazidiques].

□ **P111 Mayaudon H. et al. (Saint-Mandé, France – P 111, p 93)** montrent la responsabilité de la PA nocturne, en particulier la PAS, sur la dégradation de la fonction rénale des diabétiques de type II. Cela amène à insister sur la MAPA dans cette catégorie de patients et la prescription d'antihypertenseurs efficaces la nuit (ou pris le soir, comme dans HOPE). ■

André Marquand, Décembre 2008.

Symposium SERVIER

Lors des Journées Internationales Françaises de l'HTA 2008, qui se sont tenues à Paris, au Palais des Congrès de la Porte Maillot, les Laboratoires SERVIER ont organisé le Vendredi 19 Décembre dans un grand amphithéâtre de Bordeaux fort bien rempli un Symposium Satellite sur le thème « Deux molécules de référence s'associent pour une meilleure prévention cardiovasculaire » sous la présidence des Professeurs Stéphane Laurent, président en exercice de l'ESH (Pharmacologie et CRC/INSERM U 970, HEGP et Université René Descartes, Paris, France) et Jean-Michel Halimi (Néphrologie, CHU de Tours, France)

Alistair S. Hall (Leeds, UK) a présenté « Pourquoi un IEC doit faire partie d'une association antihypertensive »

Les recommandations ESC/ESH dans l'HTA (*Eur Heart J* 2007;28:1462-536) ont reconnu l'intérêt des inhibiteurs du SRAA et plus particulièrement des IEC dans un large éventail de situations, allant de l'insuffisance cardiaque (et sa prévention) au syndrome métabolique en passant par la FA et les néphropathies.

De grandes études cliniques à la méthodologie rigoureuse ont établi le perindopril comme un IEC de grande valeur : **EUROPA** (*Lancet* 2001;358:1033-41), **PROGRESS** (*Lancet* 2003 ; 362 : 782-88), **ADVANCE** (*Lancet* 2007;370: 829-40)... Ces études ont montré une réduction des événements étudiés (coronariens, AVC, liés au diabète) significative, que les patients soient hypertendus ou non. Les analyses qui en ont été faites ont bien mis en évidence un effet de prévention sur l'insuffisance cardiaque quel qu'en soit le type ou l'origine (on y ajoute **PEP-CHF**, Cleland JGF *et al.* *Eur Heart J* 2006;27:2338-45) et **PREAMI** (*Arch Intern Med* 2006;166:659-66). **ASCOT** vient compléter le tableau, en documentant l'intérêt de la prise en compte de la PAS et de la PP centrales.

Ainsi, l'ESH/ESC recommande les IEC en association avec les thiazidiques et avec les inhibiteurs calciques en priorité. Expérimentalement et cliniquement les IEC ne sont pas identiques aux ARA2 ; ceux-ci induisent une stimulation des récepteurs de type 2 à l'angiotensine 2 qui peut avoir des effets délétères (pro-apoptotiques, par exemple) (*Am J Hypertens* 2005 ; 18 : 1275-1335). Les méta-analyses montrent un indiscutable effet bénéfique des IEC dans la maladie coronaire comparativement aux ARA2 ($p = 0,002$) (Turnbull F. *et al.* *J Hypertens* 2007 ; 25 : 951-8). De nouveaux essais posent aussi la question (**OPTIMAAL, VALIANT, ONTARGET, TRANSCEND, PROFESS**). Par exemple, dans OPTIMAAL, il y a eu plus de décès CV sous losartan 50 mg/j que sous Captopril 150 mg/j (*Lancet* 2002 ; 360 : 752-60) (mais la dose de losartan a été considérée comme sous-optimale !). Dans VALIANT, les groupes valsartan, captopril et V + C ont fait jeu égal (*N Engl J Med* 2003 ; 349 : 1893-906). Cela a amené l'ESH/ESC à recommander en premier une association IEC + thiazidique ou anti-calcique et en 2^e option ARA2 + thiazidique ou anticalcique.

La conclusion est que devant les nécessités issues de l'accumulation fréquente des facteurs de risque et les besoins thérapeutiques qui en découlent chez l'hyper-

tendu, une association comprenant un IEC, classe dont l'effet protecteur et la bonne tolérance ont été largement documentés, est souhaitable, voire inévitable. Lorsque l'ARA2 a réduit la PA plus efficacement que l'IEC, on n'a pas observé de bénéfice en matière d'AVC, d'IDM... Enfin, malgré le risque de toux sous IEC (et non sous ARA2), la compliance est superposable pour les deux classes, même sur de longues périodes (VALIANT, ONTARGET).

Stéphane Laurent a présenté « Perindopril et Amlodipine : mécanismes synergiques »

Les inhibiteurs calciques, en agissant sur le calcium intracellulaire, s'opposent à la vasoconstriction et peuvent induire une petite rétention hydrosodée par réduction de la sécrétion hydrosodée rénale ; au contraire des IEC, qui par vasodilatation rénale, sont natriurétiques. Le perindopril 4 à 8 mg/j, seul ou associé à un thiazidique (indapamide) ou à un inhibiteur calcique (amlodipine, dans ASCOT) est efficace pour toutes les catégories d'hypertendus (Julius S. *et al.* *J Clin Hyperten* 2004;6:7-10).

La synergie IEC - ICa est mieux appréhendée si l'on considère les propriétés respectives des deux classes sur la structure et la fonction artérielle (**Tab. I**)

Ainsi, si les IEC combattent l'artériosclérose, les ICa combattent, eux, l'athérosclérose.

Les essais ne manquent pas :

• perindopril :

- EUROPA (vs. placebo) : coronaropathie, 12 218 patient, *Lancet* 2003 : RRR du critère combiné : 20% ($p = 0,0003$),
- PROGRESS (perindopril + indapamide vs. placebo) : prévention des récurrences d'AVC, 6105 patients, *Lancet* 2001 : RRR 28% ($p < 0,0001$),
- ADVANCE (perindopril + indapamide vs. placebo) : 11 140 diabétiques de type II, *Lancet* 2007 : réduction du critère combiné macro- et micro-vasculaire : 9 % ($p = 0,041$),
- ASCOT (perindopril + amlodipine vs. aténolol + HCTZ) 19 257 patients, *Lancet* 2005 : réduction des AVC de 23% ($p = 0,0007$) chez les hypertendus, mais aussi de la mortalité, globale et CV, des accidents CV, des nouveaux diabètes, des insuffisances rénales...

• amlodipine

- ALLHAT (vs. chlorthalidone, lisinopril), chez 23 357 hypertendus, *JAMA* 2002 : pas de différence sur la coronaropathie,
- VALUE (vs. valsartan) chez 18 124 hypertendus, *Lancet* 2004,

IEC (et en particulier le péridopril pour lequel chaque hypothèse a été confirmée)	ICa (amlodipine)
Structure	Structure
- réduction de la fibrose pariétale ² - réduction de l'inflammation - réduction du rapport épaisseur pariétale/diamètre luminal des artérioles	- réduction de l'athérosclérose - réduction de l'EIM carotidienne > IEC ³
Fonction	Fonction
- vasodilatation - amélioration de la fonction endothéliale - réduction de la rigidité ¹ - réduction de l'onde réfléchie - réduction de la PP centrale ¹	- vasodilatation - amélioration de la fonction endothéliale - réduction de la rigidité - réduction de l'onde réfléchie - réduction de la PP centrale

[1] Tropéano AI *et al. Hypertension* 2006, [2] Thybo NK *et al. Hypertension* 1995, [3] Wang J. *et al. Stroke* 2006

- CAMELOT (vs. placebo, vs. enalapril) chez 2865 coronariens (Nissen SE *et al. JAMA* 2004;292:2217-26) : RRR 31% (p < 0,001 vs. placebo),
- ASCOT.

Conclusions du Professeur Laurent

• Le perindopril et l'Amlodipine :

- sont synergiques pour réduire la PA ;
- ont des modes d'action complémentaires pour la réduction des lésions des organes cibles, en particulier au niveau artériel ;
- ont démontré leur capacité à réduire les événements CV sur un très grand nombre de patients dans de nombreux essais cliniques à la méthodologie irréprochable.

• Leur association prend avantage des mécanismes d'action complémentaires des deux médicaments pour :

- la protection à la fois contre les accidents coronariens et les AVC ;
- une réduction des événements CV plus ample que pour le traitement antihypertenseur classique.

Jacques Blacher (Centre de Diagnostic et de Thérapeutique, Hôtel-Dieu, Paris, France) a présenté « Bénéfices en pratique clinique »

Pour l'ESH/ESC 2007, les objectifs du traitement sont de réduire la PA en dessous de 140/90 mmHg chez tous les hypertendus et même 130/80 en cas de diabète, de risque CV élevé, et en cas de pathologies associées (AVC, IDM, néphropathie), en espérant être préventif. Or, au fil des années, entre 1998 et 2008, la PA des essais cliniques a beaucoup baissé : de 175/105 à l'admission pour HOT à 145/80 pour ACCOMPLISH et de 142/83 à 130/71 comme PA finale ! On constate aussi que l'obtention d'une PA conforme aux objectifs nécessite 3 à 4 classes thérapeutiques (Bakris G. *et al. Am J Kidney Dis* 2000 ; 36 : 646-61). Bien que le spectre de la courbe en J (élévation des accidents CV pour les fortes réductions de PAS) (*J Hypertens* 2003 ; 21 : 1055-76) ne soit pas totalement écarté, la demande de réduction est ample. Devant de telles exigences, il importe finalement peu que les IEC

soient supérieurs sur la réduction des accidents coronaires et les ICa pour les AVC (au-delà de leurs effets tensionnels propres) (Verdecchia P. *et al. Hypertension* 2005 ; 46 : 386-92), car inévitablement, des associations thérapeutiques seront nécessaires dans la plupart des cas. Encore faut-il bien étudier les participants à de telles associations. Clairement, les bêta-bloquants, surtout anciens, sont en perte de vitesse, au point que les instances anglaises les déconseillent en première intention. Dans LIFE, le losartan a fait bien mieux que l'aténolol (Dahlöf B. *et al. Lancet* 2002;359:995-1003). Dans ASCOT (Dahlöf B. *et al. Lancet* 2005;366:895-906), l'association amlodipine + perindopril a fait nettement mieux que aténolol + HCTZ, au point que l'essai a été interrompu prématurément (AVC, procédures CV, mortalité CV).

Un autre essai d'associations a été ACCOMPLISH (Jammerson K. *et al. N Engl J Med* 2008;359:2417-28) : il a comparé l'association bénazépril – amlodipine ou HCTZ dans l'HTA de patients à risque élevé. L'association IEC – amlodipine a été nettement supérieure, avec un gain de 20% (p < 0,001) sur la survenue du critère composite primaire. **L'étude HYVET** (Beckett NS. *et al. N Engl J Med* 2008) a montré l'intérêt de traiter des hypertendus âgés (avec une association perindopril – indapamide).

Conclusions du Professeur Blacher : nous sommes passés de l'époque de essais contre placebo à celle comparant deux monothérapies puis à celle comparant deux bithérapies. Mais une forte proportion de patients nécessitera 3 voire 4 traitements concomitants et le thérapeute doit adapter au mieux le traitement en fonction des caractéristiques des patients.

Une riche discussion avec la salle archicomble a permis à chacun de poser les questions importantes et aux orateurs de répondre. ■

Symposium ARDIX THERVAL Médical

Lors des Journées Internationales Françaises de l'HTA 2008, qui se sont tenues à Paris, au Palais des Congrès de la Porte Maillot, les Laboratoires ARDIX THERVAL Médical ont organisé un Symposium déjeuner sur le thème « Des avancées dans l'hypertension et le diabète : résultats globaux de l'étude ADVANCE » sous la présidence du Professeur Jean-Jacques Mourad (Médecine Interne, Hôpital Avicenne, Bobigny, France).

Michel Marre (Paris, France) a présenté « Complications vasculaires du diabétique : tout est-il joué d'avance ? »

Michel Marre a étudié l'option de la réduction glycémiqumique pour atténuer le risque CV du diabétique. S'il existe une corrélation entre les pathologies CV et l'hyperglycémie, existe-t-il un seuil et quelle est la nature de la corrélation : est-ce une causalité ?

Pour la rétinopathie, c'est le cas, son incidence s'élevant au-dessus de 1,10 g/l (corrélée à la glycémie post-prandiale et l'HbA1c). La situation est assez semblable pour les AVC et les accidents coronaires, avec un seuil vers 2 g/l (11 mmol) de glycémie PP, celle-ci semblant plus prédictive (Coutinho M. *et al. Diabetes Care* 1999 ; 22 : 233-40). La glycémie à jeun est fortement corrélée aux autres facteurs de risque (âge, tabagisme, IMC, PA, tour de taille, HbA1c et insulïnémie) (**étude DESIR**).

Les seuils semblent hétérogènes : 6 mmol/l de glycémie à jeun pour les complications macrovasculaires et 7 mmol/l pour les microvasculaires, mais d'une manière très solide, plus la glycémie et l'HbA1c augmentent chez le diabétique, plus fréquentes sont les complications CV (Stratton IM *et al. BMJ* 2000 ; 321 : 405-12).

Les interventions sur le diabète sont-elles efficaces ? globalement oui, avec une prime à l'intervention intensive : RR 0,88 (p = 0,029), surtout sur les complications microvasculaires (RR 0,75, p = 0,0099) ; mais la mortalité, jusqu'à présent n'était pas affectée, ni les AVC, les IDM à peine (RR 0,84, p = 0,052). Pour le diabète de type I, le niveau de preuve semble satisfaisant : **études DCCT/EDIC**, *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 2643) avec une réduction de 50% du risque, faisant cependant découvrir un effet de mémoire de la glycémie.

Alors, l'hyperglycémie est-elle un risque macro et/ou microvasculaire ? Les grands essais de prévention primaire ou secondaire devraient répondre.

L'effet délétère de la microangiopathie sur le rein, la rétine, les nerfs passe par les flux sanguins locaux de manière diphasique. Au cours de la maladie, les flux sanguins augmentent avant de baisser. On estime que par l'intermédiaire de divers produits du métabolisme glucidique s'accumulant en cas d'hyperglycémie (hexosamines, polyols, PKC, AGE), on assiste d'abord à une vasoplogie capillaire suivie d'une hypertension capillaire.

On peut donc décrire un remodelage vasculaire aboutissant à une raréfaction capillaire (Lévy BL *et al. J*

Hypertens 2006 ; 24 (Suppl 5) : 8-11). C'est ainsi que le diabète et l'HTA altèrent la perfusion coronaire même en l'absence de sténose coronaire, ce qu'on peut évaluer par la mesure de la réserve coronaire (Prior JO *et al. Circulation* 2005 ; 111 : 2291-8). Des constatations assez similaires ont été faites dans l'obésité (de Jongh R. *et al. Circulation* 2004 ; 109 : 2529-35).

L'effet bénéfique d'une action énergique est confirmé, confortant un effet de mémoire de la glycémie, par exemple sur la régression de la rétinopathie débutante, soulignant la nécessité d'un contrôle maximal permanent (Engerman RL, Kern TS. *Diabetes* 1987 ; 36 : 808-12).

Réciproquement, un contrôle « violent » de la glycémie comporte des risques, par exemple des micro-infarctus rétiniens, neuronaux...

Ainsi, les essais confirment dans le diabète de type II que le contrôle doit être parfait au long cours pour protéger contre les lésions microvasculaires, où le cerveau et le myocarde sont largement impliqués. Et cela est possible, comme l'a montré l'**étude ADVANCE** (publications dans le *Lancet* et le *New England Journal of Medicine*), tout comme l'**étude UKPDS**, où, sur une dizaine d'années de suivi, une action intensive sur le diabète a permis de réduire de 24% les complications microvasculaires (p = 0,001), et de 15% les IDM (p = 0,014). Ces bénéfices se maintiennent à plus de 8 ans, et même s'amplifient puisque 8,5 ans après la fin d'UKPDS, le gain en mortalité globale, initialement de 6% (p = 0,44) est passé à 13% (p = 0,007) ! Le gain est également sensible pour les IDM (-15% (p = 0,014), les pathologies microvasculaires (-24%, p = 0,001).

Ainsi, toute efficacité supplémentaire immédiate dans le contrôle glycémiqumique améliore de manière ample et certaine le pronostic même très largement ultérieur sur tous les critères. Pas un instant à perdre ! ■

John Chalmers (The George Institute for International Health, University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australie) a présenté « Nouvelles données sur la protection cardiovasculaire et rénale grâce à la plurithérapie perindopril/indapamide – gliclazide 30 mg »

L'**étude ADVANCE** a été rapportée à l'ESC de Vienne (2007) par Stephen McMahon (The George Institute, Sydney, Australie) et était attendue avec impatience vu la fréquence du problème qu'elle évalue, le diabète de type

II. Ce travail international très clinique s'est intéressé à l'apport d'une association fixe Perindopril - Indapamide chez les diabétiques de type II. C'est un essai randomisé contre placebo qui a permis d'inclure 11140 patients. L'étude **UKPDS** avait en effet montré une réduction de 24 % des complications vasculaires grâce à un contrôle tensionnel accru, mais la PA sous traitement restait à 145 mmHg, posant la question de l'intérêt de descendre en dessous (et de rejoindre ainsi les recommandations des sociétés savantes concernant les diabétiques). Les inclusions ont porté sur des diabétiques de type II, de 55 ans et plus, avec d'autres facteurs de risque vasculaire (plus de 65 ans, antécédents macro ou micro-vasculaires, diabète de plus de 10 ans, autres facteurs de risque majeurs), hypertendus ou non.

Le traitement consistait en Perindopril 2 mg + Indapamide 0.625 mg/j pendant 3 mois, puis la double dose des 2 ensuite (correspondant aux présentations commerciales Preterax et BiPreterax), ou le placebo correspondant. Un autre bras fort intéressant de l'étude a évalué l'intérêt d'un contrôle glycémique étroit sous Gliclazide. Les autres traitements anti-hypertenseurs pouvaient être employés à l'initiative des praticiens, seuls les diurétiques thiazidiques étant déconseillés. Les IEC n'étaient pas interdits, mais seulement le perindopril, sans dépasser 4 mg/jour, donc au plus 8 mg dans le groupe « actif », dose maximale de perindopril actuellement admise (et mise en pratique dans **EUROPA**). En fin de période de « run-in », 47% des patients ont été ainsi sous perindopril, 75% sous un antihypertenseur quelconque, 28,5% sous statine, 48,5% sous anti-plaquettaire(s).

Le critère principal d'évaluation d'ADVANCE a porté sur les complications macro-angiopathiques (AVC, IDM et décès cardio-vasculaires, dont les morts subites) et micro-angiopathiques (néphropathie nouvelle ou aggravée, rétinopathie). L'étude a permis de randomiser 5569 patients sous traitement actif et 5571 sous placebo, avec un âge moyen de 66 ans, pour un suivi moyen de 4,3 ans. La compliance au traitement en fin d'essai a été bonne, à 74 % en moyenne.

La PA à l'inclusion est 145 / 81 mmHg, niveau de PA, il faut le rappeler, obtenu sous traitement vigilant dans UKPDS (ainsi ADVANCE se place dans la stricte continuité d'UKPDS). À l'inclusion, 32% des patients avaient une pathologie macrovasculaire et 10% microvasculaire ; HbA1c 7,5% et 26% de microalbuminuriques. Les résultats montrent (**Tab. I**):

L'analyse multivariée montre des résultats identiques quels que soient l'âge, le sexe, la PAS, les antécédents d'HTA, l'HbA1c, les autres traitements administrés. On observe également une réduction de 14% des événements coronariens ($2P = 0,02$), par contre on ne retrouve pas de réduction significative des AVC ce qui est surprenant au vu de PROGRESS même s'il ne s'agit pas du même type de patients (les patients de **PROGRESS** avaient des antécédents d'AVC ou d'AIT).

Une réduction des événements néphrologiques (principalement l'apparition d'une microalbuminurie) est également observée : -21% ($2P < 0,01$), avec -21% de nouvelles microalbuminuries, -18% de néphropathies nouvelles ou aggravées.

Au total le traitement pendant 5 ans permet d'éviter un événement vasculaire majeur en traitant 66 personnes, un décès en traitant 79 personnes, un accident coronaire en traitant 75 personnes et un critère rénal en traitant 20 personnes. Cela avec une excellente tolérance au traitement, semblable à celle du placebo.

ADVANCE valide donc l'intérêt de baisser plus avant les chiffres tensionnels chez les patients diabétiques à risque, en bon accord avec les recommandations actuelles. Comme toutes ces études comparant un anti-hypertenseur à un placebo, elle démontre surtout l'intérêt de la baisse tensionnelle efficace et l'association IEC - diurétique thiazidique (indapamide) est connue pour être efficace. ADVANCE montre fort bien qu'arriver aux niveaux des recommandations (130/80 mmHg) est possible. De plus, le sujet est d'actualité : le nombre de diabétiques, actuellement de 246 millions dans le monde, passera à 380 millions en 2025 ! [ADVANCE Collaborative Group. *Lancet* 2007 ; 370 : 829-40]. Si l'on traite 50 % des 246 millions de diabétiques pendant 5 ans, on prévient 311 000 décès par an !

De nouvelles analyses sur les données rénales ont été pratiquées : il apparaît que les critères rénaux ne sont pas affectés par la PA à l'inclusion, par l'âge, le sexe, la durée du diabète, l'HbA1c, le traitement antihypertenseur, voire la prise d'IEC en dehors du traitement à l'étude. Mais la progression de l'albuminurie est réduite de 22% ($p < 0,0001$) sous l'association perindopril - indapamide et la régression augmente de 16% ($p = 0,002$). Pour le contrôle glucidique, il s'est agi de comparer un contrôle étroit ($HbA1c \leq 6,5\%$) basé sur le gliclazide LP

	Perindopril-Indapamide	placebo	RRR	p
PAS suivi mmHg	134,7	140,3	-	< 0,001
PAD suivi mmHg	74,8	77,0	-	< 0,001
Mortalité globale	-	-	14%	0,025
Mortalité CV*	-	-	18%	0,027
Mortalité non CV*	-	-	8%	0,41
Micro et macro AP ¹	861 cas	938 cas	9%	0,041
Macro AP	480 cas	520 cas	8%	> 0,05
Micro AP	439 cas	477 cas	9%	> 0,05

AP : angiopathie

1 - Critères primaires combinés. * CV : Cardio vasculaire.

A noter que seulement 15 patients ont été perdus de vue, un véritable tour de force.

(Diamicon LP 30) aux recommandations habituelles. On se rappelle qu'UKPDS avait montré une relation exponentielle des complications microvasculaires à l'HbA1c et linéaire pour l'IDM (*BMJ* 1998 ; 317 : 703-13) ; l'intervention y a consisté à ramener l'HbA1c de 8 % à 7 %. Les recommandations sont plus exigeantes maintenant, prônant moins de 6,5 %. Encore fallait-il prouver le bénéfice micro- et macrovasculaire de cette attitude.

Car ces recommandations sont contraignantes : plus de visites au centre de diabétologie (ou au généraliste), nécessité d'adapter le style de vie, adaptation des doses thérapeutiques selon HbA1c, glycémies capillaires, en particulier du gliclazide LP, addition d'autres ADO, voire insulinothérapie.

Et elles ont été efficaces : dans le groupe intervention, l'HbA1c a fortement baissé, la différence atteignant 0,67 point de pourcentage ($p < 0,001$), pour finir à 6,5 % (contre 7,3 %) à 66 mois. Cela a nécessité en fin de suivi que 91 % des patients soient sous gliclazide LP, 74 % sous metformine, 40 % sous insuline et 17 % sous glitazone. Comparativement, dans ACCORD, dans le groupe intensif, 95 % étaient sous metformine, 92% sous glitazones, 78 % sous sulfamides et 77 % sous insuline !

En définitive, la survenue du critère combiné primaire a baissé de 10 % ($p = 0,013$) sous ce traitement intensif. Les événements macrovasculaires (IDM, AVC, décès CV) ont baissé de 6 % ($p = 0,32$). La mortalité n'a pas été réduite significativement : - 7 % ($p = 0,28$).

Les événements rénaux ont été nettement réduits : - 11% pour l'ensemble ($p < 0,001$), -9% pour les nouvelles microalbuminuries ($p = 0,02$), -30% pour les nouvelles macroalbuminuries ($p < 0,001$) et -21% pour les néphropathies nouvelles ou s'aggravant ($p = 0,006$).

Le prix à payer en hypoglycémies a été relativement modeste : +1/3 d'hypoglycémies mineures (1,2 contre 0,9 par année - patient, $p < 0,001$) et 0,007 hypoglycémies sévères contre 0,004 par année - patient ($p < 0,001$) pour les hypoglycémies graves ; on a aussi observé une prise moyenne de 0,75 kg ($p < 0,0001$), liée à l'insuline.

En conclusion, pour la partie d'ADVANCE consacrée au contrôle glucidique :

- le contrôle intensif de la glycémie par une stratégie basée sur le gliclazide (Diamicon®) LP a permis une HbA1c de 6,5% et :
- a prévenu mieux la survenue des critères combinés micro ou macrovasculaires ;
- a prévenu l'aggravation ou l'apparition de néphropathies ;
- sans excès de mortalité ;
- avec un taux acceptable d'effets indésirables.

Ces résultats apportent des preuves :

- qu'un contrôle glycémique pragmatique et progressif comme dans ADVANCE permet d'obtenir une HbA1c de 6,5 % et réduire les complications sérieuses, en particulier rénales en toute sécurité.

- que cette approche thérapeutique permettant ces bénéfices ne s'accompagne que de taux d'hypoglycémies acceptables et peu de prise de poids.

Il faut remarquer que le risque de survenue d'une néphropathie terminale dépend de l'albuminurie à l'inclusion : de 1,0 pour la normoalbuminurie (10 mcg/mg de créatinine urinaire) à 12 pour > 300 ($p < 0,0001$ pour la tendance). L'albuminurie d'inclusion tout comme celle de la fin du suivi sont prédictrices de décès CV suivant une échelle logarithmique, prouvant encore la nécessité de retarder cette progression.

Conclusions de ADVANCE

- Les résultats d'ADVANCE démontrent qu'une réduction standardisée de la PA avec l'association fixe perindopril - indapamide sauve des vies, prévient les pathologies cardiovasculaires et rénales et est bien tolérée chez les diabétiques de type II.
- Le contrôle intense de la glycémie par une approche basée sur le gliclazide LP a permis d'obtenir une HbA1c de 6,5% en toute sécurité et une réduction des événements vasculaires, essentiellement par l'intermédiaire d'une très forte protection rénale.
- La protection rénale et microvasculaire permise par le traitement basé sur le gliclazide LP se traduit par un bénéfice cardiovasculaire majeur au fil du temps comme cela a été révélé par les essais STENO-2 et UKPDS post-essai.
- Tous les diabétiques de type II devraient bénéficier [à la lumière des résultats d'ADVANCE] d'un traitement par l'association fixe perindopril - indapamide et d'un traitement antidiabétique basé sur le gliclazide LP. ■

Jean-Jacques Mourad a présenté « Perspectives et enseignements pour la pratique »

En reprenant les résultats d'ADVANCE, le Professeur Mourad souligne les bénéfices importants mis en évidence, allant bien au-delà des autres grands essais. Mais comment transposer ces résultats en pratique ? Surtout, le clinicien doit garder à l'esprit les bénéfices pour les patients, bien décrits par John Chalmers, bénéfices homogènes à travers les sous-groupes, quels que soient les traitements associés, le niveau de PA, le profil des patients, et sans craindre de problèmes de tolérance. Ce qui a permis, lors de l'EASD 2008, de parler de « double protection ». En effet, les effets bénéfiques des deux thérapeutiques de l'essai (d'une part l'association perindopril - indapamide, BiPreterax et d'autre part le gliclazide 30 mg LP - Diamicon LP) sont indépendants et additifs : le ration annuel d'événements est réduit de 18% sous l'association ($p = 0,04$), la mortalité de 24% ($p = 0,04$), contre 11% sous Gliclazide seul, soit une amplification de 2,2 fois ! Cette double protection concerne aussi la néphropathie (dont l'étude ARIC a bien montré qu'elle dépend fortement de l'HbA1c) : on obtient une réduction de 33% ($p = 0,005$), soit un facteur 1,7 comparativement au gliclazide + autres antihypertenseurs. Il apparaît donc qu'ADVANCE reprend le flambeau là où UKPDS l'avait laissé et porte le bénéfice bien plus loin,

pour l'HbA1c comme pour la PA. Pour la PA, ADVANCE montre un bénéfice exponentiel de la réduction de PA systolique jusqu'à 105 mmHg pour les événements rénaux, avec une réduction de 6,8% par 10 mmHg ($p < 0,0001$) (BE de Galan *et al.* ESH 2008). Mais ADVANCE couronne 10 ans de progrès en matière de néphroprotection du diabétique de type II, ayant mis l'accent sur les IEC en particulier associés aux thiazidiques et les ARA2. Peut-on faire mieux ? Oui, à condition de commencer avant la microalbuminurie et l'empêcher de survenir. En effet, le pronostic vital est étroitement lié au rein, et ADVANCE a montré qu'on peut bloquer dans de nombreux cas l'évolution même vers la microalbuminurie

(qui n'est pas un état bénin, loin s'en faut, voire faire régresser les albuminuriques vers la « normoalbuminurie », grâce au Preterax®.

Le Professeur Mourad conclut que les bénéfices considérables observés dans ADVANCE sont aisément transposables aux diabétiques français qui ont les mêmes caractéristiques, comme le montre l'étude ENTRED (Fagot-Campagna A. *et al.* Diab Metab 2008).

Une riche discussion avec la salle archicomble a permis à chacun de poser les questions importantes et aux orateurs de répondre. ■

JHTA : Table ronde : Daiichi – Sankyo

Dans le cadre désormais international des journées 2008 de l'Hypertension Artérielle, les Laboratoires Daiichi – Sankyo ont organisé le Mercredi 17 Décembre 2008 une table ronde d'experts sur le thème « Les combinaisons fixes dans le traitement de l'HTA : opportunisme ou vrai besoin ? » sous la présidence de Faïez Zannad (Nancy, France), président de la SFHTA.

Michel Azizi (HEGP, Paris, France) a traité « Antagonistes de l'angiotensine II et diurétiques »

Il a rappelé que si l'inhibition du SRAA est devenue un principe de base du traitement de l'HTA en vue de la protection des organes cibles, l'organisme réagit à ce blocage en libérant de la rénine et les effets tensionnels finaux dépendent d'une part du produit, de ses constantes d'affinité pour l'ECA et/ou le récepteur à l'angiotensine mais aussi des classes thérapeutiques associées. L'importance respective des différents paramètres est inconnue.

Ainsi, pour un sartan, l'efficacité tensionnelle suit une courbe sigmoïde, avec un plafonnement pour les doses élevées (Reeves RA *et al.* Hypertension 1998;31:1311). Le taux de rénine initial n'est pas prédictif, ce qui est logique puisque les IEC et les ARA2 sont efficaces même en l'absence d'hyper-réninisme ! On sait pourtant que leur effet est amplifié par une réduction de l'ingestion sodée, toujours excessive dans notre mode alimentaire – peut-être par augmentation de l'absorption digestive. C'est aussi le cas en cas d'association aux diurétiques.

Ainsi, on a identifié des contre-régulations limitant l'amplitude et la durée des effets hypertensifs des différentes classes d'anti-hypertenseurs :

- * élévation de la libération de rénine et d'aldostérone : diurétiques ;
- * balance sodée positive : vasodilatateurs ;
- * stimulation sympathique : vasodilatateurs ;
- * récepteur partiellement non inhibé activé : bêta-bloquants ;
- * niveau d'occupation du récepteur : inhibiteurs AT1 ;
- * *feed-back* angiotensine II – rénine : IEC, ARA2.

Pour mettre en échec ces mécanismes limitant les effets

antihypertenseurs, la solution est d'associer les classes : par exemple inhibiteurs du SRAA + diurétiques ou vasodilatateurs ; dans ces conditions, on revient à l'efficacité voulue.

Lors d'une réduction tensionnelle induite par un diurétique, des mécanismes de contre-régulation sont activés :
*contra la natriurèse : réabsorption tubulaire de Na, adaptation de la filtration glomérulaire, SRAA
*contra la baisse de la PA : SRAA (rénine, angiotensine II), systèmes vasopresseurs

L'ensemble de ces mécanismes réduit de moitié l'effet natriurétique initial. Pour l'HCTZ, par exemple, l'effet presseur s'atténue en augmentant les doses (en particulier en passant de 12 à 25 mg), mais la contre-régulation par la rénine est exponentielle (Calhoun D. *et al.* J Clin Hypertens 2006 ; 8 (Suppl A) : A77). Un inhibiteur direct de la rénine (IDR) neutralise ces effets avec des effets additifs sur la PA.

Ainsi, toute action thérapeutique est suivie d'une réaction tendant à réduire son effet et le thérapeute doit le savoir et en tenir compte en associant les classes thérapeutiques appropriées. ■

Christian Thuillez (Institut Hospitalo-Universitaire de Recherches Biomédicales – INSERM U644 – Service de Pharmacologie – CHU de Rouen, France) a traité « Les combinaisons fixes dans le traitement de l'hypertension artérielle : Antagonistes de l'angiotensine II et inhibiteurs calciques : rationnel pharmacologique »

Le suivi de l'hypertendu a progressé : de 1980 à 2000, le taux d'hypertendus connaissant leur HTA est passé de 51% à 70% (suivis NHANES et autres : JAMA 2003 ; 289 : 2560-72), le taux d'hypertendus traités est passé de 31%

Symposium DAIICHI-SANKYO

Table ronde : DAIICHI – SANKYO

à 59% et le taux d'hypertendus contrôlés de 10% à 34%, ce qui est pour le moins modeste d'autant que le progrès global sur les 10 dernières années est faible.

D'une HTA à l'autre, les systèmes en cause n'ont pas la même culpabilité : le SRA peut dominer, ou alors le système sympathique... Ce qui a poussé l'HAS à édicter en 2005 des règles d'associations optimales entre les différentes classes d'antihypertenseurs, où l'on observe l'intérêt d'associer les inhibiteurs calciques aux ARA2, aux IEC, et ceux-ci aux thiazidiques.

L'intérêt d'associer des antihypertenseurs est bien établi :

*synergie antihypertensive

*complémentarité/synergie des effets bénéfiques au niveau des organes cibles : cœur, rein, cerveau, vaisseaux

*diminution des effets indésirables liés à chaque composant (par réduction ou non de la dose nécessaire)

*amélioration de la compliance : moins de comprimés, plus de succès tensionnel

Les études montrent une meilleure efficacité des associations fixes comparativement aux associations libres sur le risque de non compliance, qui est réduit de 26% (Méta-analyse de Bangalore *et al. Am J Med* 2007 ; 120 : 713-9). En pratique, après les associations fixes de diurétiques, de diurétique + bêta-bloquant, de diurétique + IEC ou ARA2, on observe l'émergence d'associations inhibiteurs calciques – IEC ou ARA2, par exemple olmésartan – amlodipine, avec des effets additifs remarquables (Chrysant *et al. Clin Ther* 2008 ; 30 : 587-604) : olmésartan 40 mg + amlodipine 10 mg permet une réduction de 30,1 mmHg de la PAS à 8 semaines !

Les effets bénéfiques d'une telle association sont bien compris au niveau cardiaque, vasculaire et rénal.

Les études n'ont pas manqué pour montrer les bénéfices cliniques cardiovasculaires liés aux inhibiteurs calciques :

- PREVENT (*Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial*) chez 825 coronariens : -31% pour les admissions pour IC et angor, -36% pour les revascularisations à 36 mois (Pitt B. *et al. Circulation* 2000;102:1503-10) ;

- CAMELOT (Nissen S. *et al. JAMA* 2004) : 1991 coronariens : réduction de 28% des événements CV, de 33% des admissions pour angor et de 25% des revascularisations ;

- ASCOT-BPLA/CAFE (Dahlof B. *et al. Lancet* 2005, Williams *et al. Circulation* 2006) : amlodipine ± perindopril vs. aténolol ± thiazidique : réduction de 15 % des événements CV majeurs, de 29 % des nouveaux cas de diabète, de 23% des AVC, de 10% de la mortalité et de 4,3 mmHg de la PAS centrale aortique ;

- ALLHAT (Leenen *et al. Hypertension* 2006) : amlodipine vs. lisinopril : réduction de 7% des maladies CS, de 18% des AVC.

Et les études avec les ARA2 ont aussi été très contributives :

-CHARM (vs. placebo) (Julius S. *et al. Lancet* 2004) : réduction de 14 % de la mortalité CV ;

-VALUE (ARA2 vs. amlodipine) (Julius S. *et al. Lancet* 2004

; 363 : 2022-31 et pour le diabète : *J Hypertens* 2006 ; 24 : 1405-12) : réduction de 23% des nouveaux cas de diabète ($p < 0,0001$) ;

-Val-HeFT (ARA2 vs. placebo dans l'insuffisance cardiaque) : réduction de 13% de la morbi-mortalité CV, du remodelage VG, de 37% des nouvelles FA, de 28 % des admissions pour IC ;

-LIFE (hypertendus avec HVG) (ARA2 vs. aténolol) (Dahlof B. *et al. Lancet* 2002) : réduction de 25 % des AVC, réduction des FA...

L'effet des ARA2 sur la prévention rénale chez les diabétiques de type II a été bien démontrée dans IRMA-2, avec une réduction maximale des 2/3 de survenue de la néphropathie diabétique proportionnelle à la dose (Parving HH *et al. N Engl J Med* 2001 ; 345 : 870-8).

Ainsi, les inhibiteurs calciques comme les ARA2 ayant des effets bénéfiques sur un éventail de situations CV et métaboliques pathologiques liées à la PA (HTA, cœur, rein, cerveau, remodelage, endothélium, prévention du diabète), on peut comprendre l'intérêt suscité par leur association.

Cet intérêt s'étend à la réduction des effets indésirables liés aux dihydropyridines, qui sont fortement vasodilatatrices, augmentent la pression capillaire et peuvent induire des œdèmes. Les ARA2 dilatent les vaisseaux post-capillaires et réduisent voire annulent ces œdèmes. Cela a été bien démontré lors de l'association fixe olmésartan (10 à 40 mg/j) à l'amlodipine (5 à 10 mg/j) (Chrysant *et al. Clin Ther* 2008 ; 30 : 587-604).

Conclusions du Professeur Thuillez :

Les associations médicamenteuses :

- efficacité antihypertensive renforcée
- augmentation du pourcentage de répondeurs
- protection optimisée des organes cibles
- compliance améliorée

Les associations ARA2 – amlodipine

- médicaments largement prescrits
- association de valeur, documentée par de grands essais de morbi-mortalité
- complémentarité des cibles mécanistiques
- longue durée d'action donc d'efficacité
- réduction notable des effets indésirables de l'amlodipine, l'ARA2 n'en ayant pas ou très peu. ■

Bernard Waeber (Lausanne, Suisse) a traité « Pourquoi faut-il un inhibiteur du SRA dans toute association ? »

L'effecteur majeur de l'enchaînement HTA – lésions des organes cibles – complications sévères (AVC, HVG, insuffisance cardiaque, coronaropathie, néphropathie) est l'angiotensine II ! Un autre point de passage vers les lésions est le stress oxydatif et l'inflammation, aboutissant à l'athérosclérose. Or, l'All induit la production de superoxydes au niveau vasculaire, ce qui est annulé par les ARA2 (Barry C. *et al. Circulation* 2000 ; 101 : 2206-12), aboutissant à l'inactivation du NO et à la dysfonction endothéliale. Là encore, les ARA2 réduisent les marqueurs de l'inflammation (VCAM-1, TNF- α , superoxydes) (Navalkar S *et al. JACC* 2001 ; 37 : 440-4).

On sait qu'en raison de voies enzymatiques alternes (les chymases en particulier), les IEC ne bloquent pas la production de l'ECA et les récepteurs AT1 et AT2 restent partiellement activés, voire, après un temps, complètement, en même temps que la bradykinine (dégradée par l'ECA) s'accumule. Or, les cellules inflammatoires activent les chymases ! Ainsi, la formation d'All est fortement augmentée dans les vaisseaux athéroscléreux (Ihara M. *et al. Hypertension* 1999;33:1399-405).

Au niveau des macrophages, l'All augmente l'expression de la COX-2 donc l'activité des métalloprotéinases, donc le turnover de la matrice collagène extra-cellulaire donc fragilise la chape fibreuse de la plaque, augmentant la probabilité de rupture (donc de SCA..) (Cipollone F. *et al. Circulation* 2004).

La comparaison des effets des ARA2 et des thiazidiques sur la plaque montre que les ARA2 y réduisent tous les marqueurs de fragilité donc de mauvais pronostic (Cipollone).

Mais l'All a aussi des effets délétères au niveau du tissu adipeux, en induisant le déséquilibre vers les gros adipocytes peu différenciés et ainsi la libération d'effecteurs de l'inflammation tout en réduisant celle d'adiponectine (ainsi réduisant l'insulino-sensibilité, la vasodilatation endothélium-dépendante) (Mogi *et al. Hypertension* 2006).

Ainsi, tout un ensemble de données bien établies, souvent récentes, confirment le rôle stratégique du blocage du SRA au niveau du récepteur de type 1 à l'angiotensine II. ■

Jean-Pierre Fauvel (CHU Édouard Herriot, Néphrologie, Lyon, France) a traité « La combinaison antagonistes de l'angiotensine II – diurétiques »

Le Professeur Fauvel remarque qu'aucune comparaison frontale entre les associations ARA2 – thiazidique et ARA2 – anticalcique n'est disponible. Mais les diurétiques thiazidiques, malgré leur effet intéressant sur la PA et les AVC commencent à être remis en cause (du moins comme traitement de première voire de 2^e intention de l'HTA). Toutefois, les inhibiteurs calciques ont été jusqu'à présent désavantagés dans l'insuffisance cardiaque, situation non exceptionnelle de l'hypertendu, surtout âgé, peut-être en raison d'un effet de rétention hydrosodée. Dans ALLHAT, la chlorthalidone n'a pas fait moins bien que l'amlodipine ou le lisinopril pour le critère primaire : coronaropathies mortelles, IDM non mortel, mais elle a fait mieux pour la survenue d'insuffisance cardiaque (ce qui a été critiqué, car des patients en insuffisance cardiaque ont vu leur diurétique stoppé lors de l'inclusion pour être randomisés vers l'un des 3 groupes : amlodipine, lisinopril, chlorthalidone : dans ce contexte, un diurétique ne pouvait être qu'avantagé).

Mais ALLHAT a eu d'autres conclusions aussi, pour le groupe sous chlorthalidone :

*le cholestérol total a augmenté de 0,01 à 0,02 g/l comparativement à l'amlodipine et au lisinopril ;

*la kaliémie a été inférieure de 0,3 à 0,4 mg avec une augmentation de 6 à 8% des patients au dessous de 3,5 mmol/l ;

*élévation de 0,03 g/l de la glycémie à jeun comparativement à l'amlodipine et de 0,05 comparativement au lisinopril ;

**toutefois, ces différences biologiques n'ont pas eu de traduction clinique pendant le suivi.

Ce n'est pas à négliger pour autant : il existe, sous diurétique, une corrélation inverse entre la glycémie et la kaliémie. Cet effet des thiazidiques sur la kaliémie n'est certainement pas anodin : en l'absence d'épargneur potassique, le risque d'arrêt circulatoire est nettement augmenté (+70%) (Siscovick DS *et al. N Engl J Med* 1994 ; 330 : 1852-7).

Ainsi, le Professeur Fauvel conclut sur les diurétiques en soulignant la nécessaire prise de recul vis à vis des modes : les thiazidiques, souvent à faibles doses, restent incontournables dans l'HTA, peut-être moins en 1^{re} intention, plus souvent en 2^e ou surtout en 3^e intention. Faut-il encore prescrire l'hydrochlorothiazide ou préférer la chlorthalidone ? La question est académique en France, la chlorthalidone n'étant plus disponible depuis bien des années. Il reste l'association altizide – spironolactone. Reste la question de la compliance, liée aux effets indésirables perçus par le patient (impuissance...) mais ils sont dose-dépendants.

En cas de syndrome métabolique, le choix de l'inhibiteur calcique (en plus de l'ARA2) semble préférable. Enfin, en cas d'insuffisance cardiaque, de rétention hydrosodée, le choix du thiazidique est naturel (toujours en plus d'un inhibiteur du SRA).

Mais il reste la certitude que la PA doit être réduite, quel que soit la thérapeutique choisie, pour obtenir une réduction des événements cardiovasculaires (méta-analyse de 31 essais et plus de 190 000 patients, BPLTTC. *BMJ* 2008;336:1121-3).

Ainsi, la réduction de la PA est bénéfique chez l'adulte hypertendu à tout âge, quelle que soit la stratégie choisie. ■

Stéphane Laurent, président de l'ESH (Pharmacologie et CRC, HEGP et Université René Descartes, Paris, France) a traité « En pratique : la combinaison antagonistes de l'angiotensine II – antagonistes calciques [ARA2 + CCB] »

L'ESH/ESC préconise, pour initier un traitement antihypertenseur, une monothérapie à doses réduites, ou encore une association fixe à doses réduites, cette dernière solution semblant appropriée en cas de PA élevée, de risque CV élevé/très élevé et/ou de PA cible inférieure. Ensuite, selon les résultats, des modifications de dose et/ou d'agent peuvent être nécessaires. Lorsqu'une association à doses fixes et basses est à la base du traitement, il peut s'avérer nécessaire de faire appel à des doses fixes mais plus élevées (ou une autre association), puis à un 3^e antihypertenseur.

Les essais cliniques ont largement montré que les patients à risque élevé nécessitent au moins 2 classes thé-

Table ronde : DAIICHI – SANKYO

rapeutiques : 40 à 43% dans ALLHAT, 86 à 91% dans ASCOT, 90 à 91% dans LIFE et 65 à 73% dans VALUE. L'association est donc plus la règle que l'exception pour obtenir un résultat conforme aux recommandations. Le moment de l'obtention de la PA appropriée n'est pas indifférent : dans VALUE, la légère supériorité de l'amlodipine sur la valsartan a été attribuée à une réduction plus rapide (dans les 3 premiers mois de traitement) et non pas seulement supérieure de la PA (Julius S. *et al. Lancet* 2004 ; 363 : 2022-31).

C'est ainsi que l'ESH/ESC préconise les associations ARA2 ou IEC avec les antagonistes calciques ou les thiazidiques en priorité (*J Hypertens* 2007;25:1105-87).

Aujourd'hui, un nombre substantiel d'inhibiteurs calciques et d'ARA2 est disponible. Les associations commencent à voir le jour, la dernière en date étant celle entre l'amlodipine (5 ou 10 mg) et l'olmésartan (20 ou 40 mg) (Sevikar®). Cette association permet des baisses amples des pressions artérielles culminant à 19 mmHg pour la PAD à 8 semaines (10/40 mg) (Chrysant *et al. Clin Ther* 2008 ; 30 : 587-604) et 30,1 mmHg pour la PAS ($p < 0,001$ pour la comparaison avec chaque médicament pris isolément). Et même aux doses les plus minimales de l'association (5/20 mg), la réduction tensionnelle est très ample.

Autre fait intéressant, les célèbres œdèmes connus pour survenir de manière parfois intrusive sous inhibiteurs calciques diminuent en fréquence à mesure qu'on augmente la dose d'olmésartan : de 25 % avec amlodipine 10 mg/j, on n'a plus qu'à peine 10 % avec 40 mg d'olmésartan ($p = 0,011$ vs. amlodipine seule et $p = 0,009$ pour l'effet de l'augmentation de l'olmésartan).

Chez des patients non parfaitement répondeurs aux objectifs sous olmésartan 20 mg, l'effet de l'addition d'amlodipine 5 puis 10 mg permet une réduction respective de 2,8 et 3,1 mmHg ($p < 0,001$ et 0,0001). La baisse de

PAS passe de 9,0 et 10,8 mmHg à 4 et 8 semaines sous olmésartan seul à 11,8 et 16,5 mmHg en ajoutant amlodipine 5 mg et 15,3 et 16,8 mmHg avec 10 mg.

Ces bons résultats sont retrouvés à la MAPA à 8 semaines. Il existe des arguments donc pour l'association fixe ARA2 – ICa, mais des études restent à réaliser, portant sur la régression des atteintes des organes cibles, comparativement à d'autres approches : HVG, albuminurie, EIM, rigidité artérielle, PAS et PP centrales, dysfonction endothéliale... En attendant, on peut profiter de la réduction des effets indésirables en particulier sur le stock potassique, pas toujours respecté en cas d'association HCTZ – IEC/ARA2 (Canter D. *et al. J Human Hypertens* 1994), de la natrémie, des moindres cas de diabète (+31% sous thiazidiques, +21% sous béta-bloquants (Taylor *et al. diabetes Care* 2006), risque de l'association thiazidique – béta-bloquant : +19% comparativement aux associations n'utilisant ni l'un ni l'autre (Mason JM *et al. J Hypertens* 2005).

Ainsi, l'avènement des associations ARA2 – ICa est indiscutable, basé sur les connaissances accumulées au cours des dernières années. C'est le début d'une ère nouvelle d'associations neutres voire bénéfiques au plan métabolique et plus efficaces sur l'hypertension artérielle.

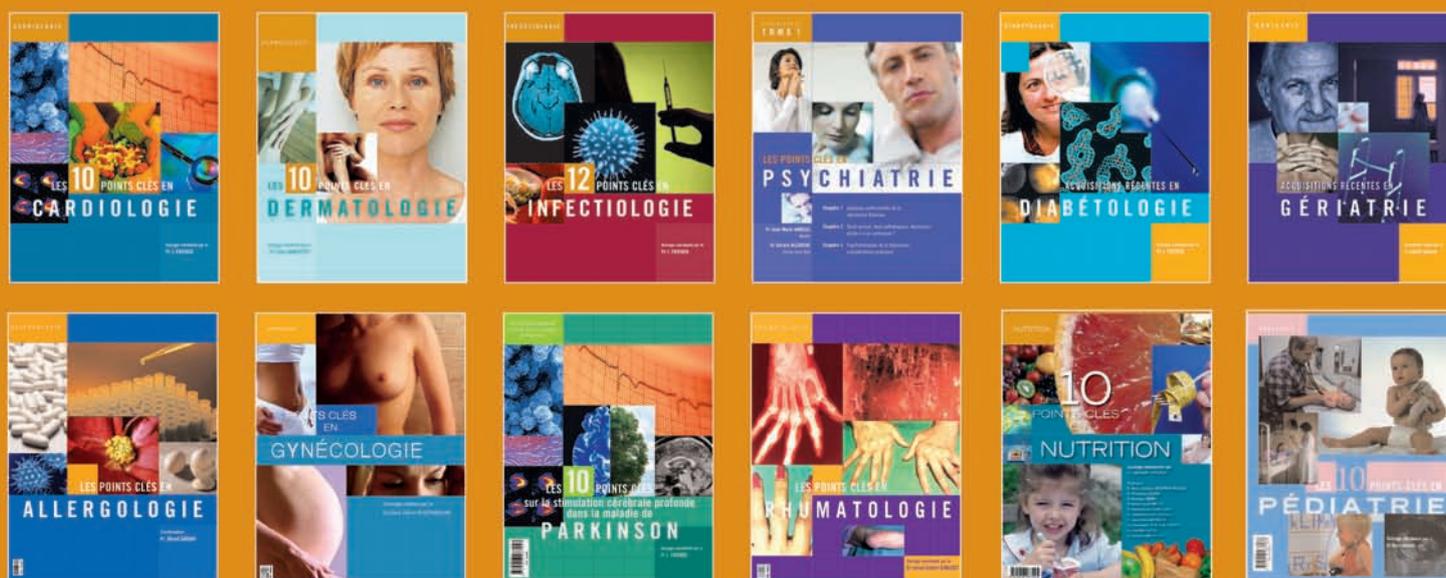
Un riche débat a ensuite permis à chacun des nombreux experts présents de faire valoir ses arguments, certains tenant à une initiation par association à doses fixes, qui est déjà prise en compte par les sociétés savantes (ESH/ESC...), d'autres préférant privilégier certaines classes d'abord, comme les ARA2 en cas de syndrome métabolique, de diabète de type II, quitte à compléter ensuite selon la PA, avec une dihydropyridine (amlodipine, par exemple ou une association fixe comportant les deux) puis un thiazidique. Tous ont observé la difficulté à équilibrer la PA en fonction des recommandations, ce qui nécessite presque toujours entre 3 et 4 classes thérapeutiques. ■



« Remerciements aux laboratoires DAIICHI - SANKYO »

Prenez le temps d'aller à l'essentiel...

COLLECTION 10 POINTS CLÉS / ACQUISITIONS RÉCENTES



L'essentiel de la FMC spécialité par spécialité

Consultez le catalogue et commandez en ligne sur :
www.regimedia.fr

JEC 2009 : travaux originaux

Journées Européennes de Cardiologie 2009

A. Marquand

(Fréjus)

Les Journées Européennes de la SFC, comme les années précédentes, ont été un grand succès, et pour la première fois, les exposants se sont partagé 2 étages, le 2^e attribué aux industries pharmaceutiques et aux éditeurs, le 3^e aux matériels. Ce fut un rendez-vous cardiologique d'une haute tenue, à la fois scientifique et didactique (l'essentiel de 2008, ateliers pratiques, flashes d'actualité, séances à thème, communications libres orales, posters commentés ou non commentés, sessions communes avec d'autres sociétés savantes, sessions pour infirmières et symposia satellites de l'industrie pharmaceutique; à noter que malgré la concomitance des séances, elles ont été toutes fort pleines! La journée du samedi, consacrée aux généralistes, a, elle aussi, été un grand succès.

Travaux originaux

Resynchronisation ventriculaire

F. DUHOUX et al. (Nancy) (A150) observent que le succès de la resynchronisation ventriculaire (CRT) des insuffisants cardiaques est partiellement prévisible: chez 149 patients, il y a eu 60 % de répondeurs. Les facteurs prédictifs de la réponse sont clairement la moindre gravité: FEVG > 24 %, PAPS < 44 mmHg, < 3 admissions à l'hôpital, comme s'il existait une barrière de gravité au-delà de laquelle ce type d'intervention n'est plus utile. Les auteurs observent aussi que le raccourcissement du QRS pendant l'implantation serait prédictif de l'amélioration ultérieure, mais c'est alors trop tard pour économiser la procédure!

Erwan DONAL et al. (Rennes) (A191) montre, chez les répondeurs à la CRT, outre un remodelage inverse (bénéfique, donc) du VG, un remodelage qui est bénéfique aussi pour l'OG (dont la surface échographique, et donc le volume, diminuent et la vidange s'améliore (avec re-entassement positif sur le remplissage VG). Les auteurs pensent que ces bénéfices pourraient s'accompagner d'un moindre risque de passage en FA.

Nicolas SADOUL et al. (Nancy) montrent que les incidents sont plus fréquents avec les resynchroniseurs – défibrillateurs implantables (CRT-D) qu'avec les DAI simples sans CRT sur un suivi moyen de 6,4 mois (A476): surtout les décès cardiaques ($p < 0,01$), mais pas les accidents liés à l'appareil. Ils en déduisent que la gravité clinique des patients est à l'origine de cet excès d'incidents graves avec les CRT-D.

Linda KOUTBI et al. (Cardiologie, La Timone, Marseille) (A466) ont identifié un profil d'insuffisant cardiaque super-répondeur à la CRT (à 6 mois), avec forte rémission de la cardiopathie: c'est le patient (1 sur 10 environ) ayant une cardiomyopathie dilatée à un stade peu avancé (FEVG avant: $28,8 \pm 5$ vs. $24,7 \pm 5$), un QRS très élargi avant ($180 \text{ ms} \pm 25$ vs. 164 ± 30) et très affiné après la CRT (-51 ± 28 ms vs. -32 ± 29 ms). Les deux groupes étaient sous traitement médical optimal. Ces notions sont importantes, en particulier pour inciter certains patients à accepter la CRT.

Cardiopathies Ischémiques

D. CALVET et al. (Hôpital Sainte-Anne, Paris) (A152) montrent une coronaropathie significative asymptomatique chez 20 % des patients admis pour AVC ou AIT non cardio-emboliques. Ils observent que la présence et le nombre, mais pas la sévérité de sténoses carotidiennes sont de forts arguments prédictifs de coronaropathie asymptomatique (RR de 5 à 12,3 selon le nombre de sténoses).

Jean FERRIERES et al. (Toulouse) (A 121) confirment, dans un enquête ayant fait participer 1 813 Médecins Généralistes qui ont inclus 4 850 patients, que la persistance du traitement recommandé post SCA (bétabloquant, antiplaquettaire, statine, IEC) dépend grandement de sa prescription à la sortie de l'Hôpital.

Yves COTTIN et al. (Dijon et Paris) (A369) ont exploité le registre REACH et observé que seulement 40 % des patients admis pour SCA sans localisation extra-cardiaque athéromateuse connue sont explorés pour en trouver. Cet examen, s'il est réalisé dans l'année suivant le SCA, trouve 1 polyartériel sur 5 patients. Reste à connaître l'impact d'une telle recherche. Les auteurs prônent une étude randomisée. Nous pensons toutefois que le bénéfice risque d'être faible si les patients sont optimisés pour la thérapeutique du SCA: IEC, statine, anti-plaquettaires, prise en charge métabolique sont tout aussi bénéfiques en extra-cardiaque. Par contre, réduire drastiquement la PA en cas de sténose carotidienne comporte un risque.

O. BARTHELEMY et al. (CHU La Pitié – Salpêtrière, Paris) (A468) se sont intéressés au pronostic à long terme après la découverte d'une ischémie myocardique silencieuse (IMS) chez les diabétiques. La recherche s'est faite par scintigraphie ou dobutamine-stress-écho (DSE) (la randomisation portait sur ce point) chez 200 diabétiques de type II asymptomatiques au plan coronarien. En cas de confirmation d'IMS, une coronarographie était proposée. Parmi les patients avec IMS, la prévalence d'une coronaropathie significative (> 50%) a été d'environ 50 %, et celle d'une coronaropathie de 3 % de la cohorte. Le taux d'événements CV à 2 ans a été bas, 1,5 %.

Les auteurs concluent que le taux d'IMS et de coronaropathie chez les diabétiques de type II à risque élevé est bas ; la scintigraphie et le DSE n'ont pu être départagées (mais leur coût est très différent). Les revascularisations appropriées et le traitement médical intensif permettent un bon pronostic CV.

François SCHIELE et al. (Besançon) ont comparé le devenir post-SCA des patients de plus de 75 ans entre 2000 et 2005, en tenant compte des attitudes thérapeutiques. En tout, l'étude a concerné 2091 patients dont ont été extraits les 39 % représentant cette classe d'âge. Leurs caractéristiques n'ont pas changé entre 2000 et 2005. Au plan thérapeutique, le traitement a été largement optimisé : plus d'utilisation d'aspirine, de clopidogrel, de reperfusion (angioplastie primaire), d'IEC et de statines – mais stabilité des bêtabloquants. À 1 mois, les auteurs observent une réduction massive de la mortalité du groupe total qui passe de 7,2 % à 4,9 % ($p < 0,036$) ; cette réduction de mortalité est liée à un bénéfice très ample dans le groupe des patients seniors dont la mortalité passe de 17,2 % à 8,5 %, $p < 0,001$. Les divers ajustements statistiques n'ont pas modifié ces excellents résultats. Les auteurs en déduisent que les patients âgés bénéficient grandement des traitements recommandés (et qu'il ne faut surtout pas les en priver). **[N.D.L.R. : mais la notion de patients âgés risque fort d'évoluer : ne faut-il pas maintenant parler des plus de 85 ans ?]**

C. ABASQ et al. (CHU Rouen) (A 119) ont observé une prévalence élevée du psoriasis chez les coronariens comparativement à la population générale. En plus, les psoriasiques présentaient un risque accru de lésions tritronculaires, indépendamment des FRCV. Ces observations sont en cohérence avec la surmortalité CV décrite dans le psoriasis et donnent à penser qu'il faudrait considérer le psoriasis comme un FRCV indépendant. **[N.D.L.R. : reste pourtant à déterminer la relation éventuelle entre les traitements du psoriasis et le risque CV, car de nombreux patients ont subi de lourds traitements plus ou moins empiriques, parfois des corticothérapies...]**

Jean-Marc LABLANCHE et al. (CHU Lille) (A155) dans le cadre de l'étude CENTAURUS ont étudié l'effet de la rosuvastatine sur le rapport Apo B/Apo A1 chez les patients admis pour SCA. Dans cette études, la rosuvastatine 20 mg/j a été comparée à l'atorvastatine 80 mg/j pour l'effet sur le rapport Apo B/Apo A1 à 3 mois. Les deux traitements se départagent à 1 mois, au bénéfice des patients sous rosuvastatine ($p = 0,02$), mais la différence

s'estompe à 3 mois. Il se peut que cette différence précoce s'accompagne d'un bénéfice clinique, à déterminer.

G. LEMESLE et al. (Hôpital Cardiologique, CHU de Lille) ont étudié (A111) l'impact sur le pronostic de fortes doses de charge en clopidogrel au décours d'une revascularisation coronaire percutanée (15 premiers jours). Les auteurs ont repris les dossiers de PCI entre 2003 et 2007, soit près de 3000 patients. Une série historique a été analysée, entre 2003 et 2005, où les patients étaient pré-traités par 300 mg suivis de 75 mg/jour ($N = 1984$). Une série « dose élevée » ($N = 970$, entre 2006 et 2007) avec une dose de charge de 600 mg et 150 mg/j les 15 premiers jours puis 75 mg/j. Les deux groupes ont été très comparables pour les données de base, angiographiques en particulier. En analyse multivariée à 2 mois, l'utilisation de doses élevées de clopidogrel est apparue comme un prédictif de réduction des événements CV graves : $RR = 0,694$, $p = 0,046$. Les saignements majeurs ont été identiques dans les deux groupes. Les autres éléments prédictifs d'événements ont été : l'âge (+0,14 % par année, $p = 0,031$), la FEVG, le diabète ($RR +26$ %, $p = 0,048$), une DFG < 60 ml/mn ($RR +45,5$ %, $p < 0,001$), l'inclusion en phase aiguë (SCA) : $RR+64,7$ % ($p < 0,001$).

Les auteurs concluent que la prescription de fortes doses de clopidogrel en dose de charge (600 mg) et le maintien 15 jours à 150 mg/j, après une PCI améliore le pronostic CV à 2 mois sans contre-partie défavorable sur les hémorragies. Des conséquences sur les recommandations pourraient suivre.

J.-P. COLLET et al. (Institut du Cœur, CHU La Pitié-Salpêtrière, Paris) (A579) montrent que chez les patients déjà sous clopidogrel 75 mg/jour, une dose de charge de 900 mg inhibe efficacement l'agrégation plaquettaire, réduisant les réponses insuffisantes en cas de SCA où cela est vital. Cette dose de charge est plus efficace que 300 ou 600 mg ($p = 0,02$) et surtout plus rapidement efficace.

Il est relativement reconnu que les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) réduisent l'effet du clopidogrel (encore que les effets cliniques ne sont pas clairs).

L'équipe de P.-G. STEG (Bichat, Paris) a mené une enquête auprès de 562 cardiologues français qui ont examiné 2182 coronariens sous anti-agrégants plaquettaire. Il apparaît que 83 % des patients ont au moins un facteur de risque de complications digestives ; 38 % des patients de plus de 65 ans ont reçu un IPP, ce qui peut sembler faible dans ces conditions. Reste à évaluer avec précision un éventuel sur-risque coronaire en présence d'IPP.

Yves PUCHEU et al. (Hôpital Cardiologique, Bordeaux) (A614) montrent qu'en cas d'AOMI, l'absence de claudication intermittente s'accompagne d'une neuropathie périphérique. Il faut donc admettre que l'interrogatoire ne suffit pas : la palpation des pouls et la mesure de l'IPS sont essentiels même en l'absence de diabète.

>



Linda KOUTBI et al. (Cardiologie, La Timone, Marseille) (A466) ont identifié un profil d'insuffisant cardiaque super-répondeur à la CRT (à 6 mois), avec forte rémission de la cardiopathie : c'est le patient (1 sur 10 environ) ayant une cardiomyopathie dilatée à un stade peu avancé (FEVG avant : $28,8\% \pm 5$ vs. $24,7\% \pm 5$), un QRS très élargi avant ($180\text{ ms} \pm 25$ vs. 164 ± 30) et très affiné après la CRT (-51 ± 28 ms vs. -32 ± 29 ms). Les deux groupes étaient sous traitement médical optimal. Ces notions sont importantes, en particulier pour inciter certains patients à accepter la CRT.

E. MONTASSIER et al. ont étudié (A273) le devenir des patients admis aux Urgences du CHU de Nantes et renvoyés à domicile sans explorations invasives ni admission en Cardiologie. Au cours des 4 mois de l'étude, 189 patients ont été concernés ; 4,2 % ont présenté un événement CV dans un délai moyen de 17,2 jours : 1 EP, 7 SCA. Les prédictifs de SCA ont été 3 FRCV ($p = 0,0005$), un antécédent d'IDM ($p = 0,018$), d'angor ($p = 0,029$), une hypercholestérolémie ($p = 0,008$), une douleur rétrosternale ($p = 0,02$) ou thoracique irradiant aux mâchoires ($p = 0,003$).

Les auteurs concluent que parmi les patients admis aux Urgences d'un Centre Hospitalo-Universitaire (Nantes), le taux de coronaropathies omises susceptibles de se compliquer est de 3,7 % à 2 mois. Des facteurs de prédiction de ce diagnostic, eux-mêmes très prévisibles, ont été mis en évidence (ils relèvent des antécédents coronariens, de la douleur rétrosternale médiane et/ou irradiant vers les épaules ou la mandibule...) On peut « prédire » qu'un algorithme décisionnel basé sur ces données pourra améliorer le taux de diagnostics appropriés des coronaropathies.

Indice de Masse Corporelle (IMC)

Dans le cadre de l'étude **SUVIMAX-2, Jean-Jacques MONSUEZ et al. (Sevran)** (A429) montrent que IMVG, la taille de l'OG et la pente de décélération (en Doppler trans-mitral) de l'onde E et la présence de plaques carotidiennes sont corrélés avec l'IMC, le périmètre abdominal et l'adiposité abdominale. Ainsi, il s'avère que ces données aisément accessibles donnent des indications sur des anomalies lourdement prédictives d'accidents CV.

Le même type de travail : **Marianne ZELLER et al. (Dijon et Paris)** (A371) montrent que l'IMC, le périmètre abdominal et la mortalité sont corrélés après un IDM. C'est le suivi RICO (Registre des IDM de la Côte d'Or) qui a été mis à contribution. Ainsi, 2 229 patients consécutifs admis pour IDM ont été évalués ; l'IMC a été classé en quartiles (< 25 , 25 à $29,9$, 30 à $34,5$ et > 35 kg/m^2). Le tour de taille a été classé en normal ou élevé (> 88 femmes, > 102 cm hommes). Dans ce registre, la moitié des patients étaient en surpoids et 25 % obèses ($\text{IMC} > 30$). Un périmètre abdominal élevé était présent chez la moitié des patients. Il est apparu qu'un IMC élevé a été corrélé à une moindre mortalité : réduction de 5 % par kg/m^2 ($p < 0,001$) ! En revanche, le périmètre abdominal, pris comme variable continue, n'a pas d'impact sur la mortalité. Après ajustement sur les prédictifs de mortalité à l'admission, l'IMC a perdu son pouvoir prédictif ; toutefois, l'association d'un PM élevé et d'un IMC bas a été associée à une surmortalité à 1 an.

Syndrome d'Apnée du Sommeil

Alexandra PAULINO et al. (Henri Mondor, Créteil) (A570) montre une forte prévalence d'anomalies respiratoires du sommeil chez les insuffisants respiratoires : ce sont 316 insuffisants cardiaques systoliques (FEVG $\leq 45\%$, moyenne $29,5\%$) qui ont été étudiés prospectivement. La prévalence est forte : 81 % sans corrélation avec l'IMC. Les patients ayant des anomalies d'origine neurologique centrale (30 %) ont des IC plus sévères que les SAOS habituels. Chez les femmes, moins atteintes et moins graves, les anomalies respiratoires du sommeil ne sont pas corrélées à l'IMC, au contraire des hommes. Les praticiens doivent être vigilants pour dépister ces anomalies, un traitement pouvant être utile, en particulier lorsque l'excès pondéral est en cause. ■

André MARQUAND,
Janvier 2009

N.D.L.R. : Les numéros précédés de la lettre A correspondent au classement des abstracts dans le supplément des Archives of Cardiovascular Diseases (ex-Archives des Maladies du cœur et des Vaisseaux), organe officiel de la Société Française de Cardiologie (SFC) de Janvier consacré aux Journées Européennes 2009. Les numéros des pages ne sont pas cités (A1 à A128)



Le Centre Hospitalier d'AGEN
Recherche pour son service de Cardiologie
1 Praticien Hospitalier ou
1 Praticien Contractuel
à orientation non invasive
(éventuellement angiologie)
Poste à pourvoir immédiatement

Adresser lettre de candidature et CV à :
 Centre Hospitalier d'AGEN
 Direction des ressources Humaines
 Route de Villeneuve sur Lot
 47923 AGEN Cédex 9
 Pour tout renseignement , contacter
Mme GAY-05.53.69.71.90
Dr RODRIGUEZ-05.53.69.70.50



POSTE DE PRATICIEN HOSPITALIER CONTRACTUEL
Disponible actuellement en cardiologie à BEZIERS

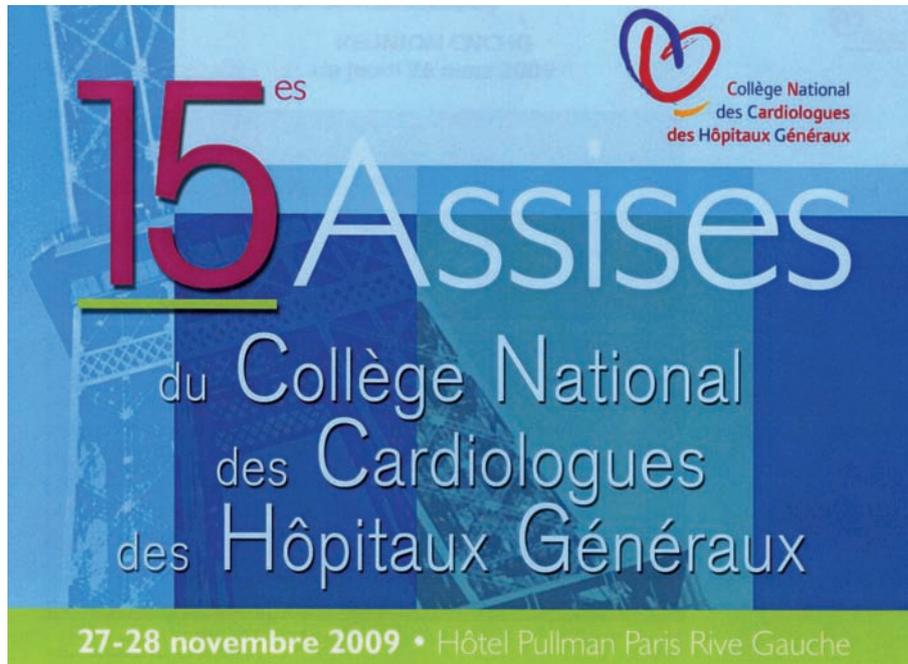
Un poste de praticien hospitalier contractuel est disponible actuellement dans le Service de Cardiologie au Centre Hospitalier de Béziers.
A terme un recrutement sur un poste de praticien hospitalier temps plein est prévu (départ à la retraite d'un PH temps plein courant 2010)
Le Centre hospitalier de Béziers dispose de 450 lits MCO.

La ville de Béziers compte environ 80 000 habitants, le bassin de population de santé 250 000. Le Service de Cardiologie dispose de six lits d'unité de soins intensifs, avec un projet d'extension à 8 lits dès le début de l'année 2009, avec astreinte opérationnelle, et de 36 lits d'hospitalisation classique.

L'effectif médical est composé de cinq praticiens temps plein, de deux praticiens temps partiel, et quatre postes d'internes. Le service est validant pour le DES de cardiologie.

Pour tout renseignement contacter

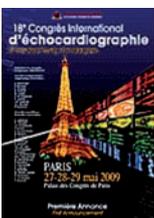
le Docteur Nassib AZOURY au :
Secrétariat des consultations au :
04.67.35.73.86 Ou Secrétariat d'hospitalisation au
04.67.35.71.34
Fax : 04.67.35.71.32 Ou
Par e.mail : nassib.azoury@ch-béziers.fr

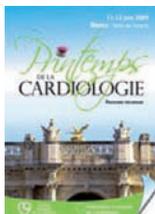
15^{es} Assises
 du Collège National
 des Cardiologues
 des Hôpitaux Généraux
27-28 novembre 2009 • Hôtel Pullman Paris Rive Gauche



Journées du Groupe Exercice et Réadaptation Sport de la SFC
 du 15/05/2009 au 16/05/2009
 Palais des Papes, Avignon
 Programme scientifique
 Jean-Michel Feige et
 Jean-Henri Bertrand
Renseignements :
Secrétariat scientifique :
 Clinique Rhône Durance
 Centre de Réadaptation Cardiovasculaire et Respiratoire
 1750, Chemin du Lavarin Nord
 BP 844 - 84082 Avignon Cedex
 Tél : +33 (0)4 90 14 81 81
 Fax : +33 (0) 4 90 14 81 80
reecar@ccrl.fr



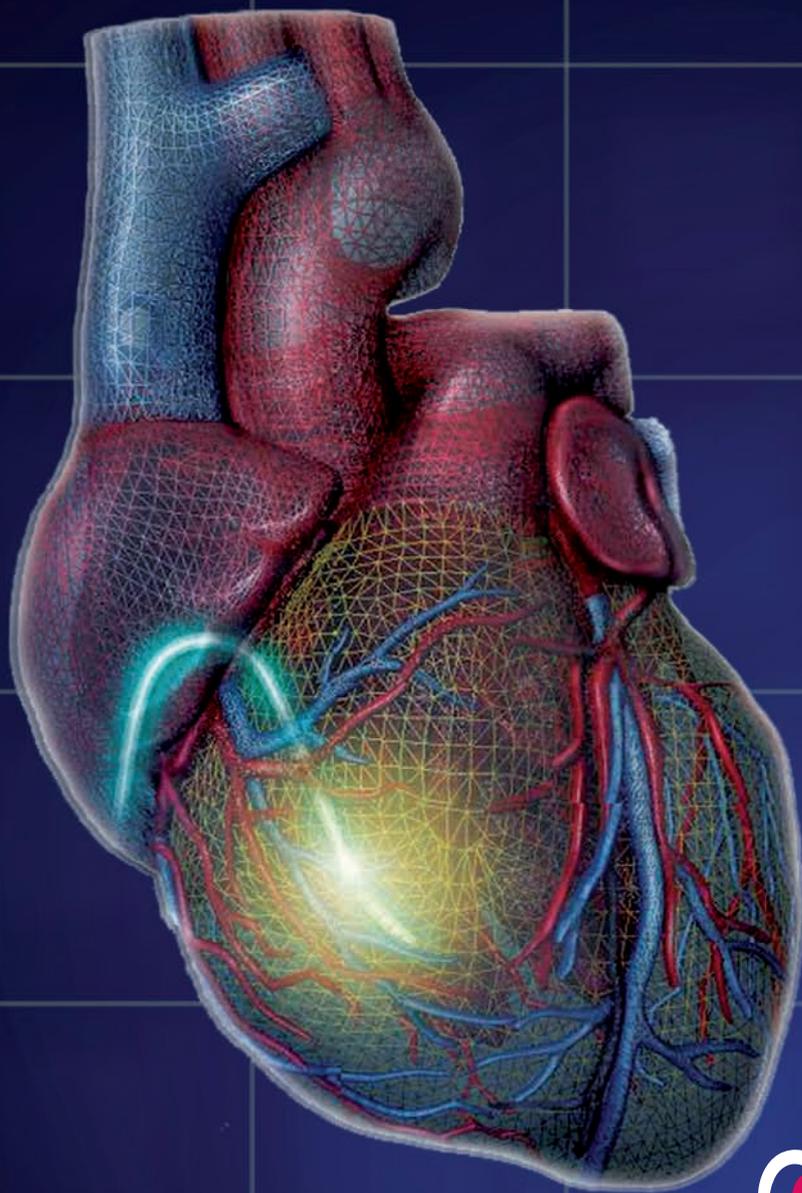
18^e Congrès International d'Echocardiographie
 du 27/05/2009 au 29/05/2009
 Palais des Congrès de Paris
 Programme scientifique Filiale d'Echocardiographie de la Société Française de Cardiologie
 Date limite de soumission - 19/01/2009
 27/29 mai 2009 - 18^eème Congrès International d'Echocardiographie
Secrétariat scientifique
Informations générales et Inscriptions
 CR2 Conseil
 60 rue du Dessous des Berges, 75013 Paris
 Tél: +33 (0)1 53 79 05 05
 Fax: +33 (0)1 53 79 26 88
contact@cr2conseil.com



Printemps de la Cardiologie
 du 11/06/2009 au 13/06/2009
 Palais des Congrès de Nancy
Programme scientifique
 Fédération Française de Cardiologie, Société Française de Cardiologie
 Date limite de soumission
 01/02/2009
Organisation logistique & inscriptions
 Société Française de Cardiologie
 Nathalie Groleau
 5 rue des Colennes du Trône,
 75012 Paris
 Tél. : +33 (0)1.44.90.70.24
 Fax : +33 (0)1 43 22 63 61
nathalie.groleau@sfcadio.fr

XX^ees Journées Européennes de la Société Française de Cardiologie
 du 13/01/2010 au 16/01/2010
 Palais des Congrès de Paris
 Programme scientifique
 Société Française de Cardiologie
 Barbara BUFFA
 5 rue des Colennes du Trône -
 75012 Paris
 Tél: +33 01 43 22 24 28
 Fax: +33 01 43 22 63 61
 E-mail: barbarabuffa@cardio-sfc.org
Date limite de soumission
01/05/2009





Couverture : © madelpierre

L'EUROPÉENNE D'ÉDITIONS



Organe d'expression du
Collège National
des Cardiologues
des Hôpitaux Généraux

