CNCHG 9(18-8):CNCCG 24/08/09 14:18 Page1

Rendez-vous aux Assises du Collège à Paris
le 27-28 Novembre 2009

Cardiologie Hôpital Général

WWW.CNCHG.ORG

Travaux du Collège

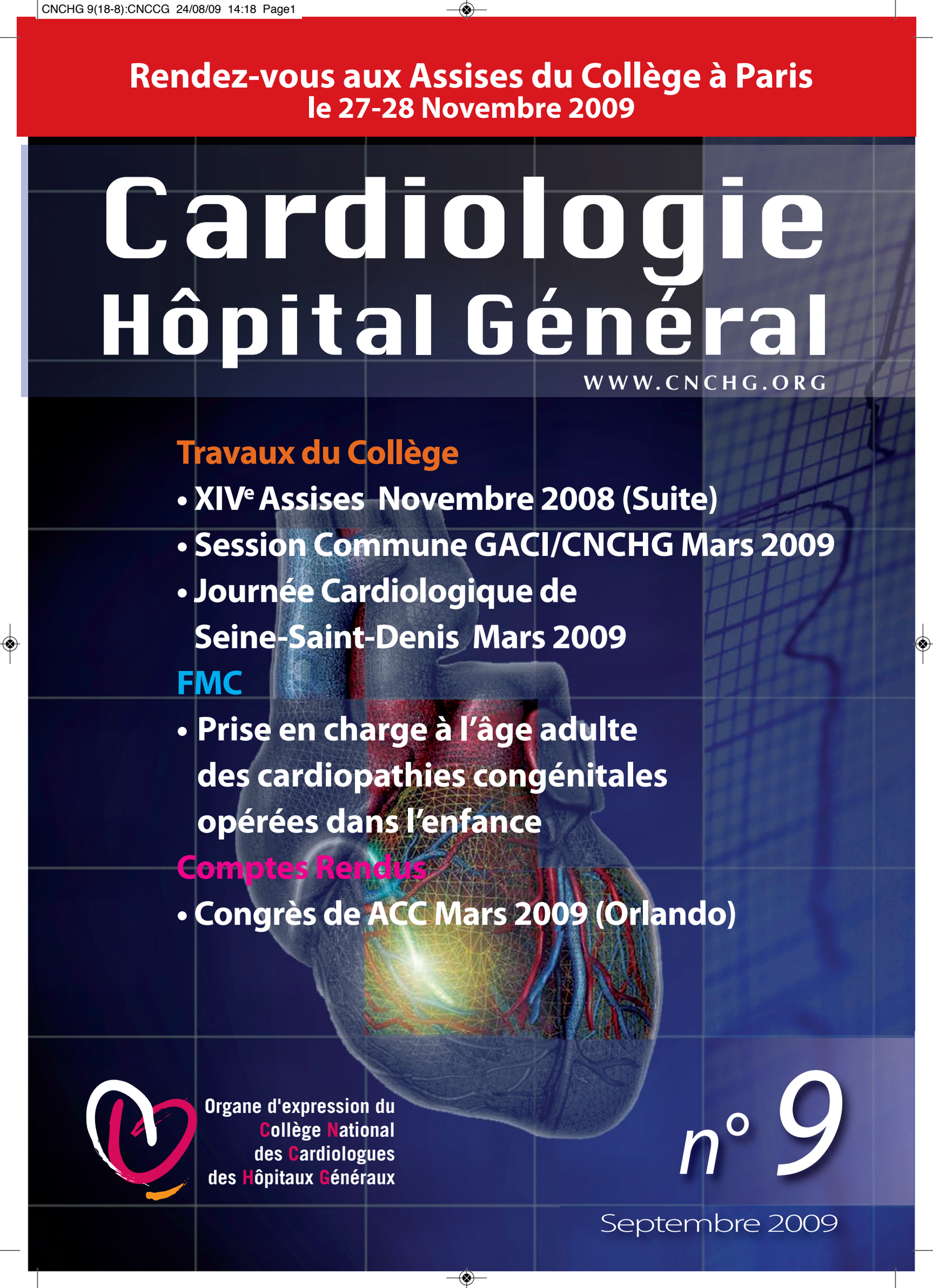
- XIV^e Assises Novembre 2008 (Suite)
- Session Commune GACI/CNCHG Mars 2009
- Journée Cardiologique de Seine-Saint-Denis Mars 2009

FMC

- Prise en charge à l'âge adulte des cardiopathies congénitales opérées dans l'enfance

Comptes Rendus

- Congrès de ACC Mars 2009 (Orlando)



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

n° 9

Septembre 2009

CNCHG 9(18-8):CNCCG 24/08/09 14:18 Page2

L'éplérénone est indiquée en complément des traitements standards incluant les bêta-bloquants, pour réduire le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire chez des patients stables présentant une dysfonction ventriculaire gauche (FEVG* ≤ 40 %) et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde récent.

*Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche.

inspra® éplérénone

Chaque vie sauvée compte

SAATCHI & SAATCHI HEALTHCARE - Illustration : M. Laverdet. - JNY 760 - 02/09 - © Pfizer SAS 2009

DENOMINATION : INSPRA 25 mg ou 50 mg comprimé pelliculé. **COMPOSITION ET PRESENTATION :** Comprimé pelliculé dosé à 25 ou 50 mg d'éplérénone : boîte de 28 ou 50 comprimés sous plaquette thermoformée. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** L'éplérénone est indiquée, en complément des traitements standards incluant les bêta-bloquants, pour réduire le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire chez des patients stables présentant une dysfonction ventriculaire gauche (FEVG ≤ 40%) et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde récent. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Pour un ajustement individuel de la posologie, il est possible d'utiliser des dosages à 25 mg et 50 mg. Posologie d'entretien d'éplérénone recommandée : 50 mg en une prise par jour. Initiation du traitement à 25 mg une fois par jour, augmentation de posologie jusqu'à la dose cible quotidienne de 50 mg une fois par jour, de préférence en quatre semaines, en tenant compte des taux sériques de potassium (voir tableau). Initiation du traitement entre 3 et 14 jours après l'infarctus du myocarde sévère. Un traitement par éplérénone ne doit pas être débuté chez des patients présentant une kaliémie > 5,0 mmol/L. Mesure de la kaliémie avant initiation du traitement, pendant la première semaine, puis un mois après le début du traitement ou l'ajustement de posologie. Puis évaluation périodique comme nécessaire. Après le début du traitement, la posologie doit être ajustée en fonction de la kaliémie comme indiqué dans le tableau ci-après :

Kaliémie (mmol/L)	Action	Ajustement de posologie
< 5,0	Augmentation	25 mg tous les 2 jours à 25 mg une fois par jour 25 mg une fois par jour à 50 mg une fois par jour
5,0 – 5,4	Maintien	Pas d'ajustement de posologie
5,5 – 5,9	Diminution	50 mg une fois par jour à 25 mg une fois par jour 25 mg une fois par jour à 25 mg tous les deux jours 25 mg tous les deux jours à interruption du traitement
≥ 6,0	Interruption	Sans objet

Après une interruption du traitement par éplérénone en raison d'une kaliémie ≥ 6,0 mmol/L, le traitement pourra être repris à la posologie de 25 mg tous les deux jours dès que la kaliémie sera redescendue en dessous de 5,0 mmol/L. ***Enfants et adolescents :*** utilisation non indiquée. ***Personnes âgées :*** Aucun ajustement initial de posologie. En raison de la diminution de la fonction rénale liée à l'âge, risque d'hyperkaliémie augmenté dans cette population. Ce risque peut être également plus élevé quand il existe également une co-morbidité associée à une exposition systémique plus importante, en particulier dans l'insuffisance hépatique légère à modérée. Contrôle régulier de la kaliémie recommandé. ***Insuffisance rénale :*** insuffisance rénale légère : aucun ajustement initial de posologie. Contrôle régulier de la kaliémie recommandé. L'éplérénone n'est pas dialysable. ***Insuffisance hépatique :*** insuffisance hépatique légère à modérée : aucun ajustement initial de posologie. Cependant, en raison d'une exposition systémique plus importante à l'éplérénone chez ces patients, un contrôle fréquent et régulier de la kaliémie est recommandé, en particulier chez les sujets âgés. ***Traitement concomitant :*** En cas de traitement concomitant avec des inhibiteurs légers à modérés du CYP3A4, une posologie initiale de 25mg une fois par jour doit être utilisée. La posologie ne doit pas dépasser 25mg une fois par jour. L'éplérénone peut être prise pendant ou en dehors des repas. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité à l'éplérénone ou à l'un des excipients - Patients avec une kaliémie > 5,0 mmol/L lors de l'instauration du traitement - Patients avec une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine < 50 mL/min) - Patients avec une insuffisance hépatique sévère (Classe Child-Pugh C) - Patients recevant des diurétiques épargneurs de potassium, des suppléments potassiques ou des inhibiteurs puissants du CYP3A4. **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS PARTICULIERES D'EMPLOI :** *Hyperkaliémie :* Contrôle de la kaliémie à l'initiation du traitement et lors des modifications de posologie. Contrôle régulier en particulier pour les patients à risque d'hyperkaliémie, tels que patients âgés présentant une insuffisance rénale et patients diabétiques. Administration de suppléments potassiques avec éplérénone non recommandée. Une baisse de la kaliémie a été observée en cas de diminution de la posologie d'éplérénone. Une étude a montré que l'association d'hydrochlorothiazide à un traitement par l'éplérénone a contrebalancé l'augmentation de la kaliémie. *Insuffisance rénale :* Contrôle régulier de la kaliémie, notamment en cas de microalbuminurie diabétique. Le risque d'hyperkaliémie augmente avec la diminution de la fonction rénale. Bien que les données de patients souffrant de diabète de type II et de microalbuminurie soient limitées dans l'étude EPHESUS, une incidence accrue d'hyperkaliémie a été observée chez ces patients. Ils doivent donc être traités avec précaution. Eplérénone non éliminée par hémodialyse. *Insuffisance hépatique :* légère à modérée (Classes Child-Pugh A et B) : contrôle des concentrations d'électrolytes. Insuffisance hépatique sévère : utilisation contre-indiquée. *Inducteurs du CYP3A4 :* Co-administration non recommandée. *Lithium, ciclosporine, tacrolimus :* Co-administration non recommandée. Le comprimé contient du lactose. Par conséquent, il ne doit pas être administré chez les patients atteints de problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficience en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS :** Associations contre-indiquées : diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques, inhibiteurs puissants du CYP3A4. Associations déconseillées : lithium, ciclosporine, tacrolimus, inducteurs du CYP3A4. Associations nécessitant des précautions d'emploi : anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), triméthoprime, IEC, antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARA II), alpha-1-bloquants, digoxine, warfarine, inhibiteurs légers à modérés du CYP3A4. Associations à prendre en compte : antidépresseurs tricycliques, neuroleptiques, amifostine, baclofène, glucocorticoïdes, tétracosactide. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT :** Il est recommandé d'être prudent en cas de prescription d'éplérénone à des femmes enceintes. Les effets indésirables n'étant pas connus en cas d'allaitement, en fonction de l'importance du traitement pour la mère, il conviendra de décider d'interrompre soit l'allaitement soit le traitement. **EFFETS INDESIRABLES :** Fréquent (≥ 1/100, < 1/10) : hyperkaliémie, étourdissements, hypotension, diarrhées, nausées, éruption cutanée, anomalies de la fonction rénale. Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100) : pyélonéphrite, éosinophilie, hyponatrémie, déshydratation, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, insomnie, céphalées, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque gauche, fibrillation auriculaire, thrombose de l'artère fémorale, hypotension orthostatique, pharyngite, vomissements, flatulences, prurit, augmentation de la sudation, douleurs dorsales, crampes dans les jambes, gynécomastie, asthénie, malaise, élévation de l'urée, élévation de la créatinine. Fréquence non déterminée : œdème de Quincke. Dans l'étude EPHESUS, un nombre plus important de cas d'accident vasculaire cérébral a été observé dans le groupe de sujets âgés (≥ 75 ans) sans différence statistiquement significative entre les groupes éplérénone (30) et placebo (22). **PHARMACODYNAMIE :** Antagoniste de l'aldostérone, Code ATC : C03DA04. **PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE :** *Modèles ville :* Inspra® 25 mg, comprimé pelliculé, boîte de 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/ Aluminium) : n° 366 173-6. Inspra® 50 mg, comprimé pelliculé, boîte de 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) : n° 366 573-4. *Modèles hôpital :* Inspra® 25 mg, comprimé pelliculé, boîte de 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/ Aluminium) : n° 566 157-4. Inspra® 50 mg, comprimé pelliculé, boîte de 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/ Aluminium) : n° 566 160-5. **PRIX :** 70,22 €, prix identique pour les deux dosages. C.T.J. : 2,51 € **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE :** Liste I – Remb Sec. Soc. à 65% - Collect. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** Pfizer – 23-25, avenue du Dr Lannelongue – 75014 Paris – Tél. (standard) : 01 58 07 30 00. Tél. (information médicale) : 01 58 07 34 40. ®: marque déposée. Date de dernière révision : 18/12/2007. **Pour plus d'informations, se référer au Resumé des Caractéristiques du Produit, disponible sur le site Internet de l'AFSSAPS.** Version n°001-01/09.

Pfizer

Ensemble, œuvrons pour un monde en meilleure santé

CNCHG 9(18-8):CNCCG 24/08/09 14:18 Page3

Sommaire

Septembre 2009

n° 9

5 ● Aventures et combats • C. BARNAY (Aix-en-Provence)

(2E PARTIE)

7 ● Education thérapeutique dans les maladies chroniques • J.-J. DUJARDIN (Douai)

10 ● Quinze ans d'implantation de défibrillateurs cardiaques en CHG • P. BRU (La Rochelle)

13 ● Habitudes d'implantation dans les centres français Résultats de l'enquête « *The French National Electra Survey* » • J. TAÏEB (Aix en Provence)

17 ● Le doppler transthoracique de l'IVA comme marqueur de *no reflow* • P. MEIMOUN (Compiègne)

21 ● Limites de la FFR, ou l'importance de la valeur seuil • P. LEDDET, F. DE POLI, P. COUPPIE, M. HANSSEN.(Haguenau)

25 ● Indications et utilisation des anti-agrégants plaquettaires par voie orale • J.-M. MONTELY (Aulnay sous Bois)

28 ● Gestion des antiagregants plaquettaires lors d'une chirurgie en dehors de l'urgence • J.-P. MARONI (Aulnay sous Bois)

30 ● Ablation de la fibrillation atriale : quand la proposer ? • O. PIOT, O. PAZIAUD, X. COPIE , G. LASCAULT (CCN Saint Denis)

32 ● Cardiologie et sport : aptitude et inaptitude • J.-C. VERDIER (Paris)

34 ● Le score Syntax • S. CATTAN (Montfermeil)

35 ● Prise en charge à l'âge adulte des cardiopathies congénitales opérées dans l'enfance • S. MAGNIER (Paris)

40 (MARS 2009) RÉSUMÉS • A. MARQUAND (Fréjus)

● Les 60 ans de l'*American College of Cardiology*

46 (DÉCEMBRE 2008) RÉSUMÉS • A. MARQUAND (Fréjus)

Symposium PFIZER

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 HANSSEN (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
Loic 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

. 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.

CNCHG 9(18-8):CNCCG 24/08/09 14:19 Page18

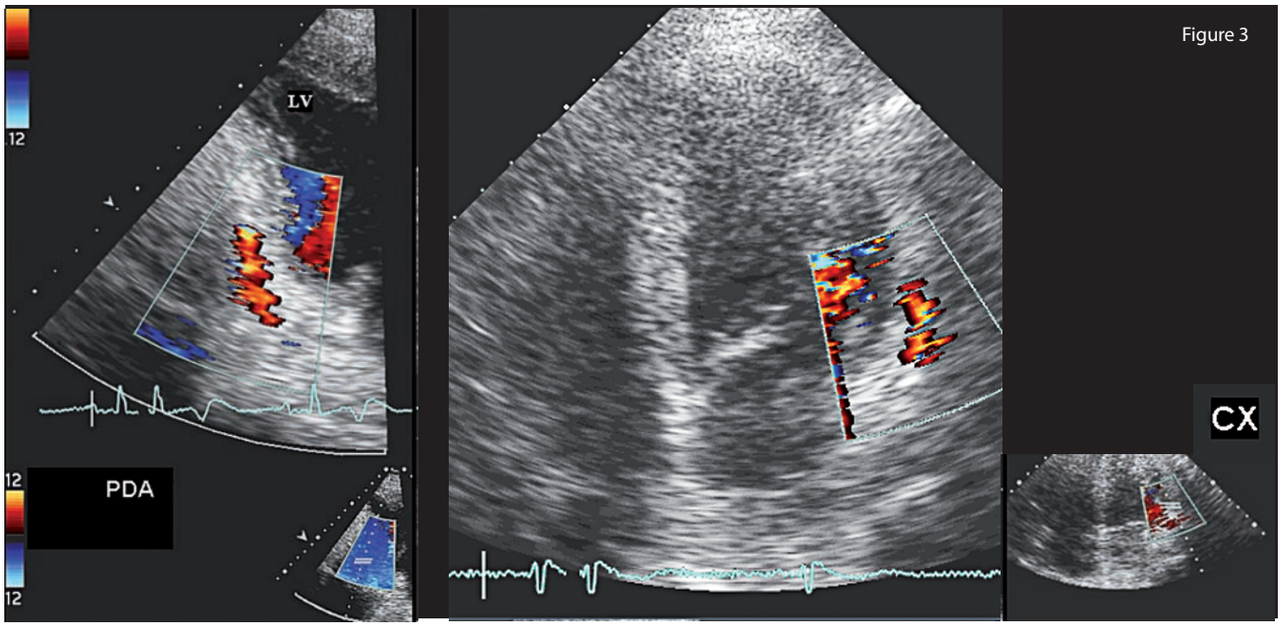


Figure 3

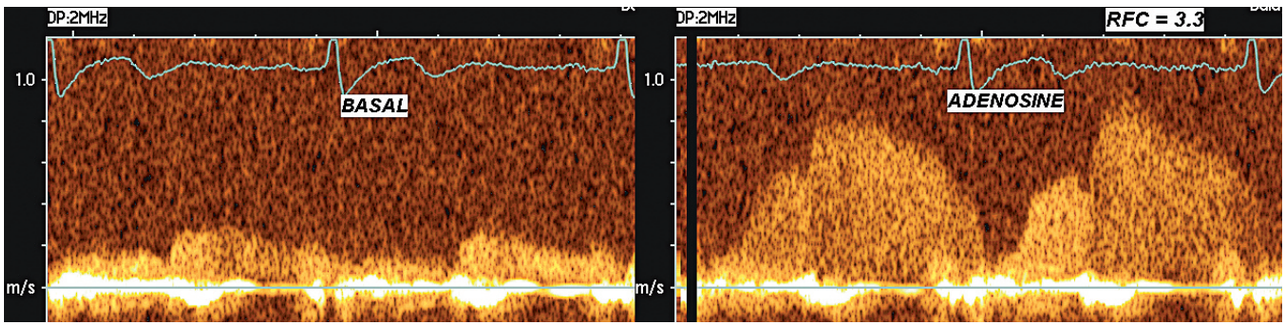
La réserve coronaire (RFC)

La RFC non invasive est testée à l'aide d'un puissant vasodilatateur coronaire administré par voie intraveineuse.

En pratique, 2 vasodilatateurs sont couramment utilisés, le **dipyridamole** et l'**adénosine**. Nous préférons l'adénosine qui est plus maniable, avec une demi-vie courte (de l'ordre de 10s), un pic d'action plus rapide et des effets qui s'estompent rapidement après la fin de l'injection. L'utilisation du dipyridamole dont l'injection est beaucoup plus longue (0,84 mg/kg sur 6 min), permet de réaliser simultanément une échographie de stress mais cela oblige à changer plusieurs fois la position de la sonde pour visualiser la cinétique segmentaire [2]. Quelque soit le vasodilatateur utilisé, la tolérance du test est bonne à condition de respecter les contre-indications classiques (asthme, BAV). Toutefois le dipyridamole a une demi-vie beaucoup plus longue nécessitant une surveillance prolongée après la perfusion.
Une fois l'artère repérée, sans bouger les réglages préalables et la position de la sonde d'échographie-Doppler, on donne le feu vert à l'infirmière qui administre l'adénosine en IV, à la dose de 140 m/kg/min sur 2 min, et la séquence est enregistrée en continu sur l'appareil. La RFC, mesurée après la fin de l'injection, est le rapport entre le flux coronaire au pic d'hyperémie sur le flux à l'état basal (**Fig. 4**). La durée totale du test à l'adénosine est de l'ordre de 10-15 min. La mesure de la RFC non invasive est basée sur le même principe que la mesure invasive par Doppler intra coronaire, avec une excellente corrélation entre les 2 techniques (r = 0.85 à 0.98) et des flux similaires enregistrés. La RFC étant un rapport de vitesses au niveau du même site il n'y a pas lieu d'utiliser la correction angulaire pour l'IVA. La variabilité inter et intra observateur est très bonne (de l'ordre de 5 %), et la variabilité intra individuelle à court terme (20 min) et à moyen terme (1 mois) est bonne avec l'adénosine, de l'ordre de 10 % [1].
De nombreux paramètres hémodynamiques et rhéologiques peuvent influencer la RFC. En pratique, la situation hémodynamique doit être stable. De plus, la fréquence cardiaque ne doit pas être trop rapide à l'état basal, autrement la vitesse de flux basal est d'autant plus élevée (autorégulation), ce qui ampute d'autant la RFC (qui est le rapport entre le flux hyperémique sur le flux basal). En cas de besoin, pour ralentir le rythme cardiaque, un bétabloquant peut-être utilisé (Ténormine IV).

Dans les cas où l'adénosine et le dipyridamole sont contre-indiqués ou mal tolérés, la dobutamine peut-être une bonne alternative pour mesurer la RFC au cours d'une échographie de stress à la dobutamine. La RFC est dans ce cas le rapport entre la vitesse de flux au pic du stress sur le flux à l'état basal. Néanmoins la dobutamine augmente le flux coronaire par des mécanismes différents de ceux produits par l'adénosine et cette technique de mesure est moins répandue et un peu plus difficile surtout pour les fréquences très rapides. Toutefois dans notre expérience la corrélation et la concordance avec la RFC mesurée avec l'adénosine est bonne, à condition d'atteindre ou de se rapprocher le plus possible de la fréquence maximale théorique (à l'aide d'atropine si besoin) [3].

Figure 4



CNCHG 9(18-8):CNCCG 24/08/09 14:19 Page19

TABLEAU : intérêt de la mesure non invasive du flux et de la réserve coronaire (RFC)

Analyse du flux coronaire à l'état basal	**Analyse de la réserve de flux coronaire (RFC)**
Diagnostic de reperfusion en phase aigue d'infarctus traité par thrombolyse	Détection de sténose coronaire significative
Evaluation du no-reflow après recanalisation d'infarctus aigu du myocarde	Suivi après angioplastie coronaire pour dépister la resténose
Diagnostic de sténose coronaire très serrée (rapport composante diastolique/systolique du flux abaissée)	Evaluation de sténose coronaire de sévérité angiographique intermédiaire
Diagnostic d'occlusion coronaire d'amont (inversion du sens du flux coronaire)	Infarctus du myocarde aigu recanalisé: prédiction de la récupération de la fonction VG à distance, du remodelage, des complications
Evaluation des pontages coronaires	Evaluation des pontages coronaires
Evaluation du ballon de contrepulsion intra aortique (optimisation du gonflage/dégonflage)	Evaluation de la microcirculation : HTA, cardiomyopathie, valvulopathie,..
	Pronostic, stratification du risque (cardiomyopathie dilatée, transplantation cardiaque, pathologie coronaire, cardiomyopathie hypertrophique)
	Evaluation de la physiologie-physiopathologie de nombreuses situations
	Evaluation de l'effet d'un traitement
	Couplage de la perfusion et de la fonction lors de l'échographie de stress (dipyridamole, dobutamine)

Applications pratiques

La mesure du flux coronaire et de la RFC est utile dans de nombreuses situations cliniques, à visée diagnostique, pronostique, et comme outil d'étude de la physiopathologie de nombreuses maladies **(Tab. I)**. Il faut savoir que la RFC non invasive a été comparée favorablement ces dix dernières années à la coronarographie, la scintigraphie myocardique, le Doppler coronaire invasif, l'échographie de stress, et l'échographie de contraste myocardique. Il faut également rappeler que la RFC est une évaluation d'ordre fonctionnel et ne prétend en aucun cas remplacer les outils d'évaluation anatomiques habituels (coronarographie, scanner).

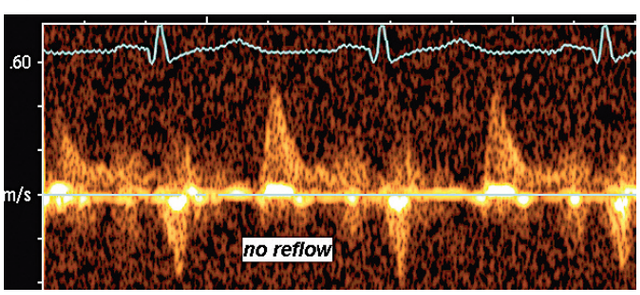
Détection de sténose coronaire significative

Les premières études réalisées avec cet outil ont permis de montrer qu'en cas de RFC < 2 au niveau de l'IVA distale, la sensibilité et la spécificité pour détecter une sténose coronaire significative en amont était bonne, aussi bien pour l'IVA (~ 89 et ~ 93 %) que pour l'IVP (~ 88 et ~ 90%) [1].

Infarctus du myocarde (IDM)

Outre son intérêt pour évaluer le succès de la thrombolyse par la visualisation directe de l'artère coronaire coupable de l'infarctus, l'étude du flux et de la RFC a un intérêt pronostic en phase aigue d'infarctus après angioplastie primaire. En effet, le no reflow peut être appréhendé exactement de la même manière qu'en Doppler intra coronaire : visualisation du flux caractéristique avec reflux systolique précoce et temps de décélération diastolique (TDD) court (**Fig. 5**). Cet aspect morphologique du flux a été évalué dans de nombreuses études et a démontré sa valeur pronostique en tant que prédicteur de la récupération de la fonction ventriculaire gauche (VG) régionale, et également dans une étude, des complications hospitalières et du remodelage VG à distance [4]. Néanmoins, le TDD peut être influencé par l'inclinaison de la sonde Doppler et le reflux systolique n'est pas toujours facile à mettre en évidence. La mesure de la RFC qui est un rapport de vitesse au niveau du même site ne comporte pas ces limites et a l'avantage d'être une mesure dynamique. Pourtant très peu d'études ont évalué la RFC non invasive en phase aigue d'IDM. Dans ces études intéressantes, peu de patients avaient été évalués, la RFC n'avait pas été comparée à d'autres outils pronostics ayant déjà démontré leur intérêt dans ce contexte (comme l'ECG par exemple), la valeur prédictive indépendante de la RFC n'avait pas été évaluée, un certain nombre de patients avec un flux angiographique TIMI final < 3 avaient été inclus, et enfin, ces études avaient été réalisées avant l'utilisation systématique de la bithérapie antiagrégante plaquettaire, l'emploi large des glycoprotéines anti IIb/IIIa et de la thromboaspiration qui peuvent influencer la microcirculation coronaire. C'est la raison pour laquelle nous avons testé l'intérêt de la RFC en phase aigue d'infarctus, 24 h après angioplastie primaire réussie, dans le contexte actuel [5, 6]. Dans le travail initial que nous avons réalisé chez 50 patients ayant un primo infarctus antérieur aigu, traités par angioplastie primaire avec succès (TIMI 3 final, sans sténose résiduelle), il a été démontré que la RFC était, en analyse multi variée, un prédicteur indépendant de la récupération de la fonction VG globale et régionale [6], du remodelage VG [5], et des complications cardiaques après IDM [5, 6]. Le seuil de RFC qui avait la meilleure sensibilité et spécificité diagnostique était de 1,7 [6].

Figure 5



Evaluation de sténose coronaire de sévérité angiographique intermédiaire

L'évaluation du retentissement fonctionnel des sténoses coronaires intermédiaires (entre 50 et 70 %) est capitale pour décider ou non d'une angioplastie, et on sait que les données angiographiques seules sont nettement insuffisantes dans ce contexte. Même si la FFR est le gold standard pour évaluer de telles sténoses, cet outil n'est pas toujours disponible et a un certain coût. La RFC non invasive a un intérêt diagnostic majeur dans ce contexte : on peut surseoir à une angioplastie en cas de valeur > 2 [7]. De plus, il a été montré que les patients ayant une sténose intermédiaire de l'IVA proximale avec RFC non invasive > 2 traités médicalement avaient un excellent pronostic à moyen terme (suivi moyen de 15 mois) [8].

Surveillance après angioplastie

L'utilisation de la RFC non invasive après angioplastie réussie permet de détecter la resténose significative avec une sensibilité (78-89 %) et une spécificité (90-93 % en cas de RFC < 2) identiques aux techniques de stress habituelles (scintigraphie myocardique, échographie de stress,…). Si on compare la RFC lors de la surveillance à celle de référence mesurée 24 h après l'angioplastie, cet outil semble avoir une rentabilité diagnostique encore plus intéressante [1].

CNCHG 9(18-8):CNCCG 24/08/09 14:19 Page20

Evaluation des pontages coronaires

La perméabilité des pontages et de leur anastomose peut être visualisée et étudiée par échographie-Doppler transthoracique. La morphologie normale de la partie distale du pontage est biphasique à prédominance diastolique, alors qu'en cas de dysfonction la composante diastolique du flux diminue, voire disparaît. La mesure de la RFC au niveau du pontage et surtout en aval sur l'IVA permet une évaluation dynamique plus précise de l'ensemble de l'arbre artériel [9].

Evaluation de la microcirculation

La RFC est une évaluation globale de la circulation coronaire, de l'artère épicardique à la microcirculation. En l'absence de sténose coronaire, l'artère épicardique sert de vaisseau de conductance et la résistance principale à l'écoulement du flux sanguin se situe au niveau de la microcirculation. Quand la situation hémodynamique est stable, la RFC peut être considérée dans ce contexte comme un outil intéressant permettant d'évaluer la microcirculation coronaire. La valeur « normale » de RFC, variable selon la population étudiée, diminue avec l'âge. De plus, la RFC est influencée par les facteurs de risque cardiovasculaires, les prises médicamenteuses, les habitudes alimentaires, et même les hormones sexuelles. Compte tenu de l'absence de seuil universel de RFC permettant d'affirmer ou non une atteinte de la microcirculation coronaire (comme c'est le cas pour prédire une atteinte de l'artère épicardique avec le seuil « magique » de 2), c'est la comparaison de la RFC mesurée avant et après un évènement, la mise en route d'un traitement, ou par rapport à un groupe témoin, qui permettra de mettre en évidence une atteinte de la microcirculation coronaire dans un contexte particulier :HTA, cardiomyopathie dilatée, tako-tsubo, diabète, maladie de système, … Néanmoins, le seuil arbitraire de 2 pour la RFC est parfois retenu dans certaines études pour comparer un groupe de malades par rapport à un autre quand une atteinte de la microcirculation est évoquée. Toutefois il serait plus logique de déterminer le seuil pathologique de RFC en fonction d'un critère d'évaluation par analyse de ROC (exemple : RFC < 1,7 pour prédire le remodelage VG ou la récupération VG après infarctus recanalisé [5, 6].

Intérêt pronostique de la RFC non invasive

Outre son intérêt pronostic dans l'infarctus antérieur aigu comme vu précédemment, la RFC non invasive a démontré son intérêt pronostic dans un certain nombre de situations cliniques comme la cardiomyopathie dilatée et la cardiomyopathie hypertrophique, la transplantation cardiaque, la sténose IVA de sévérité angiographique intermédiaire, et couplée à l'échographie de stress au dipyridamole, chez les patients suspects ou ayant une pathologie coronaire avérée [2]. Dans ce cas, quand la RFC est < 2, le pronostic est moins bon malgré une échographie de stress par ailleurs normale [2].

Références

1. Meimoun P, Tribouilloy C. Non-invasive assessment of coronary flow and coronary flow reserve by transthoracic Doppler echocardiography: a magic tool for the real world. *Eur J Echocardiogr*. 2008;9:449-57.
2. Rigo F, Sicari R, Gherardi S, Djordjevic-Dikic A, Cortigiani L, Picano E. The additive prognostic value of wall motion abnormalities and coronary flow reserve during dipyridamole stress echo. *Eur Heart J*. 2008; 29:79-88
3. Meimoun P, Sayah S, Tcheuffa JC, Benali T, Luycx-Bore A, Levy F, *et al.* Transthoracic coronary flow velocity reserve assessment: comparison between adenosine and dobutamine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19:1220-8.
4. Kateyama M, Yamamuro A, Ueda Y, Tamita K, Yamabe K, Ibuki M, *et al.* Coronary flow velocity pattern assessed non-invasively by transthoracic color Doppler echocardiography serves as a predictor of adverse cardiac events and left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19: 335-40.
5. Malaquin D. *"intérêt de la mesure non invasive de la réserve coronaire en phase aigue d'infarctus du myocarde antérieur pour prédire la récupération de la fonction ventriculaire gauche et la survenue de complications.* Thèse de doctorat en medecine, 22 Octobre 2008
6. Meimoun P, Malaquin D, Benali T, Boulanger J, Zemir H, Sayah S, *et al.* Non invasive coronary flow reserve after successful primary angioplasty for acute anterior myocardial infarction is an independent predictor of left ventricular recovery and in-hospital cardiac events. *J Am Soc Echocardiogr*, in press.
7. Meimoun P, Benali T, Sayah S, Luycx-Bore A, Boulanger J, Zemir H, *et al.* Evaluation of left anterior descending coronary artery stenosis of intermediate severity using transthoracic coronary flow reserve and dobutamine stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:1233-40.
8. Meimoun P, Benali T, Elmkies F, Sayah S, Luycx-Bore A, Doutrelan L, *et al.* Prognostic value of transthoracic coronary flow reserve in medically treated patients with proximal left anterior descending artery stenosis of intermediate severity. *Eur J Echocardiogr* 2009 ; 10 :127-132
9. Pizutto F, Voci P, Mariano E, Puddu PE, Aprile A, Romeo F. Evaluation of flow in the left anterior descending coronary artery but not in the left internal mammary artery graft predicts significant stenosis of the arterial conduit. *J Am Coll cardiol* 2005; 45: 424-32. ■

ABONNEMENT à la revue "Cardiologie Hôpital Général"

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

ABONNEMENT

❑ Mme ❑ Mlle ❑ M. ❑ Dr ❑ Pr

Nom : Prénon :

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

CNCHG 9(18-8):CNCCG 24/08/09 14:19 Page21

D.R.

Dr P. LEDDET

Limites de la FFR, ou l'importance de la valeur seuil

P. LEDDET, F. DE POLI, P. COUPPIE, M. HANSSEN.

Service de Cardiologie Interventionnelle, Pole Cardio-neuro-vasculaire, Centre Hospitalier de Haguenau, Bas-Rhin, Alsace.

Introduction

De nombreux patients sont adressés pour une exploration coronarographique malgré l'absence de preuve ischémique. La découverte de lésions coronaires intermédiaires (40 à 70 % en QCA) fait alors discuter une angioplastie sans qu'on connaisse réellement le retentissement hémodynamique de ces lésions. Même si la valeur de la coronarographie n'est pas remise en cause, il faut rappeler que la représentation radiographique coronaire n'est qu'une simple projection de la lumière sur une image bi-dimensionnelle. Ce luminogramme est une représentation très incomplète de la complexité anatomique coronaire (tortuosités, superpositions vasculaires, ombre du vaisseau) et il ne suffit pas toujours à évaluer correctement la sévérité des lésions[1-3]. C'est dans ce contexte que la mesure des régimes de pression locaux a été développée. La fraction de flux de réserve coronaire (FFR), exprimée en pourcentage, permet de quantifier, via leur retentissement sur le flux d'aval, la sévérité des sténoses épicardiques. Elle permet d'avoir une idée précise du retentissement fonctionnel d'une lésion, en allant au-delà du simple aspect morphologique qu'apporte la coronarographie.
Suite aux études récentes, il est maintenant admis que les patients présentant une FFR négative (supérieure à 0,75 ou 0,8 selon les essais) sur des lésions intermédiaires bénéficient plus d'un traitement médical seul que d'une angioplastie. La détermination exacte de la valeur seuil reste cependant en cours d'évaluation. Afin d'évaluer l'influence de cette valeur seuil sur l'évolution des patients, nous avons réalisé une étude portant sur l'ensemble des FFR effectuées dans notre service depuis 2003.

Matériel et méthode

Nous avons donc réalisé un registre monocentrique rétrospectif de toutes les études par guide de pression intra-coronaire effectuées au Centre Hospitalier de Haguenau (Bas Rhin), entre le 27/08/2003 et le 03/03/2009. Aucun patient n'a été exclu de ce registre. Toutes les procédures ont été faites par voie fémorale, en matériel 6 French, à l'aide d'un guide de pression Radi Medical System©. Les mesures ont été effectuées en condition d'hyperhémie maximale, après administration de Risordan© (1mg en IC) et de Krenosin© (adénosine, 50 à 150µg en IC). Aucune procédure de retrait n'a été réalisée, raison pour laquelle nous n'avons pas injecté de Krenosin© par voie IV. Le traitement suivant l'angioplastie est resté à la discrétion du cardiologue traitant. Toutefois, une double anti-agrégation plaquettaire était systématiquement recommandé, d'au moins six semaines en cas de stent conventionnel et d'au moins un an en cas de stent actif. L'ancienneté des premières procédures et l'évolution des chiffres seuils de FFR explique la discrète dispersion des seuils pris pour l'angioplastie (moyenne de valeur seuil à 0,787 dans notre registre).
Nous avons divisé la population étudiée en différents sous-groupes, afin de permettre une analyse plus fine:

• sous-groupe FFR positive, traité par revascularisation (angioplastie ou pontage),
• sous-groupe FFR négative, traité médicalement en première intention,
• sous-groupe incluant des patients avec plusieurs mesures de FFR sur différentes lésions (positive pour l'une et négative pour l'autre). Ces patients ont été exclus de l'analyse par sous-groupe afin de créer des groupes homogènes.
Nous avons effectué les mêmes analyses statistiques en distinguant les deux valeurs seuils prises en compte (respectivement 0,80 et 0,75), afin de mettre en évidence une éventuelle différence d'évolution. Cette mesure a été rendue possible par l'ancienneté de certaines procédures, expliquant le fait que des patients avec une FFR inférieure à 0,8 aient été traités médicalement.
Dans un deuxième temps, afin de pouvoir intégrer les patients ayant eu plusieurs mesures de FFR, nous avons analysé l'évolution par lésion, et non plus par patient.

Le but principal de notre étude est de déterminer l'évolution des patients traités médicalement, suite à une évaluation par guide de pression négative, et de comparer leur taux d'évènements cliniques par rapport aux patients angioplastiés de façon «standard», sans évaluation par FFR. L'objectif secondaire est de comparer cette évolution, suivant la valeur seuil de FFR considérée.
Enfin, nous nous sommes également attachés à évaluer les variations, en termes d'irradiation et de quantité de produit de contraste, entre les différents sous-groupes individualisés.

Le recueil des données a été réalisé par contact téléphonique, auprès du patient lui-même, du médecin traitant ou du cardiologue traitant.
Les évènements cliniques retenus ont été :
• les décès, de toute cause,
• les SCA ST+ et SCA ST-,
• les revascularisations complémentaires, avec distinction entre le site initialement étudié par la FFR et les autres localisations coronaires.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel JMP©, version 7.0.1 (groupe SAS). Les caractéristiques des différentes populations ont été analysées grâce à des tables de contingence et au test d'indépendance du Chi-deux, avec un niveau de risque de 5 %. L'influence de chaque facteur de risque cardio-vasculaire et des éventuels antécédents coronariens sur le résultat de la FFR a été évaluée grâce au test t de Student. La survie sans événement a été représentée sur une courbe de survie de type Kaplan-Meier. Les différentes survies ont ensuite été comparées grâce au test de Wilcoxon.
Notre groupe d'étude contient 70 procédures et 81 mesures de FFR. En prenant une valeur seuil à 0,80, les patients se répartissent selon **le tableau 1** :

CNCHG 9(18-8):CNCCG 24/08/09 14:19 Page22

En prenant une valeur seuil à 0,75, les patients se répartissent selon **le tableau 2:**
L'analyse lésionnelle se résume dans **le tableau 3:**
L'ensemble des caractéristiques des différents groupes individualisés est résumé dans **le tableau 4**. Le groupe «FFR positive» inclue tous les patients ayant une FFR inférieure à 0,8. Le groupe «ACT» inclue tous les patients angioplastiés de façon «standard» en 2004.

L'analyse statistique ne met pas en évidence de différence significative entre les différents sous- groupes, quelque soit le facteur de

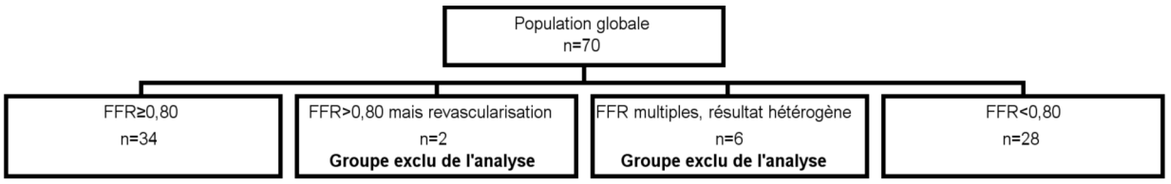


Tableau 1 : Distribution des patients, Valeur seuil de FFR fixée à 0,8

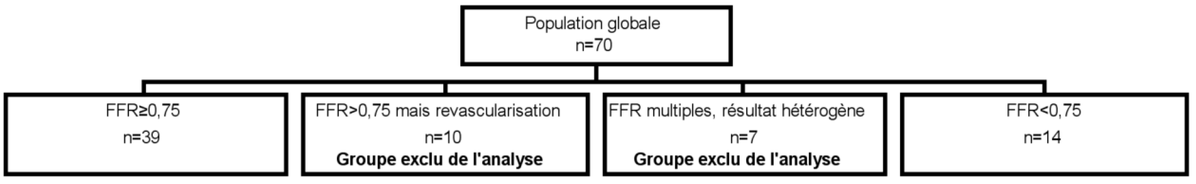


Tableau 2 : Distribution des patients, Valeur seuil de FFR fixée à 0,75

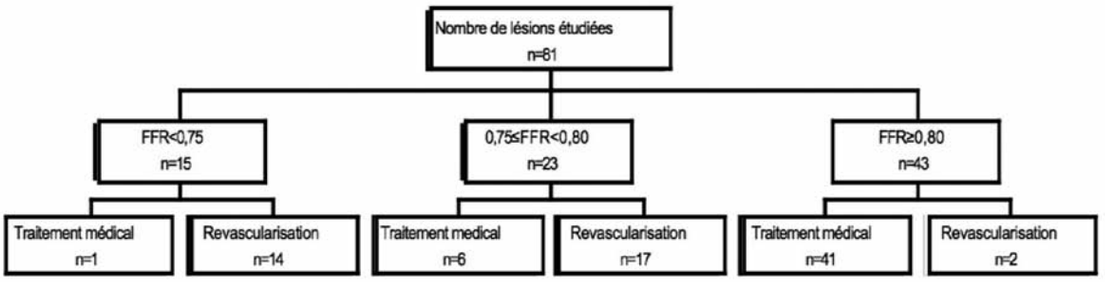


Tableau 3 : Distribution des lésions, Valeur seuil de FFR fixée à 0,8

	Population du registre (n=70)	FFR positive (n=28)	FFR négative (n=34)	ACT (n=536)
Age (années)	68 (49-84)	68 (49-84)	69 (51-83)	65,2
Hommes	53 (75,71%)	22 (78,57%)	28 (82,35%)	379 (73,6 %)
Antécédents coronariens	19 (27,14%)	8 (28,57%)	8 (23,53%)	154 (28,73%)
HTA	50 (71,43%)	16 (57,14%)	26 (76,47%)	345 (64,37%)
Tabac	16 (22,86%)	6 (21,43%)	7 (20,59%)	201 (37,50%)
Dyslipidémie	44 (62,86%)	15 (53,57%)	22 (64,71%)	311 (58,02%)
Diabète	13 (18,57%)	5 (17,86%)	6 (17,65%)	155 (28,92%)
Surpoids	41 (58,57%)	13 (46,43%)	20 (58,82%)	352 (65,67%)
Hérédité	17 (24,29%)	7 (25%)	6 (17,65%)	109 (20,34%)
Diamentor (cGy.cm²)	8067 (1150-33051)	8201 (1150-33051)	7669 (1261-19121)	8801 (468-41438)
Produit de contraste (mL)	195 (40-500)	208 (100-500)	185 (00-400)	NC
Suivi (mois)	29 (2-68)	22 (2-68)	36 (2-58)	60
Valeur de la FFR	0,83	0,73	0,88	Non réalisé

Tableau 4 : Caractéristiques des patients inclus dans le registre, suivant le sous-groupe.

CNCHG 9(18-8):CNCCG 24/08/09 14:19 Page23

risque étudié, la dose de radiation ou la dose de produit de contraste injectée. L'analyse de l'influence de chaque facteur de risque ou des antécédents coronariens sur le résultat de la FFR ne ressort pas non plus de façon significative. De façon logique, seule la différence de valeur de la FFR est significative (p<0,0001).

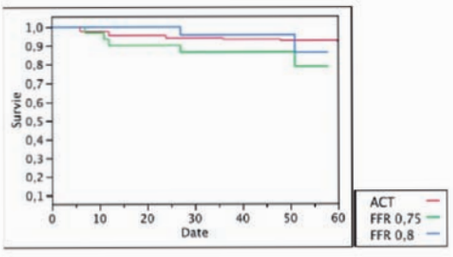
Résultats

L'évolution des patients est détaillée dans le tableau 5. Sur l'ensemble des 2 groupes suscités, nous n'avons retrouvé aucun décès, ni infarctus du myocarde.

Sous-groupe FFR négative	Pas d'évènement	Revascularisation cible	Revascularisation autre
Cut-off 0,80 (n=34)	91,18% (n=31)	5,88% (n=2)	2,94% (n=1)
Cut-off 0,75 (n=39)	82,05% (n=32)	12,82% (n=5)	5,13% (n=2)

Tableau 5 : Evolution des patients, suivant la valeur seuil de FFR considérée.

Nous avons réalisé une courbe de Kaplan-Meier, évaluant la survie sans évènement en fonction du temps (figuré en mois). Le groupe nommé «ACT» représente le taux d'évènements relevé dans notre population d'angioplastie standard (sur les cinq dernières années).



Groupes	Valeur de p
FFR 0,75/FFR 0,8	0,20
FFR 0,75/ACT	0,05
FFR 0,8/ACT	0,97

Tableau 6 : Courbes de survie, suivant la valeur seuil de FFR considérée

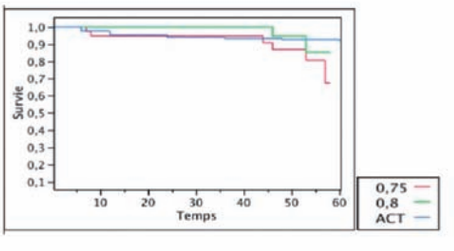
L'analyse des courbes de survie, à l'aide du test de Wilcoxon, retrouve une différence à la limite de la significativité en défaveur des patients traités médicalement après FFR supérieure à 0,75, par rapport à notre population d'angioplastie standard.

Nous avons ensuite re-analysé ces résultats, en ne résonant plus par patient mais par lésion suspecte. Dans ce contexte, les évènements retenus sont uniquement liés à la lésion étudiée par le guide de pression. Le **tableau 7** résume les nouvelles données.

Sous-groupe FFR négative	Pas d'évènement	Revascularisation cible
Cut-off 0,80 (n=39)	94,87% (n=37)	5,13% (n=2)
Cut-off 0,75 (n=45)	86,67% (n=39)	13,33% (n=6)

Tableau 7 : Evolution des lésions, suivant la valeur seuil de FFR considérée.

L'analyse des courbes de survie à l'aide du test de Wilcoxon retrouve, cette fois, une différence significative en défaveur des lésions non traitées après une FFR supérieure à 0,75. Ce chiffre confirme la tendance observée lors de la première analyse.



Groupes	Valeur de p
FFR 0,75/FFR 0,8	0,20
FFR 0,75/ACT	0,047
FFR 0,8/ACT	0,22

Tableau 8 : Courbes d'évolution des lésions, suivant la valeur seuil de FFR considérée

Discussion

Depuis les débuts de l'utilisation des guides de pression intra-coronaire, de nombreuses études ont essayé de déterminer l'impact de la FFR sur l'évolution des patients. La dernière étude en date est l'**étude FAME**[4], parue début 2009. C'est une étude prospective randomisée multicentrique de grande envergure comparant le traitement guidé par FFR et le traitement guidé par QCA. Dans le groupe où les guides de pression étaient utilisés, seules les lésions ayant un FFR inférieure ou égale à 0,80 ont été stentées. Les résultats sont une implantation supérieure de stents dans le groupe «coronarographie seule» et une utilisation plus importante de produit de contraste. Les temps de procédures sont identiques. À un an, les patients ayant été revascularisés après mesure de la réserve coronaire ont un meilleur pronostic grâce à une réduction significative des décès, des infarctus, des pontages et des nouvelles angioplasties. En utilisant la stratégie guidée, le risque de décès ou d'infarctus recule d'environ 35 % par rapport à la stratégie classique. **L'étude DEFER**[5] avait déjà montré que les sténoses intermédiaires sans ischémie inductible ne tirent aucun bénéfice de la revascularisation. Une sous-**étude de COURAGE** avait en revanche évoqué l'intérêt de l'angioplastie en cas d'ischémie modérée à sévère[6-7]. Notre registre semble s'inscrire dans la continuité de ces résultats. On ne retrouve cependant pas de différence significative entre la population traitée médicalement après une FFR négative (supérieure à 0,8) et les patients angioplastiés.

La valeur seuil de la FFR, au-dessous de laquelle une angioplastie est indiquée, a suscité de nombreuses études. Il a déjà été prouvé que le seuil de 0,75 correspont au seuil d'ischémie myocardique à l'effort. En 1995 et 1996, Pijls et al. évaluent le cut-off à 0,74 puis 0,75[8-10]. Ces chiffres concordent avec les résultats de De Bruyne et al., qui retrouvent une valeur seuil à 0,72 (au-dessus de laquelle aucune épreuve d'effort n'est positive[11]) puis 0,78 en 2001[12]. La valeur seuil a donc progressivement été augmentée, jusqu'à atteindre actuellement 0,8, comme utilisé dans la récente **étude FAME**. Cette valeur parait concordante avec nos résultats. Ceux-ci montrent en effet une meilleure évolution des patients et une moindre survenue d'évènements en cas de cut-off à 0,8. Les résultats sont même significatifs quand on tient compte uniquement de l'évolution lésionnelle, et ce malgré un nombre restreint de patients. Le seuil de 0,8 permet peut être de mieux exclure les >

CNCHG 9(18-8):CNCCG 24/08/09 14:19 Page24

ischémies et de prévenir l'évolution à court terme des lésions à la limite du retentissement[7-9].

En raison du recueil rétrospectif et de l'association fréquente des mesures de réserve coronaire à une angioplastie d'un autre tronc, nous n'avons pu comparer les résultats de la FFR aux épreuves d'ischémie réalisées préalablement. Néanmoins, certains essais ont prouvé la supériorité de la FFR vis à vis des différentes méthodes utilisées (épreuve d'effort, scintigraphie myocardique, échographie de stress)[11, 13, 14.] Un autre avantage de la FFR, vis-à-vis des épreuves d'ischémie «classiques», concerne la prise en charge du patient pluritronculaire. L'utilisation du guide de pression permet en effet l'identification précise de la lésion responsable d'ischémie, domaine où la scintigraphie myocardique permet tout au plus d'individualiser l'artère coupable[15].
Enfin, l'évaluation ad'hoc permet de traiter la sténose immédiatement après le temps diagnostique et de contrôler la qualité du résultat après angioplastie[16].

Conclusion

Au total, la FFR apparaît comme un examen fiable, reproductible, robuste et marqué par peu de complications. Il permet une meilleure sélection des indications d'angioplastie, se traduisant par une moindre implantation de stents et une meilleure évolution des patients, comme semble le prouver la récente étude FAME. Une des limites de son utilisation quotidienne reste l'absence de remboursement des guides, qui entraîne un surcoût pour le laboratoire de cathétérisme. La détermination exacte de la valeur seuil en dessous de laquelle une angioplastie est indiquée reste à définir. La tendance actuelle est à 0,8. Les résultats de notre registre sont concordants avec cette évolution, en mettant en évidence une moins bonne évolution des patients pour lesquels un cut-off à 0,75 avait été pris en compte. ■

Bibliographie

1. Arnett EN, Isner JM, Redwood DR, Kent KM, Baker WP, Ackerstein H, Roberts WC. Coronary artery narrowing in coronary heart disease: comparison of cineangiographic and necropsy findings. *Ann Intern Med.* 1979;91(3):350-6.
2. Roberts WC, Jones AA. Quantitation of coronary arterial narrowing at necropsy in sudden coronary death: analysis of 31 patients and comparison with 25 control subjects. *Am J Cardiol.* 1979;44(1):39-45.
3. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation.* 1995;92(8):2333-42.
4. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van' t Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2009;360(3):213-24.
5. Bech GJ, De Bruyne B, Pijls NH, de Muinck ED, Hoorntje JC, Escaned J, Stella PR, Boersma E, Bartunek J, Koolen JJ, Wijns W. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation.* 2001;103(24):2928-34.
6. Boden WE, McKay RG. Optimal treatment of acute coronary syndromes--an evolving strategy. *N Engl J Med.* 2001;344(25):1939-42.
7. Shaw L. Differential improvement in stress myocardial perfusion ischemia following percutaneous coronary intervention as compared with optimal medical therapy alone : nuclear substudy results from the Clinical Outcomes using Revascularization and Aggressive drug Evaluation. *Late-breaking clinical trials I.* . 2007; Sessions scientifiques 2007 de *l'American Heart Association.*
8. Pijls NH, Van Gelder B, Van der Voort P, Peels K, Bracke FA, Bonnier HJ, el Gamal MI. Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation.* 1995;92(11):3183-93.
9. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek JKJJ, Koolen JJ. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Me*d. 1996;334(26):1703-08.
10. Bech GJ, De Bruyne B, Bonnier HJ, Bartunek J, Wijns W, Peels K, Heyndrickx GR, Koolen JJ, Pijls NH. Long-term follow-up after deferral of percutaneous transluminal coronary angioplasty of intermediate stenosis on the basis of coronary pressure measurement. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(4):841-47.
11. De Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, Heyndrickx GR. Relation between myocardial fractional flow reserve calculated from coronary pressure measurements and exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation.* 1995;92(1):39-46.
12. De Bruyne B, Pijls NH, Bartunek J, Kulecki K, Bech JW, De Winter H, Van Crombrugge P, Heyndrickx GR, Wijns W. Fractional flow reserve in patients with prior myocardial infarction. *Circulation*. 2001;104(2):157-62.
13. De Bruyne B, Baudhuin T, Melin JA, Pijls NH, Sys SU, Bol A, Paulus WJ, Heyndrickx GR, Wijns W. Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans. Validation with positron emission tomography. *Circulation.* 1994;89(3):1013-22.
14. Bartunek J, Marwick TH, Rodrigues AC, Vincent M, Van Schuerbeeck E, Sys SU, de Bruyne B. Dobutamine-induced wall motion abnormalities: correlations with myocardial fractional flow reserve and quantitative coronary angiography. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27(6):1429-36.
15. Pijls NH. Optimum guidance of complex PCI by coronary pressure measurement. *Heart.* 2004;90(9):1085-93.
16. Pijls NH, Klauss V, Siebert U, Powers E, Takazawa K, Fearon WF, Escaned J, Tsurumi Y, Akasaka T, Samady H, De Bruyne B. Coronary pressure measurement after stenting predicts adverse events at follow-up: a multicenter registry. *Circulation.* 2002;105(25):2950-4.

« Remerciements aux laboratoires DAIICHI - SANKYO »

CNCHG 9(18-8):CNCCG 24/08/09 14:19 Page25

Le 21 Mars 2009, s'est tenue à Saint Denis, dans les locaux rénovés des Docks HAUSSMAN, la première Journée de la Cardiologie de Seine Saint Denis. Cette réunion, organisée à l'initiative du Docteur Patrick MESNILDREY, chirurgien cardiaque au Centre Cardiologique du Nord (CCN), a permis à toutes les composantes de la cardiologie du département de se rencontrer. Parmi les nombreux orateurs, cinq d'entre eux nous ont communiqué le texte de leur présentation. La Rédaction

Indications et utilisation des antiagrégants plaquettaires par voie orale

J.-M. MONTELY

Service de cardiologie, Centre Hospitalier Robert BALLANGER (AULNAY sous Bois)

Bien que d'autres produits aient une action pharmacologique identique seules deux familles bénéficient d'une large expérience clinique et de recommandations des sociétés savantes : l'aspirine à faible dose et la classe des thiénopyridines. Dans cette dernière classe le premier représentant la ticlopidine s'administrait en deux prises journalières et avait une toxicité hématologique, qui l'a fait remplacer par le produit de deuxième génération le clopidogrel actuellement seul prescrit. La bi-thérapie aspirine faible dose et clopidogrel offre une protection supérieure contre les évènements thrombotiques ,en entraînant un sur risque hémorragique, le bénéfice risque étant à apprécier dans les différentes indications. Lorsque la littérature est suffisante la prescription doit obéir aux recommandations des sociétés savantes, en pratique celles de la Société Européenne de cardiologie (ESC).En France a été négocié sous l'égide de l'assurance maladie un accord de bon usage des AAP, dont la première version avait totalement occulté le cas des porteurs de stents, mais dont la version rectifiée (Tab. I), après intervention énergique de la SFC et des organisations syndicales est en accord avec les principales recommandations des sociétés savantes servant de base à notre exposé.

D.R.

Dr J.-M. Montely

Indications de mono thérapie

Un traitement antiagrégant plaquettaire est indiqué de façon indéfinie dans toutes les formes d'athérosclérose documentée [1, 2]:

• Toutes les formes de cardiopathies ischémiques (recommandation de grade I-A): angor stable, ischémie silencieuse, tout antécédent de syndrome coronarien aigu , découverte fortuite de calcifications ou de plaques athéromateuses (scanner coronaire)

• Tout antécédent d'AIT ou d'AVC, sténoses ou plaques à l'écho doppler des vaisseaux du cou.

• Artériopathies des membres inférieurs sauf stade 1.

Par extension le traitement peut être prescrit chez les malades à haut risque cardio-vasculaire global, comme les diabétiques et les hypertendus (recommandation de grade II-B).

Le produit indiqué est, en l'absence de contre-indication, l'aspirine à faible dose : 75 ou 100 mg.

Les doses plus élevées n'offrent pas une meilleure protection contre les accidents aigus, mais ont une tolérance digestive beaucoup moins bonne.

En cas de contre-indication formelle à l'aspirine, par exemple allergie, c'est le Clopidogrel qui est utilisé à 75 mg par jour (recommandation de grade I-B)

De même le clopidogrel peut être indiqué chez le malade à haut risque d'hémorragie digestive, en particulier chez ceux ayant déjà eu des hémorragies digestives pour ulcère ; mais l'aspirine à faible dose plus inhibiteur de la pompe à protons offre une protection au moins aussi bonne pour un coût analogue à celui du clopidogrel.

L'étude CAPRIE avait comparé au long cours aspirine à faible dose et clopidogrel et ce n'est que dans le sous groupe artériopathie symptomatique des membres inférieurs qu'avait été montrée une légère supériorité du clopidogrel.

Hors allergie et contre-indication c'est donc l'aspirine faible dose qui doit le plus souvent être prescrite en monothérapie et de façon indéfinie.

Autres indications

Dans la fibrillation auriculaire chronique tous les essais ont montré la supériorité d'une anti-vitamine K pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et l'aspirine est utilisée s'il n'y a pas de risque thromboembolique cérébral important : score de CHADS inférieur à deux, ou en cas de contre-indication au traitement anti-vitamine K.

Une dernière indication concerne les porteurs de prothèses mécaniques sous anti-vitamine K ayant fait des accidents emboliques.

Indications de bithérapie

La bithérapie aspirine-clopidogrel est validée pour une durée variable dans de nombreuses circonstances.

• Après angioplastie coronaire avec mise en place d'un stent nu [3]

Les premières poses de stents entraînaient sous aspirine et anti-vitamine K un taux inacceptable de plus de 20 % de thrombose aiguë à un mois associé à un grand nombre de saignements graves sur la voie d'abord; C'est l'introduction de la bithérapie par aspirine et ticlopidine puis aspirine-clopidogrel dès que le produit a été disponible qui a permis le développement du stenting systématique dans les années 90 en réduisant le taux de thrombose aiguë de stent à un mois à moins de 2 % .

Après mise en place de stents nus, pour cardiopathie

>

CNCHG 9(18-8):CNCCG 24/08/09 14:19 Page26

Tableau I : RECOMMANDATIONS POUR UNE PRESCRIPTION EFFICIENTE DES ANTI-AGRÉGANTS PLAQUETTAIRES (Version modifiée juillet 2007)

	INDICATIONS	CHOIX PRÉFÉRENTIEL
Pathologie coronaire.	Syndrome coronaire aigu (avec ou sans sus-décalage du segment ST).	Aspirine + Clopidogrel (*) pendant 1 à 12 mois puis Aspirine seule
	Insuffisance coronaire chronique.	Sans stent : Aspirine Avec stent : Aspirine + Clopidogrel (*) puis Aspirine seule.
Accident vasculaire cérébral ischémique (AVC).	Phase aiguë.	Aspirine
	Suite d'AVC (en l'absence de cardiopathie emboligène).	Apirine ou Clopidogrel après avis spécialisé.
Artérite oblitérante des membres inférieurs (en dehors des complications aiguës)	Artériopathie des membres inférieurs symptomatique.	Aspirine ou Clopidogrel.
(*) Stent nu : traitement de 1 à 3 mois ; stent actif : traitement à poursuivre au moins 12 mois.		

http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/003_18-01-08_Convention_Avenant_AcBUS_antiagregants_plaquettaires.pdf

ischémique stable, la bithérapie est nécessaire 4 semaines (temps d'endothélialisation de l'endoprothèse, recommandation de classe I -B) suivie d'une monothérapie indéfinie le plus souvent par aspirine.

• Syndromes coronariens aigus [4]

Les résultats de **Cure** et **PCI Cure** [5] ont conduit l'ESC à valider dans la version de 2007 l'indication pendant 12 mois du double traitement antiagrégant plaquettaire après tout SCA sans sus ST : par rapport à l'aspirine on observe une réduction de 20% des évènements cliniques ischémiques à 1 an (infarctus, AVC, décès,) au prix d'un sur risque hémorragique de 3.7 % de saignements majeurs contre 2.7 % (recommandation de grade I-A).

De ce fait la bi-thérapie est recommandée *« à condition qu'il n'y ait pas de risque hémorragique particulier »*. La posologie validée dans les recommandations est une dose de charge de 300 mg dès que possible suivie d'un prise quotidienne de 75 mg, avec la possibilité d'une dose de charge de 600 mg lorsqu'on envisage une procédure invasive avec angioplastie précoce pour raccourcir le délai d'efficacité (recommandations de classe I-A).L'indication de bithérapie après SCA s'applique quelqu'ait été le traitement : purement médical ou revascularisation par angioplastie ou chirurgie.

En cas de traitement chirurgical il est conseillé de respecter si possible un arrêt du clopidogrel 5 jours avant un pontage coronarien (recommandation de classe IIa-B), le malade est opéré sous aspirine et reprendra le clopidogrel en post-opératoire.

Par analogie, la physiopathologie étant la même le même traitement est indiqué après les syndromes coronariens aigus avec sus-décalage permanent du segment ST [6].

• Après implantation de stent actif :

Le retard d'endothélisation implique un double traitement antiagrégant plaquettaire beaucoup plus prolongé mais dont la durée a été déterminée de façon empirique selon le protocole des essais de chaque fabriquant : 3 mois pour les stents Cypher au Sirolimus, 6 mois pour les stents Taxus au Paclitaxel , dans les premières recommandations, et actuellement « au moins » 1 an. Depuis septembre 2006, congrès de l'ESC où ont été présentés les résultats de deux méta-analyses faisant état d'un taux plus élevé de thromboses tardives avec les stents actifs qu'avec le stents nus, les séries publiées ont été revues avec de nouvelles analyses contestant ces résultats ; par ailleurs on a, à cette occasion, mis en évidence que des thromboses aiguës très tardives pouvaient aussi survenir chez les porteurs de stents nus mais un peu moins souvent qu'avec les stents actifs .Le risque de thrombose très tardive au-delà d'un an a conduit à envisager la prolongation de la bi-thérapie au-delà d'un an.

Les recommandations européennes datent de 2005 et demandent à être réactualisées et le consensus d'experts français de 2007 (à consulter dans le chapitre *« recommandations »* du site de la SFC **www.sfcardio.fr**) en l'absence de données indiscutables mentionne la nécessité du double traitement AAP pour « au moins » un an. Dans ce dernier document le risque de thrombose tardive est bien analysé comme poly-factoriel pouvant venir de la technique de l'angioplastie : petits vaisseaux, bifurcations, plusieurs prothèses, du terrain du patient : diabétique, insuffisant rénal, et le cardiologue traitant devra en conscience opter entre l'arrêt à 12 mois du clopidogrel et sa poursuite plus prolongée, sans le secours d'aucune recommandation.

Plusieurs essais randomisés sont en cours qui devront répondre à la question du rapport bénéfice-risque d'une bi-thérapie plus prolongée au-delà d'un an pour les porteurs de stents actifs.

Ces incertitudes ont conduit à recommander un usage plus restrictif des stents actifs , en s'en tenant aux indications validées par la LPPR et en évitant de les utiliser, chez les patients devant être opérés dans l'année, en cas de risque hémorragique documenté, en cas de co-prescription avec anti-vitamine K, chez les patients très âgés (plus de 75 ans qui cumulent un ou plusieurs des facteurs de risque précédents) et lorsque l'observance sera incertaine.

Circonstances particulières

Traitement antiagrégant plaquettaire et anti-vitamine K

L'association d'une bithérapie et d'un traitement anti-vitamine K induit évidemment un risque d'hémorragie en particulier digestive beaucoup plus important et pose des problèmes sur lesquels les recommandations sont totalement muettes.

Il faut dans un premier temps rediscuter le bien fondé de la poursuite du traitement anti-vitamine K : celui ci peut parfois être interrompu : maladie thromboembolique ancienne, antécédent de trouble du rythme auriculaire avec score de Chads faible et rythme sinusal conservé de longue date.

S'il doit être maintenu : FA avec CHADS élevé, prothèse valvulaire mécanique, la durée de la tri-thérapie doit être la plus faible possible. Lorsque le traitement anti-vitamine K doit être poursuivi, on évitera de mettre en place des stents actifs. Dans les SCA sans angioplastie on est clairement dans une situation à risque hémorragique élevé et l'interprétation de la recommandation ESC conduit à ne prescrire que l'aspirine ou le clopidogrel en plus de l'anti-vitamine K. Lorsqu'une

CNCHG 9(18-8):CNCCG 24/08/09 14:19 Page27

angioplastie est réalisée , donc le plus souvent avec un stent nu, la tri-thérapie sera poursuivie 4 semaines avec arrêt du clopidogrel à ce terme. Un traitement de prévention des hémorragies digestives par IPP est recommandé pendant la période de tri-thérapie.

Le registre récent STENTICO de la SFC a essayé de répertorier les pratiques très diverses dans cette éventualité : il n'y a pas de différence en terme de saignements ou d'accidents thrombotiques entre l'arrêt transitoire du traitement anti-vitamine K avec héparinothérapie pour la procédure de coro-angioplastie et la poursuite du traitement anti-vitamine K. Dans ces tri-thérapies de faible durée l'essentiel des complications correspondent aux saignements sur la voie d'abord fémorale : lorsqu'on réalise une angioplastie chez un patient soumis à un traitement anti-vitamine K on privilégiera l'abord radial ou une stratégie de fermeture en cas de nécessité d'un abord fémoral.

Une attention particulière doit être portée à la surveillance de l'INR ; une étude récente [7] vient de montrer que pour une bi-thérapie AAP associée au long cours au traitement anti-vitamine K, il n'y a pas de risque hémorragique supérieur à celui du traitement anti-vitamine K seul si l'INR reste inférieur à 2.6, ce qui n'est bien sûr possible que dans certaines indications. (Les prothèses mécaniques en position mitrales ont été exclues de l'étude).

Risque d'hémorragie digestive

Pour les gastro-entérologues les AAP prennent une place croissante dans la genèse des hémorragies digestives .Le traitement par IPP s'impose en phase aiguë de SCA (risque d'ulcère ou de gastrite de stress) et sera à discuter au long cours surtout en cas de bi-thérapie en fonction des antécédents : hémorragie digestive, ulcère gastro-duodénal, œsophagite par reflux, personnes âgées.

Résistance aux antiagrégants plaquettaires

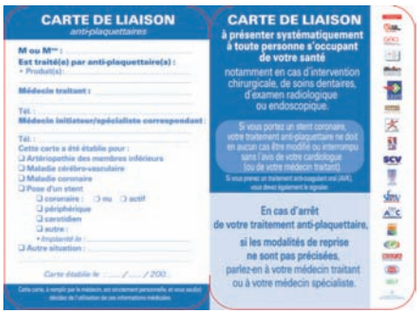
L'existence de résistance à l'aspirine est controversée et considérée par la plupart comme sans application pratique. Le problème de l'observance est probablement beaucoup plus important : dans une étude marseillaise récente jusqu'à 10 % des patients un mois après un SCA n'auraient pas pris leur aspirine le jour de la consultation où est réalisé un test d'agrégation qui montre une pseudo résistance, corrigée dès la prise effective de l'aspirine.

Le problème de la résistance au clopidogrel ou du moins d'une variabilité de la réponse au clopidogrel parait plus réel. Pour Baragan le test VASP montre la persistance d'un agrégabilité plaquettaire excessive dans près de 50 % des cas après dose de charge 600 mg, la dose de 900 mg serait la bonne dose de charge de clopidogrel pour les patients à risque avant une angioplastie en phase aiguë de SCA.Le mécanisme de cette variabilité peut correspondre à des interactions médicamenteuses passant par l'intermédiaire du cytochrome CYP3A4 ou à des polymorphismes génétiques en cours d'investigation.

Cependant il n'y a aucun consensus sur les tests (complexes et en concurrence) à utiliser pour dépister d'éventuelles résistances aux antiagrégants plaquettaires et donc pour le moment aucune recommandation de société savante à les utiliser quelque soit le contexte (angioplastie, SCA sus-ST ou sans sus-ST), ni à moduler la posologie au long cours du clopidogrel en fonction du résultat de tests d'agregabilité. Par contre il parait légitime en cas de thrombose aiguë de stent d'évaluer la part de la technique (petit vaisseau, lésion longue, bifurcation, plusieurs stents), du terrain (diabétique, dialysé, SCA) , de l'observance, et d'éventuelles résistances à l'aspirine ou au clopidogrel en adressant le patient à une consultation spécialisée où il pourra bénéficier des tests biologiques.

Ces problèmes de variation suspectée d'efficacité du clopidogrel pourraient trouver une solution avec la mise à disposition prochaine du Prasugrel dont la variabilité d'efficacité serait moindre. Le Prasugrel est une nouvelle thienopyridine testée dans l'essai Triton Timi 38 (8) qui a comparé dans l'angor instable avec angioplastie aspirine et clopidogrel contre aspirine et prasugrel : il existe une réduction supplémentaire de 20 % des accidents ischémiques mais au prix d'un surcroît d'accidents hémorragiques graves, qui devrait faire contre-indiquer le produit chez les patients de plus de 75 ans ou/et de moins de 60 kg.

Conclusion



L'utilisation des antiagrégants plaquettaires repose sur des bases solides confirmées par les recommandations même si des incertitudes pèsent sur la durée optimale de la bithérapie en particulier après utilisation des stents actifs. Une chose est d'émettre des recommandations, une autre est de communiquer avec les patients et les professionnels de santé pour obtenir une bonne observance. Il est indispensable que le patient soit informé, qu'il sache quels sont les produits prescrits, la durée théorique du traitement, et la consigne de ne jamais l'interrompre sans avis du cardiologue traitant en particulier à l'occasion d'une chirurgie ou d'un examen médical invasif. L'information correcte du patient, de son généraliste et de son cardiologue passe par des documents écrits précisant le type de stent utilisé (nu ou actif), le motif d'implantation : pathologie ischémique stable ou syndrome coronarien aigu et la durée préconisée de bi-thérapie. Ces renseignements doivent figurer clairement sur le compte-rendu d'angioplastie, le compte-rendu d'hospitalisation, ou/et sur la carte de traitement antiagrégant plaquettaire, développée avec le concours de nombreuses sociétés savantes, à remettre au patient à sa sortie **(Fig. 2).** ■

Références

1 - The Task Force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology: Guidelines on the management of stable angina pectoris : executive summary. *Eur Heart J* 2006 ; 27, 1341-81

2 - The Task Force on the use of antiplatelets agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease on the European society of cardiology.Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. *Eur Heart J 2004* ; 25 : 166-81

3 - The task Force for for percutaneous coronary interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005 ; 26, 804-47

4 - The task Force for diagnosis and treatment of non ST segment elevation acute coronary syndroms of the European Society of Cardiology .Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndroms. *Eur Heart J*. 2007 ; 28, 1598-660

5 - The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial Investigators.Effects of Clopidogrel in addition to aspirin in patients witn Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med 2001* ; 345 : 494-502

6 - The task force on the management of ST segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology

Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistant sus-ST elevation *Eur Heart J* 2008 ; 29, 2909-45

7 - R. Rossini, G. Musumeci, C. Lettieri, M. Molfese, L. Mihalcsik, P. Mantovani, V. Sirbu, T. A. Bass,F. Della Rovere, A. Gavazzi, D. J Angiolillo. Long-Term Outcomes in Patients Undergoing Coronary Stenting on Dual Oral Antiplatelet Treatment Requiring Oral Anticoagulant Therapy *Am J Cardiology* 2008; 102: 1618-23

8 - Stephen D. Wiviott, M.D., Eugene Braunwald, M.D.,and all for the TRITON–TIMI 38 Investigators Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes *N Engl J Med* 2007; 357:2001-15

CNCHG 9(18-8):CNCCG 24/08/09 14:19 Page28

D.R.
Jean-Pierre MARONI

Gestion des antiagrégants plaquettaires lors d'une chirurgie en dehors de l'urgence

J.-P. MARONI
Service de cardiologie, Centre Hospitalier Robert BALLANGER (AULNAY sous Bois)

La prescription d'antiagrégants plaquettaires, essentiellement en prévention secondaire des accidents athéro-thrombotiques artériels, intéresse 3 millions de personnes en France concernant la monothérapie et 500 000 personnes concernant la bithérapie (ASPIRINE et une THIENOPYRIDINE). Des recommandations européennes conseillent cette bithérapie après syndrome coronarien aigu pour une durée d'un an [1] ; c'est aussi la conduite recommandée après mise en place d'une endoprothèse active à l'intérieur d'une coronaire quelle que soit son indication.

L'arrêt du traitement antiagrégant plaquettaire est à l'origine de complications thrombotiques aiguës survenant habituellement autour du dixième jour suivant l'interruption. Environ 5 % des syndromes coronariens aigus hospitalisés dans les unités de soins intensifs cardiologiques correspondent à un tel événement [2, 3]. On estime que ⅔ de ces interruptions du traitement antiagrégant plaquettaire, le plus souvent en prévision d'une chirurgie programmée, sont injustifiées. D'autre part, le risque hémorragique de la plupart des gestes chirurgicaux effectués sous anti-agrégants plaquettaires est mal connu [4]. Concernant la bithérapie antiagrégante, un arrêt effectué dans les 6 semaines après syndrome coronarien aigu traité par une procédure interventionnelle, comporte un risque de près de 20 % de thrombose de stent [5]. Dans le cas particulier des stents actifs il existe d'autre part un risque de thrombose tardive dont le facteur de risque principal est l'arrêt prématuré de la bithérapie avant un an ; ce risque n'est toutefois pas documenté au-delà de la première année [6, 7].

Afin de guider les équipes médico-chirurgicales devant prendre en charge, pour une intervention chirurgicale programmée, un patient ayant bénéficié de la mise en place d'un stent actif ou ayant été l'objet d'un syndrome coronarien aigu dans les mois précédents, un consensus d'experts a été publié sous l'égide de la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR), de la Société Française de Cardiologie (SFC), du Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT) [8] proposant la conduite à tenir dans une telle circonstance. Ces recommandations incitent à reporter toute intervention dans la mesure du possible, après la sixième semaine suivant un syndrome coronarien aigu, de même après mise en place d'un stent actif au-delà de 6 mois à un an, afin de ne pas être amené à interrompre trop tôt l'association antiagrégante **(Tab. 1)**.

Tableau I : Consensus d'experts proposé en 2006 sous l'égide de la SFAR, la SFC et du GEHT concernant la gestion des AAP avant chirurgie programmée chez un patient porteur d'un stent coronaire actif

		Risque hémorragique de l'intervention (à évaluer avec le responsable du geste invasif ou le chirurgien)		
		Majeur intervention ne pouvant être réalisée sous AAP	**Intermédiaire** Intervention réalisable sous ASA seule	**Mineur** Intervention réalisable sous ASA et CLOPIDOGREL
Risque de Thrombose du stent (à évaluer avec le Cardiologue)	**MAJEUR** Mise en place depuis moins de 6 mois à 1 an, Ou patient nécessitant un traitement par aspirine et Clopidogrel ou patient avec facteur de risque.	Reporter l'intervention au-delà de 6 mois à 1 ans après la pose de l'EC Si impossible : **Arrêt aspirine-clopidogrel 5 jours** Ou **Arrêt aspirine-clopidogrel 10 jours maxi et substitution**	Reporter l'intervention au-delà de 6 mois à 1 an après la pose de l'EC Si impossible : **Maintien aspirine** **Arrêt clopidogrel** **5 jours**	Maintien aspirine et clopidogrel
	MODERE Mise en place depuis plus de 6 mois à 1 an.	**Arrêt aspirine-clopidogrel 5 jours** Ou **Arrêt aspirine-clopidogrel 10 jours maxi et substitution**	**Maintien aspirine** **Arrêt clopidogrel** **5 jours**	**Maintien aspirine et clopidogrel** Ou **Maintien aspirine** **Arrêt clopidogrel** **5 jours**
Dans tous les cas l'intervention doit être reportée au delà de 6 semaines d'un syndrome coronaire aigu dans la mesure du possible.				

CNCHG 9(18-8):CNCCG 24/08/09 14:19 Page29

En cas de risque hémorragique majeur de l'intervention, quand l'arrêt de l'association ASPIRINE/THIENOPYRIDINE est indispensable en pré-opératoire, une substitution est proposée pouvant faire appel, bien que ces conduites ne soient pas évaluées, soit au FLURBIPROFENE à la posologie de 50 mg toutes les 12 heures poursuivi jusqu'à l'avant veille de l'intervention, soit aux héparines de bas poids moléculaire à doses efficaces jusqu'à la veille de l'intervention. Dans tous les cas, le traitement antiagrégant plaquettaire sera repris selon les modalités antérieures, le plus vite possible, au décours, après accord du chirurgien.

Chaque type de chirurgie correspond à un risque hémorragique dont l'intensité conditionne la poursuite ou l'interruption des antiagrégants plaquettaires. Sont reconnues comme ayant un risque hémorragique élevé ne permettant pas la poursuite des antiagrégants (y compris de l'ASPIRINE en monothérapie) : la neurochirurgie, l'amygdalectomie, la prostatectomie, la biopsie rénale et certaines chirurgies carcinologiques.

Concernant les autres gestes, plusieurs sociétés savantes ont publié des recommandations. Ainsi la Société Française d'Endoscopie Digestive [9] a classé les procédures d'endoscopies digestives diagnostiques et thérapeutiques en fonction de leurs risques hémorragiques. Ne peuvent être effectués sous anti-agrégants plaquettaires les résections endoscopiques (s'accompagnant de mucosectomie) des polypes gastriques et coliques et les gestes d'hémostase sur des lésions vasculaires digestives. A l'inverse, nombre de gestes diagnostiques et même thérapeutiques autorisent la poursuite de l'ASPIRINE voire de l'association antiagrégante.

De nombreuses procédures chirurgicales ont un risque modéré ou faible d'hémorragie et autorisent donc la poursuite de l'ASPIRINE voire de la double antiagrégation plaquettaire (après discussion collégiale faisant intervenir le cardiologue, le chirurgien et l'anesthésiste). Il s'agit de la chirurgie ophtalmologique, de la chirurgie odontostomatologie : recommandations récentes publiées par la SFMBCB [10]. Il en est de même des chirurgies cutanées, thoraciques, cardiovasculaires, viscérales et orthopédiques.

Dans un futur proche, différents protocoles et études concernant cette problématique seront présentés : étude STRATAGEM concernant l'arrêt des antiagrégants prescrits dans le cadre de la prévention secondaire de la maladie athéro-thrombotique en cas de chirurgie non coronaire ainsi que des essais concernant la gestion de la bithérapie antiagrégante chez les porteurs de stent actif (ISAR-SAFE et ARCTIC).

Au plan des innovations physiopathologiques et thérapeutiques, l'avenir sera marqué par le démembrement et la meilleure compréhension des problèmes de résistance aux antiagrégants plaquettaires concernant à la fois l'ASPIRINE (concept discuté) et surtout les THIENOPYRIDINES et l'avènement de nouvelles molécules (PRASUGREL ou inhibiteurs de différents récepteurs plaquettaires).

Conclusion

La gestion des traitements antiagrégants plaquettaires en cas de chirurgie programmée chez un patient prenant ces médicaments dans le cadre de la prévention secondaire d'un accident athéro-thrombotique reste encore discutée dans bon nombre de cas. Il en est ainsi en particulier dans le cadre du syndrome coronarien aigu ou de la mise en place d'un stent actif dont la plupart des recommandations justifient actuellement la prise d'une double antiagrégation plaquettaire

Nouvelles molécules (PRASUGREL ou inhibiteurs de différents récepteurs plaquettaires)

D.R.

(ASPIRINE et THIENOPYRIDINE) pour une durée d'un an. Toutes les interventions chirurgicales n'ont bien sûr pas le même risque hémorragique et les différentes sociétés savantes d'anesthésie, de spécialités chirurgicales en liaison avec la Société Française de Cardiologie et les groupes d'études sur la thrombose mettent progressivement en place des recommandations visant à guider les équipes prenant en charge ces patients pour une chirurgie programmée. Quelles que soient ces recommandations, la gestion de ces malades nécessite toujours au sein de chaque structure hospitalière une collaboration entre le cardiologue, le chirurgien et l'anesthésiste afin d'évaluer au mieux la balance bénéfice/risque concernant à la fois le risque hémorragique et le risque thrombotique dans ce type de situation. ■

Références

1. Silber S, Albertsson P, Aviles FF *et al.* Guidelines for percutaneous coronary interventions. The task force for percutaneous coronary interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J 2005* ; 26 : 804-47
2. Collet JP, Montalescot G, Blanchet B *et al*. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation* 2004 ; 110 : 2361-7
3. Ferrari E; Benhamou M, Cerboni P *et al.* Coronary syndromes following aspirin withdrawal : a special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2005 ; 46 : 456-9
4. Burger W, Chemnitius JM, Kneissl GD *et al.* Low dose aspirin for secondary cardiovascular prevention. Cardiovascular risks after its preoperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation. Review and meta-analysis. *J Intern Med* 2005 ; 257 : 399-414
5. Schouten O, Van Domburg RT, Bax JJ *et al.* Non cardiac surgery after coronary stenting : early surgery and interruption of antiplatelet therapy are associated with an increase in major adverse cardiac events. *J Am Coll Cardiol 2007* ; 49 : 122-4
6. Iakouvo I, Schmidt T, Bouizzoui E *et al* .Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *Jama* 2005 ; 293 : 2126 - 30
7. Ho PM, Peterson ED, Wang L *et al.* Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *Jama* 2008 ; 299 : 532-9
8. Albaladejo P, Marret E, Piriou V *et al.* French Society of Anesthesiology and Intensive Care. Perioperative management of antiplatelet agents in patients with coronary stents : recommendations of a French task Force. *Br J Anesth* 2006 ; 97 : 580-2
9. Napoleon B, Boneu B, Maillard L *et al*. Guidelines of the French society for Digestive Endoscopy (SFED). *Endoscopy* 2006 ; 38 : 632-8
10. Société Francophone de Médecine buccale et de Chirurgie Buccale. *Prise en charge des patients sous agents anti-plaquettaires en odontostomatologie*. Recommandations. *Médecine buccale et chirurgie buccale* 2005 ; 11 : 55-73

CNCHG 9(18-8):CNCCG 24/08/09 14:19 Page30

Ablation de la fibrillation atriale : quand la proposer ?

O. PIOT, O. PAZIAUD, X. COPIE, G. LASCAULT
Centre Cardiologique du Nord, Saint-Denis. o.piot@ccncardio.com

La fibrillation atriale est un motif de plus en plus fréquent de consultation de cardiologie et d'hospitalisation. Elle a pu être qualifiée de pathologie épidémique, comme l'insuffisance cardiaque. Des projections statistiques évoquent en effet un doublement du nombre de patients atteints de FA dans les trente prochaines années. Malgré les traitements médicamenteux disponibles, de nombreux patients restent symptomatiques et /ou dégradent leur fonction ventriculaire gauche qu'il y ait une cardiopathie préexistante ou non. Les grandes études publiées entre 2000 et 2005, comparant les stratégies de simple contrôle de la fréquence au maintien du rythme sinusal, n'ont pas montré de gain significatif en terme de survie au maintien du rythme sinusal par traitement antiarythmique. Ces résultats ont été déterminés chez des patients sans cardiopathie sous-jacente significative mais aussi chez les patients insuffisants cardiaques, souvent modérément symptomatiques, et soulignent plus l'inefficacité de la stratégie de maintien du rythme (maintien du rythme sinusal à 5 ans chez seulement environ 20 % des patients sous classe I ou sotalol, environ 40 % sous amiodarone dans l'étude AFFIRM), voire les effets délétères des antiarythmiques. Les patients qui restaient en rythme sinusal, quelle que soit la stratégie, ont eu un meilleur pronostic. De nouveaux antiarythmiques sont en cours de développement, dont la dronédarone, le plus avancé qui pourrait être mis sur le marché dans les mois qui viennent. L'ablation par radiofréquence est développée dans la fibrillation atriale depuis plus de 10 ans et la technique est à maturité pour être proposée dans des indications précises avec des taux de succès et de complications acceptables dans des équipes expérimentées. C'est actuellement le seul moyen thérapeutique permettant d'obtenir par exemple dans la FA paroxystique des taux de rythme sinusal sans récidive symptomatique de FA de l'ordre de 80 % à 1 an.

Principes théoriques

Les objectifs électrophysiologiques de l'ablation de la FA sont doubles :

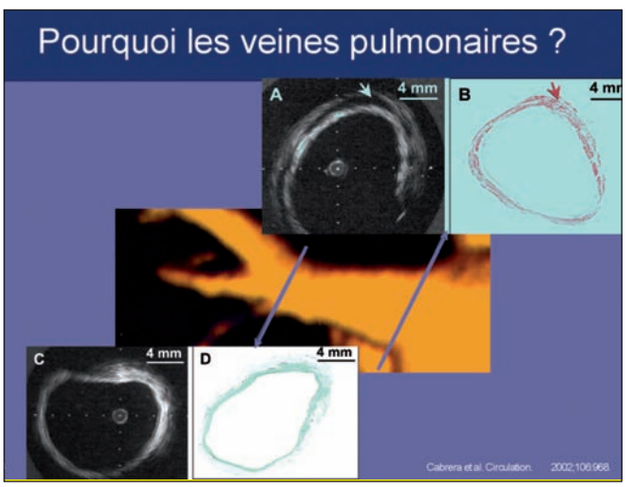
1 – viser les triggers qui déclenchent la FA en isolant les foyers d'extrasystoles ou de salves très rapides localisés dans les extensions myocardiques des parties proximales des veines pulmonaires ou plus rarement dans l'abouchement des veines caves, le sinus coronaire, mais aussi au niveau du tissu atrial.

2 – modifier le substrat par deux approches : la segmentation de l'oreillette qui la divise en zones peu étendues ne pouvant entretenir l'arythmie, la défragmentation qui vise à ablater les zones dans lesquelles on enregistre des potentiels fragmentés qui signent des zones de conduction lente favorables au maintien des circuits de l'arythmie (ou rotors) et/ou des zones particulières au plan de l'innervation myocardique.

La procédure d'ablation de FA en pratique

En pratique, le patient interrompt son traitement antivitamine K deux jours avant l'ablation, un angioscanner cardiaque centré sur l'oreillette gauche est réalisé notamment pour préciser l'anatomie des veines pulmonaires ainsi qu'une échographie transœsophagienne pour éliminer un thrombus atrial, déterminer la présence d'un foramen ovale perméable. La durée moyenne de séjour est actuellement de l'ordre de 4 à 6 jours. Une surveillance rapprochée de 24 heures avec scope est programmée après l'ablation avec contrôle échographique (péricarde). Les antivitamines K sont repris deux jours après l'ablation. Un traitement par inhibiteur de la pompe à protons est institué à l'entrée et poursuivi un mois pour limiter la conjonction entre échauffement du tissu oesophagien lié à l'ablation et acidité gastrique qui pourrait concourir aux très rares cas de fistule atrio-œsophagienne.

Techniquement, pour la FA paroxystique, l'approche est un abord veineux fémoral puis transeptal pour une isolation large des veines pulmonaires au niveau antral, en tout cas à distance des ostia pour éviter le risque de sténose pulmonaire, contrôlée soit électrophysiologiquement (déconnection électrique des veines), soit anatomiquement (encerclement avec cartographie de voltage). Typiquement, une procédure standard dure environ deux heures à deux heures trente avec 60 minutes d'application de radiofréquence, 20 minutes de scopie. Ca peut être plus rapide…mais il n'est pas juste de faire croire que la procédure dure souvent une heure… mais aussi plus long (en pratique, pour limiter le risque de complications, la procédure est interrompue après trois heures). Le plus souvent, le patient est en sédation vigile sans nécessité d'intubation. L'héparinisation est forte avec des TCA maintenus entre 250 et 350 pendant le temps gauche. Les taux de succès (absence de récidive clinique à un an) sont de l'ordre de 80 % mais au prix de deux procédures pour une proportion non négligeable de patients dans les grandes séries >



CNCHG 9(18-8):CNCCG 24/08/09 14:19 Page31

publiées. Pour la FA persistante ou permanente, l'approche technique est plus lourde car à l'isolation des veines, on ajoute la segmentation et la défragmentation. La segmentation consiste à réaliser des lignes de bloc reliant deux limites anatomiques : ligne du toit atrial gauche, reliant les deux veines pulmonaires supérieures, ligne de l'isthme mitral, reliant la veine pulmonaire inférieure gauche à l'anneau mitral (tirs endocardiques mais aussi épicardiques via le sinus coronaire), ligne de l'isthme cavo-tricuspide (celle du flutter atrial commun). La défragmentation consiste à organiser l'activité électrique de zones d'enregistrement de potentiels fragmentés. Il n'est pas rare de noter pendant la réalisation de ces différentes étapes, un allongement progressif du cycle moyen atrial en FA avec une organisation en flutter de circuit de localisation variable puis en rythme sinusal après ablation de l'isthme critique du flutter observé. Assez souvent, les étapes sont réalisées et la FA est interrompue par choc électrique permettant le contrôle de l'imperméabilité des lignes de bloc. Les taux de succès publiés sont de l'ordre de 70 % mais les critères de succès sont définis de façon variable et il faut souvent deux procédures pour obtenir un résultat stable.

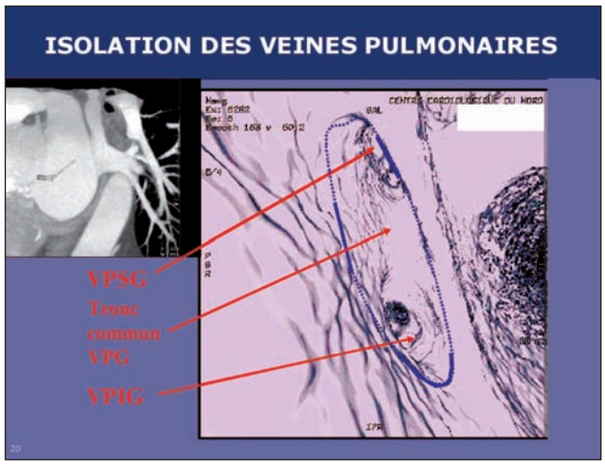
Le traitement antivitamine K est repris ou institué pour une période non encore définie par les recommandations, en pratique 3 à 6 mois s'il n'y a pas d'indication sur le score CHADS2. Dans certains cas de succès évident et persistant, il peut se discuter l'arrêt des antivitamine K mais, pour notre part, pas avant un an de suivi et une information précise du patient de la balance bénéfice/risque, notamment le manque de recul suffisant des études sur l'évolution du risque thromboembolique après ablation. Le traitement antiarythmique peut être réintroduit pour limiter les signes fonctionnels car il est bien connu qu'il y a une période de quelques mois pendant laquelle des récidives de FA peuvent témoigner d'une phase de « cicatrisation » des lésions d'ablation et non d'un échec de l'ablation. A 3 mois, ce traitement antiarythmique est interrompu et le patient suivi sur ses symptômes, ECG, Holter-ECG, voire échographie cardiaque en cas de dysfonction ventriculaire gauche.

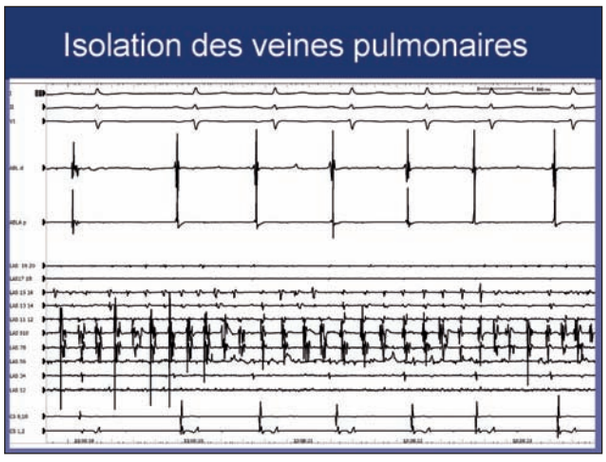
Les risque de la procédure

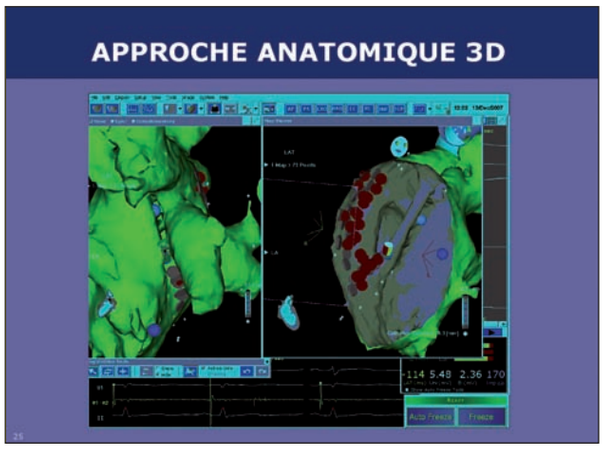
Le risque global a été évalué à moins de 6 % de complications sur plusieurs milliers de procédures réalisées entre 1995 et 2005. Les séries plus récentes retrouvent 5 % de complications significatives. Il est important de noter que le risque de sténos veineuse pulmonaire a fortement diminué depuis que l'isolation des veines est effectuée de façon très proximale voire atriale. Il est de 0,15% dans une série récente. Les trois risques à exposer en priorité au patient sont le risque d'accident vasculaire cérébral de l'ordre de 1 % (récupération sans séquelle pour ⅔), le risque de tamponnade de l'ordre de 1,2 % et le risque habituel de complications vasculaires un peu majoré par l'héparinisation forte. Ce taux de complications diminue sensiblement avec l'expérience des opérateurs.

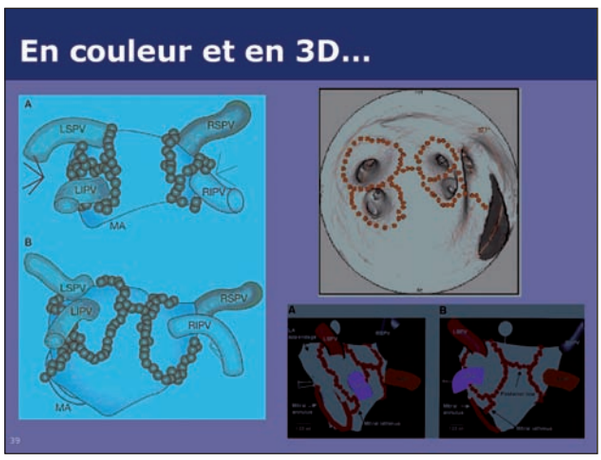
Recommandations : à qui proposer l'ablation ?

Les études publiées sur l'ablation de la FA ont motivé l'introduction de cette technique dans les recommandations internationales dès 2006 . D'autres travaux en cours pourraient élargir ces indications, notamment dans l'insuffisance cardiaque et pour la fibrillation atriale permanente.

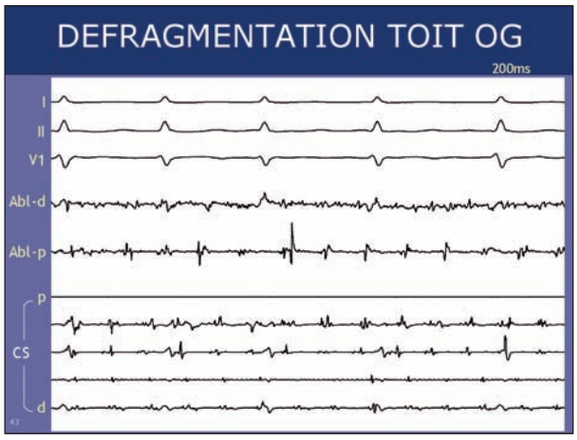


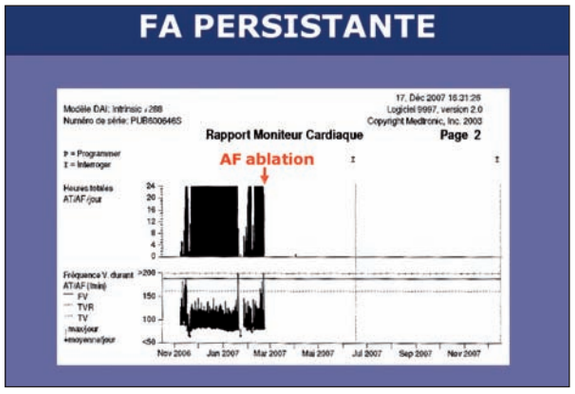






CNCHG 9(18-8):CNCCG 24/08/09 14:19 Page32





Pour les patients ayant une :

- fibrillation atriale paroxystique,

l'ablation par isolation des veines pulmonaires est à proposer aux **patients invalidés par leur arythmie malgré l'essai d'au moins un traitement antiarythmique, en alternative ou après échec de l'amiodarone.** Pour estimer la balance bénéfice/risque, il est important d'apprécier le retentissement fonctionnel de l'arythmie, notamment le retentissement en terme professionnel, sur la vie de famille, sur la limitation des activités ;

- fibrillation atriale persistante,

qui représentent souvent la majorité des patients, **la persistance d'un retentissement fonctionnel significatif malgré les tentatives de traitements antiarythmiques et du contrôle de la fréquence** est le motif de l'indication de l'ablation. Plusieurs études ont montré un gain en terme de fonction ventriculaire gauche de l'ablation chez des patients ayant une insuffisance cardiaque, même avec une cardiopathie identifiée sous-jacente en faveur de la correction d'une part « rythmique » à la dysfonction ventriculaire gauche. Ce bénéfice peut être attendu aussi chez des patients insuffisants cardiaques en fibrillation atriale permanente, mais cette indication qui peut se discuter au cas par cas, n'est cependant pas encore recommandée. ■

D.R.

J.-C. Verdier

Cardiologie et Sport : Aptitude et Inaptitude

J.-C. VERDIER
Institut Cœur Effort Santé - Paris

A tout âge, les capacités fonctionnelles d'un sujet représentent un facteur pronostic majeur **(Tab. 1)**.

Tout sujet, sain ou porteur de pathologie doit pouvoir bénéficier des effets bénéfiques d'activités physiques adaptées. Les arguments physiologiques ne manquent pas :
Développement de la masse musculaire active,
Meilleure utilisation de l'oxygène par métabolisme aérobie,
Diminution du travail cardiaque pour un même niveau d'effort,
Amélioration de la perfusion et performance myocardique ;
Diminution de la fréquence cardiaque et du risque d'arythmie grâce à la baisse du tonus sympathique et augmentation du tonus vagal…..sans oublier l'impact positif sur le cholestérol, la glycémie et le B.M.I.
Il existe toutefois des risques qui sont majorés lors d'exercices intenses et de très longue durée ; surtout s'ils sont effectués en situations extrêmes (chaleur, déshydratation…).
Cela impose la réalisation d'un bilan adapté à chacun.
Après 45 ans, une épreuve d'effort est souvent conseillée. Selon les cas, une échographie cardiaque, un holter rythmique ou d'autres examens adaptés seront demandés.

Les patients à risque sont bien connus :
évolution clinique hospitalière compliquée ;
survivants de mort subite ;
capacités fonctionnelles basses (< 5METS) ;
FEVG < 30 % ;
asynchronisme majeur ;
ischémie myocardique résiduelle sévère ;
arythmie ventriculaire complexe.
En fonction du degré de risque, des activités sont proposées **(Tab. 2-3-4).**

Les contre-indications à la pratique d'une activité adaptée sont rares :
Angor instable ;
Insuffisance cardiaque non compensée ;
Arythmie ventriculaire complexe ;
Hypertension artérielle sévère non contrôlée ;
Cardiopathies « arythmogènes » ;
Myocardites aigues ;
Obstacle à l'éjection ventriculaire ;
HTAP > 60 mmHg.
La prescription doit tenir compte, outre des limites cardiovasculaires, d'éventuelles limitations d'autre nature (respiratoire, orthopédique…) et des capacités globales **(Tab. 5)**.
Ainsi conduite, la pratique régulière d'activités adaptées s'accompagne d'une baisse significative de la consommation de soins (consultations, hospitalisations) et de la mortalité.
Le problème de la participation à la compétition doit être étudié au cas par cas **(Tab. 6).**

CNCHG 9(18-8):CNCCG 24/08/09 14:19 Page33

Tableau 1

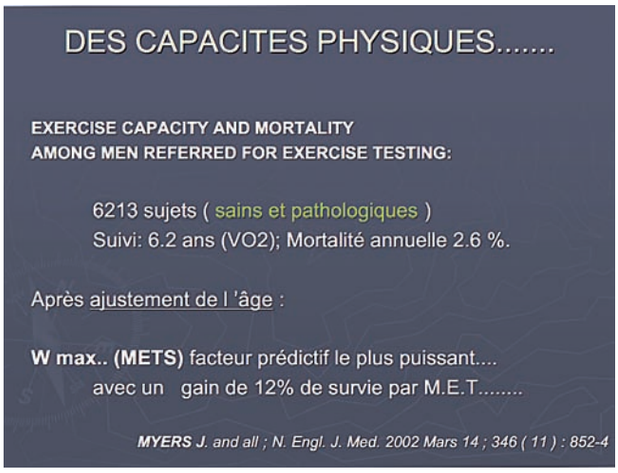


Tableau 2

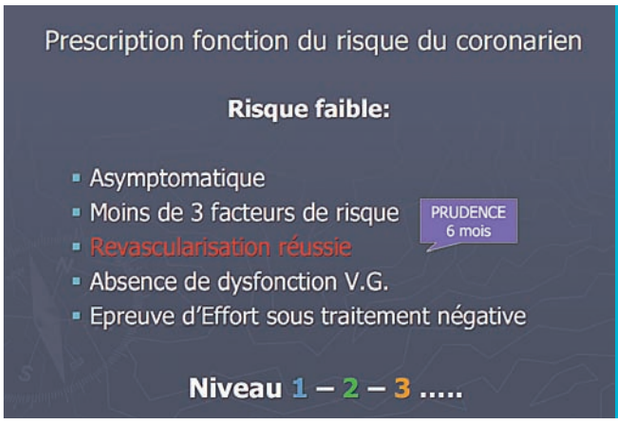


Tableau 3

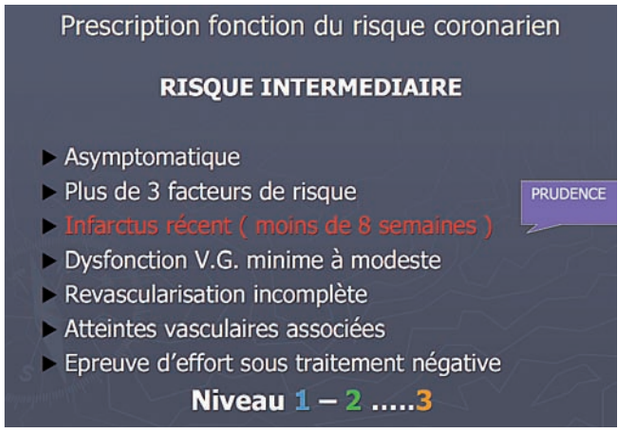
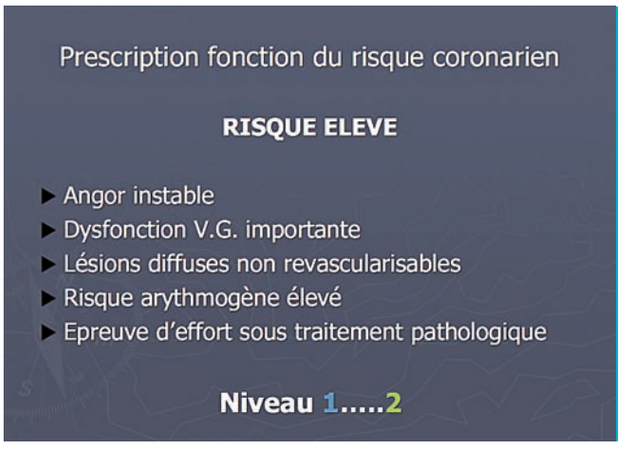


Tableau 4



Les patients doivent être sensibilisés aux règles de bonne pratique: respect des périodes d'échauffement ; hydratation régulière ; arrêt en cas de sensations inhabituelles et consultation médicale en cas de doute **(Tab. 7).**

Des aides à la prescription existent sous la forme de recommandations américaines *(36th Bethesda Conférence 2005)* et européennes (*European Society of Cardiology 2005).*

En France, un club de cardiologues du sport met en commun l'expérience de ses membres à travers des congrès et possède un site très documenté : (www.clubcardiosport.com) ■

Tableau 5

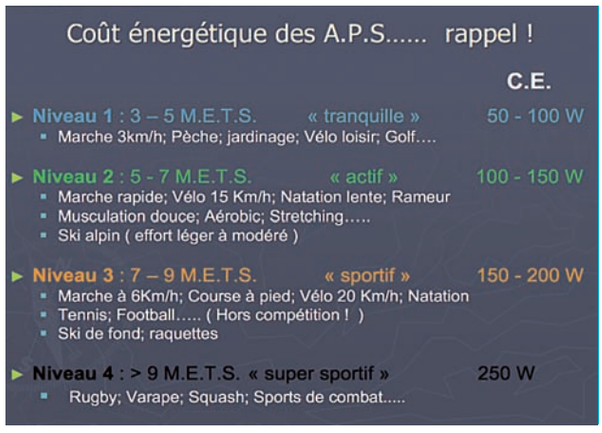


Tableau 6

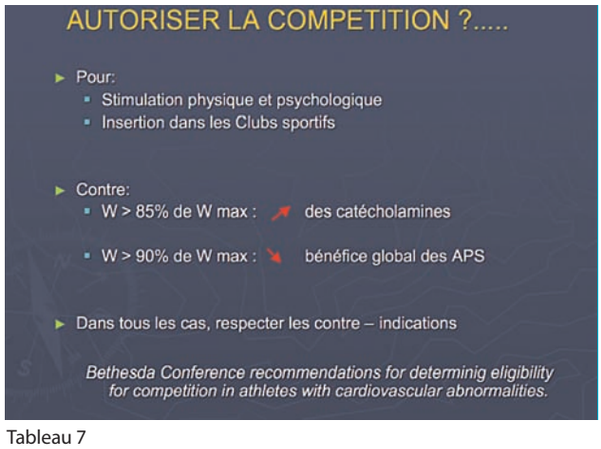


Tableau 7

CNCHG 9(18-8):CNCCG 24/08/09 14:19 Page34

Dr S. CATTAN

Le score SYNTAX

Dans l'étude SYNTAX, l'angioplastie coronaire avec un stent actif TAXUS n'a pas fait la preuve de sa non infériorité par rapport au pontage aorto-coronaire dans le traitement des patients présentant des lésions tri tronculaires et/ou des sténoses du tronc commun de l'artère coronaire gauche. Les résultats de cette étude ont été publiés dans New England Journal of Medecine en mars 2009. Nous ne reviendrons pas sur les résultats de cette étude, mais sur un élément nouveau publié dans ce papier, le score SYNTAX.

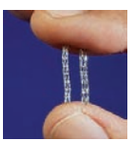
S. CATTAN
CHI LE RAINCY MONTFERMEIL (93)

Le score SYNTAX

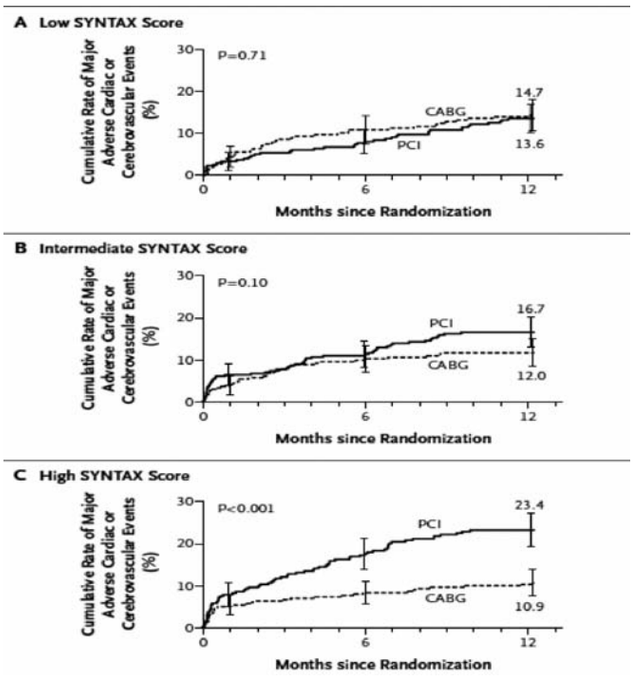
Il s'agit d'un score de gravité angiographique, prenant en compte le nombre de troncs atteints, le caractère dominant d'une des deux artères coronaires, du nombre des lésions ainsi que de leur topographie, la présence d'une occlusion coronaire chronique, de tortuosités, de bifurcations, de thrombus, de calcifications.
La définition et le calcul de ce score sont disponibles sur le site : www.syntaxscore.org.
Un score SYNTAX inférieur à 22 définit un patient à faible risque, entre 23 et 32 un patient à risque intermédiaire, supérieur à 33 un patient à haut risque.
Il faut préciser qu'il s'agit d'un score de gravité angiographique qui ne prend pas en compte les données cliniques : syndrome coronarien aigu, diabète, fonction ventriculaire gauche.

L'étude SYNTAX

Les objectifs de l'**étude SYNTAX** étaient de comparer l'efficacité et la sécurité de l'angioplastie coronaire avec un stent Taxus versus le pontage aorto-coronaire pour des patients présentant des lésions tri tronculaires, et/ou des lésions du tronc commun coronaire gauche, sur des critères primaires de décès, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, revascularisation secondaire par angioplastie ou pontage aorto-coronaire.
Sur l'ensemble de ces critères, l'angioplastie coronaire n'a pas montré sa non infériorité, essentiellement du fait d'un nombre de revascularisations secondaires plus élevé malgré l'usage de nombreux stents actifs.
Dans la population globale de l'étude, les patients à score SYNTAX à faible risque inférieur à 22, le taux d'événements cardiaques majeurs pour l'angioplastie coronaire avec un stent Taxus est de 13,6 % contre 14,7 % pour la chirurgie (p = 0,71). Pour les patients à score intermédiaire entre 23 et 32, le taux d'évènements est pour l'angioplastie et le pontage, respectivement, de 12,6 % et 16,7 % (p = 0,10). Par contre, pour les patients à score élevé supérieur à 33, le taux d'évènements cardiaques majeurs est de 23,4 % pour l'angioplastie coronaire contre 10,9 % pour le pontage aorto-coronaire (p < 0,001).



Dans le sous groupe des patients pluri tronculaires, les patients à score SYNTAX à faible risque ont un taux d'événements cardiaques majeurs pour l'angioplastie coronaire avec un stent TAXUS de 17.3 % *versus* 15.2 % pour le pontage aorto coronaire (p : 0.66). Pour les scores intermédiaires, le taux d'événements cardiaques majeurs est de 18.6 % pour le stent TAXUS *versus* 10.0 % pour le pontage coronaire. Pour les patients à score élevé la différence est hautement sgnificative en faveur de la chirurgie coronaire 21.5 % *versus* 8.8 % (p : 002)
Dans le sous groupe des patients présentant des lésions du tronc commun de l'artère coronaire gauche, les patients à score SYNTAX à faible risque ont un taux d'événements cardiaques majeurs pour l'angioplastie coronaire avec un stent TAXUS de 7.7 % % *versus* 13.0 % pour le pontage aorto coronaire (p : 0.19). Pour les scores intermédiaires, le taux d'événements cardiaques majeurs est de 15.5 % pour le stent TAXUS *versus* 12.6 % pour le pontage coronaire. Pour les patients à score élevé la différence est hautement significative en faveur de la chirurgie coronaire 25.3 % *versus* 12.9 % (p : 008)



Conclusion

Avec les scores PARSONNET, EUROSCORE, TIMI score, voici un nouveau score à notre disposition !!! Le score SYNTAX sera t-il utilisé « en routine » afin de prendre au mieux les indications thérapeutiques pour les patients « frontières » entre l'angioplastie coronaire avec un stent Taxus et la chirurgie coronaire ?
Son utilisation sur de plus larges cohortes, nous permettra de valider l'intérêt de ce score, qui sera toutefois à intégrer avec d'autres données, notamment l'existence ou non d'un syndrome coronarien aigu, d'un diabète, et la fonction ventriculaire gauche.

La cardiologie reste encore « un art » et le moment n'est pas venu où les scores de gravité seront décisionnels (à l 'instar de nos amis cancérologues qui classent leurs protocoles thérapeutiques en fonction du stade TNM de la tumeur !!!), mais ils peuvent devenir un outil d'aide à la décision !!!
Il reste encore une place pour le clinicien !!! ■

CNCHG 9(18-8):CNCCG 24/08/09 14:19 Page35

Prise en charge à l'âge adulte des cardiopathies congénitales opérées dans l'enfance

S. MAGNIER
Unité de Cardiologie Pédiatrique
Hôpital Robert DEBRE PARIS

Introduction

Les cardiopathies malformatives concernent 8 °/oo naissances vivantes soit 5000 nouveaux-nés par an, qui justifieront une prise en charge pour la majorité d'entre eux à l'âge adulte (81%).
La plupart des cardiopathies congénitales vues par le cardiologue à l'âge adulte sont des cardiopathies dépistées parfois dès la période anténatale et traitées chirurgicalement.
En France, le nombre de ces patients est estimé en 2009 à 200 000. Ce chiffre devrait s'accroître avec le temps et les progrès chirurgicaux des 30 dernières années.
Le but de ce travail est de traiter plus particulièrement des problèmes cardiologiques à l'âge adulte des patients pris en charge dans l'enfance ou l'adolescence en fonction de la nature de la cardiopathie, des traitements chirurgicaux réparateurs ou palliatifs et des complications à moyen et long terme de l'évolution de la cardiopathie et des procédures thérapeutiques.
Si bon nombre des cardiopathies ont été réparées, les patients gardent des anomalies résiduelles et séquelles qui peuvent appeler à l'âge adulte de nouveaux gestes chirurgicaux sur l'atteinte cardiaque elle-même voire en l'absence de chirurgie envisageable, à la nécessité d'une transplantation cardiaque ou cardiopulmonaire.
Ces patients posent en outre le problème des possibilités de grossesse et de l'aptitude physique et sportive.
Six groupes de malformations cardiaques opérées sont considérés :

- shunts gauche-droit (CIV, CIA, RVPA, PCA, CAV) ;
- obstacles droits ;
- tétralogie de Fallot et atrésie pulmonaire avec CIV et tronc artériel commun ;
- transposition des gros vaisseaux ;
- obstacles gauches (coarctation). Les sténoses valvulaires et sous-valvulaires rejoignant dans le suivi et les indications les problèmes des obstacles gauches acquis et ne seront pas traités de façon spécifique ;
- cœurs univentriculaires.

Shunts gauche-droit

Communication interauriculaire

La population des adultes opérés dans l'enfance de communication interauriculaire est encore importante en regard des patients dont le défaut septal a été fermé par voie percutanée, avec une technique entrée en routine dans les années 1990-1995 [5, 2].

La fermeture des communications interauriculaires améliore la survie et les capacités fonctionnelles. La fermeture chirurgicale n'a pas fait disparaître la survenue d'arythmie à l'âge adulte, la fermeture précoce dans l'enfance avant l'âge de 6 ans réduit ce risque. Les troubles du rythme se répartissent en fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, 9 % d'une série de 200 opérés avec un recul moyen de 5 ans (3 mois à 20 ans) [32], rythmes jonctionnels (23 %). Le flutter auriculaire apparaît directement lié à la cicatrice atriale et peut être traité par ablation.
La fermeture par voie percutanée des communications interauriculaires laisse espérer une réduction des troubles rythmiques tardifs mais la confirmation de ceci justifie le maintien d'un suivi de ces patients à l'âge adulte [7].
Ces derniers peuvent mener une vie sociale et professionnelle normale. Les grossesses, en l'absence d'arythmie post-opératoire installée ou de pathologie valvulaire associée non corrigée (mitrale) se déroulent normalement avec un risque de récurrence de CIA pour l'enfant légèrement supérieur à la population générale.

Communication interventriculaire (CIV)

Les communications interventriculaires isolées opérées dans l'enfance ont une évolution à l'âge adulte très favorable [27].
Toutefois les patients opérés au début de la chirurgie à cœur ouvert des CIV sont susceptibles de garder des anomalies anatomiques, hémodynamiques, électriques et échocardiographiques. Une petite CIV résiduelle peut demeurer ainsi qu'une fuite aortique modérée pré-existant ou non à la chirurgie. Celles-ci imposent une prophylaxie de l'endocardite.
Les anomalies hémodynamiques sont essentiellement le fait de CIV opérées tard, notamment en cas d'élévation modérée des résistances pulmonaires qui ne se corrige pas en post-opératoire et qui risque d'évoluer pour son propre compte.
Le bloc complet de branche droite est retrouvé chez un tiers des patients opérés par voie auriculaire et jusqu'à 50 % de ceux dont l'abord du défaut septal a été ventriculaire.
Le bloc auriculo-ventriculaire complet (BAV) post-opératoire immédiat intéresse 1 à 2 % des patients opérés de CIV. Un BAV tardif peut être découvert par un suivi Holter [6, 20].
Le suivi Holter des CIV opérées détecte dans 50 % des cas des arythmies auriculaires ou ventriculaires asymptomatiques et le plus souvent bénignes. La voie d'abord chirurgicale influence peu l'incidence des troubles ryth-

>

CNCHG 9(18-8):CNCCG 24/08/09 14:19 Page36

miques. En l'absence d'anomalies résiduelles cliniques électriques avec Holter et échographie, un patient asymptomatique ne semble pas justifier de surveillance particulière.
Dans les cas contraires le suivi est adapté à la nature du ou des problèmes résiduels : évolutivité d'une fuite aortique, de troubles rythmiques ou conductifs ou d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). La grossesse, à l'exception des formes avec HTAP résiduelle se déroulent normalement.

Le canal artériel

Les adultes dont le canal artériel a été opéré par section suture dans l'enfance en l'absence de lésions associées ou d'HTAP, sont guéris et ne justifient aucun suivi cardiologique.
Des cas de shunts gauche/droit résiduels sur ligature de canal ont été décrits et indiquent un suivi si le shunt est significatif. Le caractère encore récent de la fermeture par voie percutanée par prothèse peut faire discuter le maintien d'un suivi à distance. La prophylaxie de l'endocardite n'est justifiée qu'en cas de shunt résiduel ou de lésion notamment valvulaire aortique associée.

Canal atrioventriculaire (CAV)

Malformation dont le spectre anatomique est étendu depuis la forme complète associant, une communication interauriculaire (CIA) en position d'ostium primum à une communication interventriculaire (CIV) postérieure large et une valve auriculo-ventriculaire unique avec 2 hémivalves mitro-tricuspides, jusqu'à la forme partielle comportant un ostium primum avec ou sans une fente de l'élément septal de la valve mitrale.
Les patients opérés d'un CAV de forme partielle [30] sont exposés à l'évolution de la pathologie mitrale traitée chirurgicalement par suture de la fente avec dans 40 % des cas l'aggravation de la fuite mitrale post-opératoire habituelle et à long terme 9 % à 10 % de réinterventions sur la valve mitrale si la fuite initiale est de grade I ou II et 11% de réinterventions à 5 ans pour les fuites de grade III et IV. Les facteurs évolutifs de la fuite ne sont liés ni à l'âge de l'intervention, ni au degré de la fuite pré-opératoire ni à la technique de réparation de la fente.
Un à 7 % des patients opérés de CAV ont un BAV post-opératoire immédiat et 2% peuvent développer un BAV tardivement à distance de l'intervention [26, 19]. Comme pour toute chirurgie avec abord auriculaire, ces patients sont exposés à l'âge adulte à la survenue de troubles du rythme auriculaire de type flutter, éventuellement accessible à une ablation ou fibrillation auriculaire.

Obstacles droits

Les sténoses pulmonaires isolées traitées dans l'enfance comportent les sténoses valvulaires, infundibulaires et supravalvulaires. Elles sont à distinguer des sténoses pulmonaires avec hypoplasie du ventricule droit qui rejoignent le groupe des cœurs univentriculaires.

Les sténoses pulmonaires

La sténose valvulaire

Isolées, pour la plupart sont traitées dans l'enfance par valvuloplastie percutanée depuis plus de 20 ans avec des résultats à moyen et long terme qui restent de très bonne qualité, sauf en cas de valves dysplasiques gardant alors un obstacle résiduel dont l'importance peut conduire à une chirurgie complémentaire.
La fuite valvulaire pulmonaire post angioplastie est en règle modérée.
En l'absence d'obstacle résiduel ces patients peuvent mener une vie normale au point de vue professionnel et sportif. La grossesse se déroule normalement.
Le risque d'endocardite est très faible et la prophylaxie de celle-ci discutée.

La sténose infundibulaire

Organique, isolée ou associée à une sténose valvulaire, elle requiert une chirurgie avec ouverture du ventricule droit.
Elle expose comme toute chirurgie de ce type à la survenue de troubles rythmiques auriculaires et/ou ventriculaires à long terme et justifie un suivi rythmique par ECG et Holter.

La sténose supra valvulaire pulmonaire

Isolée, elle est rare et exceptionnellement sévère. Elle est traitée par un patch d'élargissement du tronc pulmonaire sous circulation extracorporelle et expose au risque théorique de resténose par rétraction du patch.
Ces obstacles traités justifient un suivi tous les 5 ou 6 ans.

Maladies conotroncales de type

- **Tétralogie de Fallot**
- **Atrésie pulmonaire avec CIV**
- **Tronc artériel commun**

Ces 3 pathologies ont en commun **la présence d'une communication interventriculaire** et la nécessité lors de la chirurgie d'une fermeture du défaut septal et d'une reconstruction de la voie pulmonaire avec ou sans tube prothétique ventriculo-artériel pulmonaire.

Tétralogie de Fallot

La survie à long terme après correction de Tétralogie de Fallot se situe entre 90 et 95 % après 30 à 35 ans d'évolution [23, 31].
Ainsi la plupart des patients vont bien, menant une vie normale mais gardant un cœur anormal du fait d'une voie pulmonaire souvent dévalvulée et d'une cicatrice ventriculaire droite génératrice d'arythmies, exposant ces opérés à un risque de mortalité tardive, évalué selon les séries entre 5 et 13%.
Les facteurs de mortalité sont la mort subite dans moins de 5% des cas et la dysfonction évolutive du ventricule droit qui, par elle-même est un facteur de risque de mort subite. Les réinterventions et l'endocardite sont également des facteurs de mortalité tardive. Les obstacles pulmonaires résiduels significatifs retentissent sur le ventricule droit et conduisent à des reprises chirurgicales lorsqu'ils sont infundibulaires, à l'anneau ou sur le tronc. Sur les branches pulmonaires ils peuvent être traités par cathétérisme interventionnel avec ou sans mise en place de Stent. L'insuffisance valvulaire pulmonaire est observée chez 80 % des opérés. Significative, elle entraîne au long cours une dilatation du ventricule droit évoluant vers la dysfonction et l'insuffisance cardiaque. Ces patients justifient d'un suivi échocardiographique annuel. L'évaluation de la fonction ventriculaire droite est faite aux ultrasons complétée par angio-IRM plus volontiers que ventriculographie isotopique [34]. La valvulation chirurgicale de l'orifice pulmonaire, si elle n'est pas trop tardive, améliore la symptomatologie fonctionnelle, la dilatation ventriculaire droite et réduit le taux des arythmies et des morts subites.
Les shunts gauche-droit ventriculaires résiduels sont modérés. Une insuffisance valvulaire aortique peut apparaître à l'âge adulte par dilatation de l'aorte. Tous deux justifient une prophylaxie oslérienne.
Les arythmies à distance de la chirurgie de la cardiopathie intéressent la conduction et l'excitabilité auriculaire et ventriculaire. Le bloc auriculo-ventriculaire tardif survient dans 1 à 5 % des cas, responsable non exclusif des morts subites. Il survient plus volontiers en cas de BAV transitoire post-opératoire immédiat ou si au cours du suivi un bloc bi-fasciculaire apparaît.
Les arythmies ventriculaires peuvent conduire à la mort subite. Elles semblent favorisées par une chirurgie tardive et longue, des lésions hémodynamiques résiduelles (insuffisance valvulaire pulmonaire (IP), dysfonction ventriculaire droite, une durée de QRS > 180 ms et la présence de potentiels tardifs) [15]. Les arythmies supraventriculaires traduisent une mauvaise hémodynamique et sont fréquemment associées à une insuffisance tricuspide avec dilatation auriculaire droite.

CNCHG 9(18-8):CNCCG 24/08/09 14:19 Page37

Le suivi des patients opérés dans l'enfance doit être maintenu à l'âge adulte de façon d'autant plus régulière que le patient avance en âge.
Ce suivi est clinique, échographique et rythmologique (ECG d'effort, Holter, explorations électrophysiologiques). La présence d'une fuite valvulaire pulmonaire significative doit conduire à une évaluation complète de la fonction ventriculaire droite qui conditionne les indications de valvulation.
La tolérance à l'effort des patients opérés est satisfaisante.
La grossesse chez la femme opérée de Tétralogie de Fallot ne pose pas de problèmes spécifiques mais il est nécessaire avant celle-ci de vérifier l'absence d'arythmie. L'accouchement se fait par voie naturelle avec une prophylaxie oslérienne en cas de lésions résiduelles susceptibles d'être le siège d'une endocardite (CIV résiduelle, IA). La récurrence de la cardiopathie est de 2 à 8 % chez le fœtus.

Atrésie pulmonaire avec CIV et tronc artériel commun

Ces deux cardiopathies ont en commun la présence d'une communication interventriculaire fermée par voie ventriculaire et la nécessité d'une reconstruction de la voie pulmonaire par l'intermédiaire d'un conduit prothétique.
La fermeture de la communication interventriculaire par ouverture du ventricule droit conduit, comme dans la tétralogie de Fallot (T4), à la présence d'une cicatrice myocardique avec le risque à terme de troubles rythmiques ventriculaires et de bloc auriculo-ventriculaire précoce parfois transitoire ou tardif. Ces patients justifient donc un suivi rythmologique par ECG, Holter et ECG à l'exercice.
Aux arythmies s'ajoute chez ces patients le risque de détérioration du conduit prothétique reconstruisant la voie pulmonaire.
Ces conduits prothétiques équipés de bioprothèse porcine sont tous changés à 10 ans de leur mise en place du fait du développement de leur obstruction. Cette dernière est plus tardive lorsque de tels conduits sont implantés après 18 ans. Les conduits non valvés conduisent tous à une réintervention dans les 4 ans du fait de la fuite valvulaire pulmonaire massive [24].
La reconstruction de la voie pulmonaire avec une homogreffe donne de bons résultats à moyen terme avec cependant pour les enfants opérés avant l'âge de 10 ans, une dysfonction de la reconstruction plus précoce [39].
L'utilisation des homogreffes ou greffons valvés d'origine animale (Contegra) conduit à 20 à 30 % de réinterventions à 5 ans[40]. L'indication de réintervention quelle que soit la nature du conduit tient au développement de sténose(s), d'éventuelles compressions et à la régurgitation pulmonaire.
Outre ces complications, les patients porteurs de conduits valvés ventriculo-artériel pulmonaires sont exposés à un risque élevé d'endocardite bactérienne justifiant une prophylaxie pour les soins dentaires ou gestes potentiellement septiques.
Les progrès du cathétérisme interventionnel ces dernières années permettent de différer les réinterventions par valvuloplastie percutanée, mise en place de Stent et mise en place de prothèse biologique encore en évaluation. Le changement chirurgical des conduits reste cependant inéluctable.

Transposition des gros vaisseaux (tgv)

Chirurgie atriale

Jusqu'en 1985 cette cardiopathie a été traitée par construction de chenaux intra-auriculaires (interventions de Mustard ou de Senning) laissant le ventricule sous-aortique de type droit.
Cette chirurgie à l'étage auriculaire créant une oreillette veineuse systémique drainant les veines caves et une oreillette veineuse pulmonaire conduit à des lignes de suture auriculaires très arythmogènes, des shunts ou des obstructions résiduelles. De plus le maintien du ventricule droit à fonction systémique l'expose à long terme à une dysfonction avec insuffisance tricuspide dont la genèse est aggravée par une pré charge qui limite la perte des fonctions de réservoir et de contractilité de l'oreillette [35].
La survie actuarielle des patients soumis aux interventions auriculaires de détransposition est chiffrée à 90 % à 5 ans et moins de 80 % à 20 ans. Les décès tardifs sont rapportés à la dysfonction ventriculaire droite et à la mort subite par dysrythmie auriculaire [38, 4].
La dysfonction ventriculaire droite avec fuite valvulaire tricuspide a conduit à proposer ces dernières années des interventions de plastie tricuspide et de reconditionnement du ventricule gauche par cerclage artériel pulmonaire en vue d'une détransposition artérielle avec réimplantation coronaire et démontage de chenaux auriculaires. Ce type d'intervention est grevé d'une mortalité élevée (29). Elle fait alors proposer une transplantation cardiaque.
Les arythmies constituent l'un des problèmes résiduels au fil des années des patients opérés pour correction atriale avec installation d'une dysfonction sino-auriculaire responsable de bradycardie puis apparition d'un syndrome bradycardie / tachycardie du fait d'un flutter atrial souvent atypique.
Ces patients justifient un suivi rythmologique très régulier (Holter ECG, épreuve d'effort) et peuvent relever d'appareillage par pacemaker endocavitaire s'il n'y a pas de sténose du chenal veineux cave supérieur. L'appareillage autorise ainsi le traitement anti-arythmique potentiellement bradycardisant. Certains circuits de flutter peuvent être traités de façon ablative. Certains patients peuvent développer des sténoses essentiellement du chenal veineux pulmonaire à la jonction entre la partie postérieure et antérieure de l'oreillette veineuse pulmonaire. Cet obstacle significatif est à l'origine d'hypertension artérielle pulmonaire.

Correction anatomique par switch

Les patients opérés par cette technique depuis les années 1980 ont un avenir de bonne qualité avec un recul de 20 à 30 ans (TGV avec CIV) [33]. Un suivi clinique, électrique, radiologique et échocardiographie reste nécessaire pour ces patients qui sont exposés à 3 risques [16].
- Sténose supraventriculaire pulmonaire du fait de la reconstruction de la voie droite. Elle est le plus souvent modérée et peu évolutive, parfois traitée par voie percutanée.
- La micro-fuite aortique est habituelle après ce type de correction. Plus rarement cette fuite peut être significative à importante voire s'accompagner de dilatation de l'aorte initiale posant des problèmes thérapeutiques difficiles du fait de la réimplantation coronaire.
- Le problème essentiel de ces patients est l'évaluation à long terme de la réimplantation coronaire. Les sténoses et l'insuffisance circulatoire coronaire ne sont pas exceptionnelles déjà à 5 ans de la détransposition chirurgicale. Peu sont symptomatiques. L'angio-scanner multi-coupe permet depuis plusieurs années de dépister les sténoses ostiales alors que les autres explorations non invasives ont une faible valeur prédictive. Les patients opérés de TGV ne peuvent être considérés comme guéris et nécessitent un suivi à l'âge adulte.

Coarctation operée dans l'enfance

Les patients opérés d'une coarctation isthmique dans l'enfance sont exposés à l'âge adulte dans ⅔ des cas au développement d'une HTA et de ses complications cardiaques vasculaires et rénales [1].
La première cure de coarctation date des années 1950 et le devenir des patients opérés est maintenant connu.
Outre le risque d'hypertension artérielle à long terme, les patients opérés de coarctation ont des pathologies cardiaques associées justifiant pour leur compte un suivi (bicuspidie

CNCHG 9(18-8):CNCCG 24/08/09 14:19 Page38

aortique 60 %, sténose sous-aortique 18 %). Le suivi à long terme des patients opérés de coarctation est directement lié à l'âge de la chirurgie et plaide en faveur d'une réparation précoce. Même avec une chirurgie avant 5 ans, 79 % des patients opérés sont vivants à 40 ans de cette chirurgie [37].

La recoarctation est définie comme un gradient de pressions hémodynamiques de 20 mmHg ou plus entre le membre supérieur et le membre inférieur au repos. Le diagnostic est posé en l'absence de pouls fémoraux associé à un souffle systolique dorsal se prolongeant parfois dans la diastole du fait de la circulation collatérale. La mesure du gradient isthmique au Doppler est d'interprétation difficile dans l'évaluation de la recoarctation du fait de la déformation aortique et n'est prédictif d'une recoarctation significative qu'en cas de prolongement diastolique [10].

Le développement d'un anévrysme aortique au site de réparation de la coarctation concerne 9 % des patients opérés avec plastie à l'aide de l'artère sous-clavière et patch. Le diagnostic est difficile et nécessite une imagerie par IRM. Les patients nombreux, associant coarctation et bicuspidie aortique développent très facilement un anévrysme de l'aorte initiale et sont exposés à l'évolution propre vers la valvulopathie sténosante et/ou fuyante.

L'hypertension artérielle (HTA) systémique concerne 70 % des patients opérés de coarctation et ¼ d'entre eux ont une hypertension artérielle critique. Sa présence impose une évaluation complète par Holter tensionnel, échocardiographie et ECG d'effort. L'épreuve d'effort permet de préciser l'évolution tensionnelle à l'effort en comparaison d'abaques établies chez le sujet normal [12].

Lors de l'étude du profil tensionnel d'effort, il faut tenir compte du type de coarctation et de chirurgie (ligature de la sous-clavière gauche, artère sous-clavière droite rétro-oesophagienne) et de la présence d'une éventuelle bicuspidie aortique sténosante.

Le bilan doit être complété par une imagerie de type IRM et le cathétérisme n'a d'intérêt que dans le but d'un geste interventionnel sur une recoarctation (angioplastie ± Stent).

Les causes de l'HTA à long terme des coarctations opérées sont discutées et multi-factorielles, humorale par altération du système rénine angiotensine, baro-réceptrice par altération de la sensibilité des baro-récepteurs en rapport avec les modifications de l'architecture aortique et hémodynamique par resténose [17].

Le traitement de l'HTA repose en cas de recoarctation sur l'angioplastie ± Stent en cas de recoarctation courte et serrée. Si une chirurgie est nécessaire elle est difficile et comporte un risque de nécessiter une mise en place de matériel prothétique. L'HTA sans recoarctation significative relève d'un traitement médical, inhibiteurs calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et β-bloquants. La nécessité de traiter systématiquement les HTA uniquement d'effort, n'est pas encore démontrée.

Cœur univentriculaire

La dénomination cœurs univentriculaires regroupe des cardiopathies complexes et polymorphes dont le point commun est un fonctionnement cardiaque sur un seul ventricule, soit avec persistance d'une cyanose du fait d'une chirurgie palliative d'anastomose systémique-pulmonaire seule, soit en l'absence de cyanose, la cardiopathie ayant été traitée par dérivation cavo ou atriopulmonaire: atrésie tricuspide, ventricule unique, hypoplasie ventriculaire droite, CIV multiples avec pour la plupart une sténose sur la voie pulmonaire. Les formes de ces anomalies complexes sans protection sténosante de la voie pulmonaire n'ont pu se prêter à une chirurgie et entrent dans le cadre des cardiopathies malformatives à l'âge adulte dont la seule solution chirurgicale est la transplantation cœur-poumons.

Cardiopathies palliées gardant une cyanose

Les patients gardent une cyanose malgré une chirurgie palliative dans l'enfance, le plus souvent d'anastomose systémico-pulmonaire (Blalock), ou parfois une anastomose cavo-pulmonaire droite (Glenn), en l'absence de possibilité de réparation intracardiaque du fait d'une voie pulmonaire trop rudimentaire ou d'une élévation des résistances artérielles pulmonaires n'ayant pas autorisé une chirurgie plus complète [21].

La désaturation artérielle peut être longtemps bien tolérée fonctionnellement jusqu'à des chiffres de SaO_2 de 75à 80 % chez des patients habitués à une limitation physique. La complication essentielle de l'hypoxie chronique est le développement d'une polyglobulie à respecter et justifiant un suivi martial car ces patients souvent carencés en fer ont une microcytose délétère et à traiter par supplémentation en fer.

Au-delà d'un hématocrite supérieur à 65 % - 70 %, la polyglobulie génère une hyperviscosité parfois symptomatique (céphalées, troubles visuels, asthénie, aggravation de la dyspnée, accident ischémique cérébral).

Le traitement repose sur les saignées (5 ml/kg) sans les répéter trop souvent du fait du risque de fuite martiale [8]. et en les associant à un remplissage vasculaire à volume équivalent.

Un traitement par l'hydroxyurée (Hydréa®) est souvent associé sous réserve d'une thrombopénie habituelle chez ces patients polyglobuliques qui ne soit pas inférieure à 80 000 d'autant que les plaquettes circulantes sont anormales [18].

Les polyglobulies importantes exposent à l'hyperuricémie avec risque de crise de goutte, de lithiase urinaire et surtout troubles de l'hémostase.

La déshydratation chez ces patients aggrave le risque de thrombose et doit être prévenue activement notamment si un traitement diurétique est nécessaire.

Les patients polyglobuliques sont exposés aux risques d'accidents vasculaires cérébraux multi-factoriels, d'abcès cérébral, de dysfonction rénale [3, 36] et enfin de dysfonction myocardique par fibrose myocardique d'origine hypoxique plus précoce dans les cœurs univentriculaires.

Dérivation atriopulmonaire ou cavo-pulmonaire

Le montage atrioventriculaire droit (Fontan) en 1971 comporte une anastomose entre l'oreillette droite et l'artère pulmonaire. Les variétés techniques de ce montage ont été nombreuses au fil du temps dans ses modalités (valvulation, etc.). Depuis une quinzaine d'années, cette intervention est remplacée par la dérivation cavo-pulmonaire totale anastomosant la veine cave supérieure à l'artère pulmonaire droite et la veine cave inférieure à l'artère pulmonaire avec ou sans conduit prothétique. Ces différents montages ont en commun de court-circuiter le ventricule droit et sa fonction contractile. Les patients traités par ces montages ont une amélioration fonctionnelle du fait de disparition de la cyanose mais une survie entre 55 à 80 % à 15 ans [14, 11]. La mortalité est le fait des complications tardives dominées par : troubles du rythme, thromboses veineuses et stase cave inférieure, défaillance ventriculaire. Ces complications engagent le pronostic vital et conduisent à l'indication d'une transplantation cardiaque avec un risque opératoire élevé chez des patients multi-opérés [22].

A 10 ans du suivi, ¼ des patients ont des troubles du rythme le plus souvent auriculaires à type de flutter [25]. Les patients traités par intervention atriopulmonaire ont un pronostic plus sévère du aux arythmies pouvant conduire au décès. Le traitement est urgent, par choc électrique ou Cordarone sous traitement anticoagulant. Le traitement préventif de la récidive est souvent décevant, nécessitant la Cordarone associée parfois aux β-bloquants. Les méthodes ablatives sont encore peu nombreuses, difficiles du fait de la dilatation auriculaire et des circuits multiples d'oreillettes cicatricielles. La transformation

CNCHG 9(18-8):CNCCG 24/08/09 14:19 Page39

chez ces patients de l'anastomose atrio-pulmonaire en cavo-pulmonaire avec chirurgie anti-arythmique (MAZE) per-opératoire et parfois appareillage par pacemaker constitue une solution encore imparfaite [9].

Les thromboses sont favorisées par les arythmies, la dilatation de l'oreillette droite et le ralentissement circulatoire. Elles exposent au risque d'amputation du lit vasculaire pulmonaire et justifient lorsque l'hémostase habituellement perturbée l'autorise, le traitement anticoagulant. L'entéropathie exsuda- tive est dépendante de la stase dans le circuit cave inférieur, elle s'accompagne d'une mortalité de 50 % à 5 ans du début des signes (oedèmes, ascite, perte protidique par voie digestive) [28]. Le traitement est décevant.

L'apparition de signes de stase peut relever d'une défaillance du montage, par obstacle sur le circuit surtout s'il est valvé, mais surtout à une défaillance du myocarde ventriculaire avec élévation des pressions auriculaires gauches.

L'apparition des signes de suspicion de dysfonction du montage doit conduire à une imagerie par IRM ou scanner voire à une exploration hémodynamique et angiographique, ces patients en l'absence de traitement envisageable devenant candidats à une transplantation cardiaque à haut risque.

Les patients traités par dérivation cavo-pulmonaire doivent au fil des ans être suivis de façon annuelle par échocardiographie, Holter, ECG d'effort avec mesure de SaO_2.

Problèmes généraux des paitents adultes atteints de cardiopathiecongénitale opérée

Grossesse

La majorité des patientes peuvent mener à terme une grossesse.

Le risque fœtal est lié à la cyanose maternelle si elle existe et à la dysfonction myocardique auxquels s'ajoute le risque de récurrence des cardiopathies. Le risque maternel est de 7 % de mortalité lorsque la mère est en classe III ou IV dans NYHA.

Les cardiopathies à haut risque maternel sont l'HTAP et la cyanose.

L'HTAP expose à un risque maternel de mortalité de 30 à 50 % dans le post-partum et conduit à une contre-indication de la grossesse.

La cyanose est aggravée par la majoration du shunt droit-gauche (chute des résistances systémiques maternelles) pendant la grossesse et réduit les chances de donner naissance à un enfant vivant pour des $SaO_2 < 85$ % ou un taux d'hémoglobine > 20 g/l).

Les autres cardiopathies opérées comportent un risque modéré mais peuvent s'accompagner au cours de la grossesse de troubles rythmiques de contrôle parfois difficile. La grossesse chez les patientes en stade III ou IV de la NYHA peut induire une dysfonction myocardique irréversible. L'accouchement par voie basse doit être privilégié, seules les lésions obstructives gauches sévères relèvent d'une césarienne de cause maternelle.

Ces risques indiquent un bilan d'évaluation de la classe fonctionnelle avant tout projet de grossesse (clinique, écho, ECG d'effort avec VO_2 max, Holter).

Contraception

Les oestro-progestatifs sont contre-indiqués dans les cardiopathies cyanogènes, avec HTAP et circulation de Fontan.

Le stérilet, du fait de son risque infectieux est contre-indiqué.

Endocardite bactérienne

Les cardiopathies cyanogènes font partie des cardiopathies à haut risque (groupe A) [13]. Les autres cardiopathies malformatives non cyanogènes font partie du groupe B à risque moins élevé.

La prophylaxie antibiotique est recommandée pour les patients du groupe A.

L'antibioprophylaxie pour l'accouchement n'est pas unanimement admise dans les recommandations.

Activités Sportives

Les activités sportives ne sont pas contre-indiquées chez les patients opérés de cardiopathies congénitales. Elles sont recommandées après évaluation du statut au repos et à l'effort. ■

Références

1. AURIACOMBE L. Les coarctations de l'adulte opérées ou non. *Arch Mal Cœur* 2002 ; 95 : 1081-7
2. BERGER F, EWERT P, BJORNSTAD PG *et al.* Transcatheter closure as standart treatment for most interatrial defects : experience in 200 patients treated with the Amplatzer septal occluder. *Cardiol Young* 1999 ; 9 : 468-73
3. BURLET A, DRUKKER A, GUIGNARD JP Renal function in cyanotic congenital heart disease *Nephron* 1999 ; 81 : 296-300
4. CARREL T, PFAMMATER JP. Complete transposition of the great arteries : surgical concepts for patients with systemic right ventricular failure following intra atrial repair *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000 ; 48 : 224-7
5. CHAN KC, GODMAN MH. Morphological variations of fossa ovalis atrial septal defects (secundum) : feasibility for transcutaneous closure with the clamshell device. *Br Heart J* 1993 ; 69 : 52-5
6. CHANTEPIE A Communications interventriculaires de l'adulte. *Arch Mal Coeur* 2002 ; 95 : 1974-80
7. CHESSA M, CARMINATI M, BUTERA G *et al.* Early and late complications associated with transcatheter occlusion of secundum atrial septal defect., *J Am Coll Cardiol* 2002 ; 39 : 1061-65
8. CORNO P. Prise en charge hématologique au long cours des cardiopathies congénitales cyanogènes *Arch. Mal Cœur* 1994 ; 87 : 1413-20
9. DEAL BJ, MAVROUDIS L, BACKER CL, JOHNSRUDE CL, ROCCHINI AP Impact of arrhythmia circuit cryoablation during Fontan conversion for refractory atrial tachycardia *Am J Cardiol* 1999 ; 83 : 563-8
10. De MEY S, SEGEERS P, COOMANS I, VERHAAREN H, VERDONCK P Limitations of Doppler echocardiography for the post operative evaluation of aortic coarctation. *J Biomech* 2001 ; 34 : 951-60
11. DRISCOLL DJ, OFFORT KP, FELDT RH et al Five-to fifteen-year follow-up after the Fontan operation *Circulation*, 1992 : 85 : 469-96
12. DROUARD H, VUILLEMIN C, BORDIER P, TOURTOULOU V, GOSSE P, BROUSTET JP Profils tensionnels normaux à l'effort selon l'âge, le sexe et les protocoles *Arch mal Cœur* 1994 ; 87 : 311-8
13. DZUDIE A, MERCUSOT A, De GEVIGNEY G, DELAHAYE F Recommandations de prevention de l'endocardite infectieuse, une evolution majeure AMC *Pratique*, 2008 ; 169 : 18-26
14. FONTAN F, KIRKLIN J, FERNANDEZ G, BLACKSTONE E. Outcome after a "perfect" Fontan operation *Circulation,* 1990 ; 81 : 1520-6
15. GATZOULIS MA, BALAJI S, WEBBER SA *et al.* Risk factors for arrhytmias and sudden cardiac death late after repair of Tetralogy of Fallot : a muticentre study *Lancet* 2000 ; 356 : 975-81
16. GUILHOT M, GODART F, FOUCHER C *et al.* Résultats à long terme de la reparation anatomique d'une transposition des gros vaisseaux. *Arch Mal Cœur* 2000 ; 93 : 511-7
17. HAUSER M, KUEHN A, WILSON N Abnormal responses for blood pressure in children and adults with surgically corrected aortic coarctation *Cardiol Young* 2000 ; 10 : 353-7
18. HORIGOME H, HIRAMATSU Y, SHIGETA O, NAGASAWA, MATSUI A. Overproduction of platelet microparticles in cyanotic heart disease with polycythearia *J Am Coll Cardiol* 2002 ; 39 : 1072-77
19. HOUYEL L, PETIT J, LANGLOIS J, NOTTIN R, PLANCHE C, and BINET JP Surgery of incomplet atrioventricular canal : midterm follow-up a propos of 128 patients *Arch Mal Coeur* 1988 ; 81 : 500
20. HOUYEL L, VAKSMANN G, FOURNIER A, DAVIGNON A Ventricular arrhytmias after correction of ventricular septal defects importance of surgical approach. *J Am Coll Cardiol* 1990 ; 16 : 1224-8
21. ISERIN L. Les cardiopathies cyanogènes de l'adulte *Arch. Mal. Cœur* 2002 ; 95 : 1100 – 04
22. ISERIN L, VOUHE P, ISERIN F, SIDI D Surveillance d'un adulte ayant eu une derivation de type Fontan ou cavo-pulmonaire *Arch Mal Cœur* 202 ; 95 : 1127-34
23. JIMENEZ M, GESPIL, THAMBO JB et CHOUSSAT A Devenir des Tétralogies de Fallot opérées *Arch Mal Cœur* 2002 ; 95 : 1112-8
24. JONAS RA, FREED MD, MAYER JE Jr, CASTANEDA AR Long-term follow up of patients with synthetic right heart conduct *Circulation* 1985 Sept ; 72 (3Pr2) : 1177-83
25. LUCET V Tachycardie atriale tardive après intervention de type Fontan : étude coopérative de 52 cas *Arch. Mal Cœur* 2002 ; 95 : 447-52
26. Mc GRATH LB and GONZALEZ-LAVIN L Actuarial survival, freedom for reoperation and other events after repair of atrioventricular septal defects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987 ; 94 : 582
27. MEIJBOOM F, SZATMARIA UTENSE et al. Long term follow-up after surgical closure of ventricular septal defect in infancy and childhood. *H Am Coll Cardiol* 1994 ; 24 : 1358-64
28. MERTENS L, HAGLER DJ, SAUER U, SOMERVILLE J, GEWILLIG M. Protéing-loring enteropathy after the Fontan operation : an international multicenter study. PLE Study group. *J Thorac Cardiovasc SUrg* 1998 ; 115 : 1063-73
29. MOONS P, GEWILLIG M, SLUYSMANS T, VERHAAREN H, VIART P, MASSIN M, SUYS B, BUDTS W, PASQUET A, De WOLFF D, VLIERS A. Long-term outcome up to 30 years after the Mustard or Senning operation : a nationwide multicentre study in Belgium. *Heart* 2004 Mar ; 90 (3) : 307-13
30. MURASHITA T, KUBOTA T, OBA J, AOKI T, MATANO J, YASUDA K. Left atrioventricular valve regurgitation after repair of incomplete atrioventricular septal defect. *Am Thorac Surg* 2004 Jun ; 77 (6) : 2157-62
31. NOLLERT G, FISCHLEIN T, BOUTERWEK S, BOHMER C, KLINNER W, REICHERT B. Long-term survival in patients with repari of tetralogy of Fallot : 36-year follow-up of 490 survivors of the first year after surgical repair. *J Am Coll Cardiol* 1997 ; 30 : 1374-83
32. PERNOT AC, VERNANT P, CORONE P. Etude des troubles du rythme tardifs survenant après fermeture chirurgicale de CIA. *Arch Mal Cœur* 1980 ; 5 : 517-25
33. PRETRE R, TAMISIER D, BONHOEFFER P et al. Results of the arterial switch operation in neonates with transposed great arteries. *LANCET* 2001 ; 357 : 1826-30
34. REDINGTON AN, OLDERSHAW PJ, SHINEBOUNE EA, RIGBY ML A new technique for the assessment of pulmonary regurgitation and its application to the assessment of right ventricular function before and after repair of tetralogy of Fallot. *Br Heart J* 1988 ; 60 : 57-65
35. ROUAULT FA. Devenir des transpositions des gros vaisseaux opérés. *Arch Mal Cœur* 2002 ; 95 : 1119-26
36. TERRITO M, ROSOVE M, PERLOFF J. *Cyanotic congenital heart disease : hematologic management, renal function and urate metabolism*. In Perfoff and Child : Congenital heart disease in adults. Philadelphia : W.B Saunders, 1991 : 93-104
37. VRIEND JWJ and MULDER BJM. Aortic coarctation : the need for lifelong surveillance. *Neth Heart J* 2003 December ; 11 (12) : 514-18
38. WILSON NU, CLARKSON PM, BARRATT-BOYES Ba *et al.* Long-term outcome after Mustard repair for simple transposition of the great arteries 28-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1998 ; 32 : 758-65
39. YOUNG-NAM Y, HANKIPARK, DO-GYUN K, SEONG YONG PARK, GIJONG YI and YOUNG H. PARK. Mid-term results of reconstruction of the right ventricular outflow tract using cryopreserved homograft. *Yansei Med J.* 2007 August : 48 (4) : 639-644
40. YUAN SM, MISHALY D, SHINFELD A, RAANANI E. Right ventricular outflow treat reconstruction : valved conduct of choice and clinical outcomes. *J Cardiovasc Med* (Hagerstown) 2008 Apr ; 9 (4) : 327-37

CNCHG 9(18-8):CNCCG 24/08/09 14:20 Page40

D.R.

Dr André Marquand

Le 58e Congrès de l'ACC 2009 à ORLANDO

(les 60 ans de l'American College of Cardiology)

A. MARQUAND
Fréjus

i2 Summit – Late *Breaking Clinical Trials 1* (Samedi 28 Mars 2009)

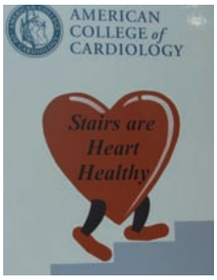
HORIZONS-AMI

George D. Dangas (New-York, NY, USA) a présenté les résultats d'une sous-étude dérivée de HORIZONS-AMI et qui s'intéresse aux prédicteurs de thrombose de stent dans le post-infarctus.

L'étude HORIZONS-AMI comparait l'Héparine associée aux anti GP-IIb/IIIa à la Bivalirudine seule, et comprenait une stratification selon que les patients dilatés recevaient un stent nu ou un Taxus®. L'étude principale avait montré que la Bivalirudine permettait un taux de MACE comparable tout en réduisant les saignements. Dans l'étude présentée aujourd'hui, 107 thromboses de stents ont été enregistrées soit 3.3 % à 1 an, confirmant d'emblée la thrombose plus fréquente dans l'infarctus ST+. Les résultats montrent des taux de thrombose comparable pour les stents nus à 3.4 % ou actifs à 3.3% avec un p à 0.93.

Le taux de thrombose est comparable dans les deux bras thérapeutiques avec 3.6% sous Bivalirudine et 3.2 % dans l'autre bras (Héparine associée aux anti GP-IIb/IIIa) avec un p à 0.53. Toutefois la thrombose aiguë dans les 24 premières heures est plus fréquente sous Bivalirudine à 1.5 % que sous Héparine et anti GP-IIb/IIIa à 0.3 %, p = 0.0002.

L'Eptifibatide et l'Abciximab donnent des taux de thrombose de stent comparables. La dose de charge de 600 mg de Clopidogrel a tendance à donner moins de thrombose de stent qu'à 300 mg mais de manière non significative. Par contre sous Bivalirudine, le niveau de la dose de charge de Clopidogrel joue clairement avec des thromboses à 1.6 % sous 600 mg contre 3.4 % sous 300 mg avec un p = 0.03. Cette différence n'est pas retrouvée dans le bras Héparine et anti GP-IIb/IIIa. L'administration d'Héparine avant la randomisation réduit également la thrombose aigue de stent, notamment sous Bivalirudine. L'analyse des critères angiographiques montre que la thrombose de stent est plus fréquente en cas de thrombus plus volumineux ou d'anévrysme coronaire, ainsi qu'en cas de flux initial TIMI 0 ou 1, et si le flux final n'est pas TIMI 3. En analyse multi variée, les prédicteurs de thrombose de stent sont le diabète, les lésions ulcérées, un flux TIMI 0 ou 1 initial, le tabagisme, le nombre de stents, et de façon négative la dose de charge de Clopidogrel de 600 mg. De ce travail riche et dense, le message le plus intéressant est probablement que si l'on travaille sous Bivalirudine, il faut administrer une dose d'Héparine au préalable et employer une dose de charge de Clopidogrel de 600 mg pour réduire les thromboses aiguës de stents.



AGIR2

L'étude AGIR2 présentée par Eric Bonnefoy (HCL, Lyon, France) a comparé l'administration pré-hospitalière de Tirofiban à la dose classique avec l'administration retardée, en salle de cathétérisme, dans le contexte moderne des fortes doses de charge en Clopidogrel. L'étude a porté sur des IDM ST+ de moins de 12 heures. Tous les patients ont reçu de l'Aspirine, la dose de charge de 600 mg de Clopidogrel et de l'Héparine à raison de 60 U/Kg en bolus puis relais par perfusion, et ont été randomisés pour recevoir le Tirofiban durant le transfert dans l'ambulance, ou bien en salle de cathétérisme.

Le critère d'évaluation principal est le taux de flux TIMI 2 et 3 dans la coronaire responsable de l'IDM (IRA, pour infarct related artery) à l'arrivée en salle de cathétérisme. Le délai moyen d'administration du Tirofiban entre les deux bras de l'étude a été de 48 minutes. Les résultats sont :

	A	SC	p
Nb patients	**164**	**156**	
TIMI 2-3	44.2 %	39.7 %	0.42
TIMI 3	32.5 %	30.8 %	0,52
TIMI 2	11.7 %	9.0 %	0,52
ST résolution > 70%			
En coro	15.2 %	8.7 %	0.10
Post PCI	52.6 %	55.4 %	0.64
Troponine	57.9 %	41.8	0.18
CPK 24 h	1057	1047	0.90
Décès	5.5 %	3.2 %	0.15

A : AmbulanceSC : salle de cathé

L'analyse en fonction du délai entre les symptômes et la prise en charge ne montre aucune différence. AGIR2 est donc en faveur de l'absence d'intérêt à une administration systématique pré-hospitalière d'anti GP IIb/IIIa dans le contexte actuel des fortes doses de charge de Clopidogrel. La situation devrait encore changer avec l'arrivée d'anti-agrégants d'action plus rapide (Prasugrel) ou injectables (Cangrélor) qui pourraient laisser encore moins de place aux anti GP IIb/IIIa.

i2 Summit – LBCT III (Lundi 30 Mars 2009)

NAPLES-2

Carlo Briguori (Naples, Italie) a rapporté les résultats de NAPLES-2 évaluant l'apport d'une forte dose de charge de statine pour réduire les complications ischémiques liées à l'angioplastie. Des travaux donnent à penser que les statines préviennent les IDM péri-procédure (Pasceri V. *et al. Circulation* 2004 ; 110 : 674-8 et Briguori C. *et al. Eur Heart J* 2004; 25:1822-8). Idéalement, la statine doit être débutée 3 à 7 jours avant la procédure, mais on ignore si une seule dose d'atorvastatine de 80 mg dans les 24 heures peut être bénéfique. C'est le but de cette étude, le critère étant l'élévation des marqueurs de lésion myocardique.

CNCHG 9(18-8):CNCCG 24/08/09 14:20 Page41

L'étude prospective randomisée NAPLES-2 a porté sur des patients non aigus devant subir une angioplastie planifiée sur des lésions de novo dans le lit coronaire natif, non traités par statines (il y en a donc !). Tous reçoivent de l'Aspirine et une dose de charge de 300 mg de Clopidogrel, puis sont randomisés pour recevoir en plus 80 mg d'Atorvastatine ou rien la veille de la procédure. Les patients sont bien répartis par la randomisation. La moitié des patients ont des lésions complexes de type B2 ou C. On note une tendance non significative à moins de no reflow ou slow reflow dans le groupe statine. Les résultats sont :

	Atorvastatine	contrôle	RR	p
Nb patients	**338**	**330**		
CPK > 3 x normale %	9.5	15.8	0.56	0.014
CPK si CRP basse %	11.1	15		0.18
CPK si CRP haute %	4.6	16.5		0.016
Tropo > 3 x N %	26.6	39.1	0.56	< 0.001
Décès %	0.3	0		NS
Infarctus %	9.8	15.8		0.014
IDM Q %	0.3	0		NS
IDM non Q %	9.5	15.8		0.014
Thrombose stent %	0.58	0.30		0.57

La réduction des CPK est non significative dans le groupe à CRPhs basse, mais par contre marquée en cas de CRP élevée, la même constatation étant faite pour les élévations de Troponine. Cette dose de charge isolée de statine permet donc de réduire notablement les infarctus non Q péri-procéduraux, en bon accord avec les pistes déjà rapportées. Cette élévation de CPK étant a priori indicative de moins bon pronostic, on peut en attendre une amélioration du pronostic ultérieur chez ces patients, mais cela reste à démontrer. Mais le plus raisonnable est de traiter par statine les coronariens selon les recommandations !

ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for reduction of myocardial damage during angioplasty) : recharge en atorvastatine chez les patients sous statine devant avoir une PCI.
L'étude ARMYDA-RECAPTURE, faisant suite à **ARMYDA** et **ARMYDA – ACS**, présentée par Germano Di Sciascio explore plus avant la piste des statines en péri-procédural percutané, pour voir si des patients déjà traités par statine au moment de leur angioplastie tirent un éventuel bénéfice d'une dose de charge supplémentaire administrée avant la revascularisation.

Les 793 patients inclus dans l'étude sont donc randomisés pour recevoir de l'Atorvastatine 80 mg 12 heures avant et 40 mg, 2 heures avant l'angioplastie, ou le placebo correspondant. Le critère principal d'évaluation est la somme des MACE (décès, infarctus et revascularisations) à J30. Les inclusions portent sur des patients en angor stable ou avec un SCA non ST+, et sous statines depuis au moins 30 jours. Les résultats montrent :

	Atorvastatine	placebo	p
Nb patients	177	175	
CEP à 30 j %	3.4	9.1	0.045
Décès %	0	0.5	
Infarctus %	3.4	8.6	
Revasc %	0	0.5	
Montée CPK %	13	23	0.023
Montée Tropo %	36	47	0.032
SCA	3,4	13,8	0.016
Angor stable	4,3	5,3	0.97

L'analyse multi variée fait clairement sortir la prise d'Atorvastatine comme prédictive de réduction des MACE à J30. La réduction des MACE (événements CV majeurs, « *Major Adverse Cardiovascular Events* ») n'est que marginale et non significative **dans l'angor stable, par contre dans l'angor instable les chiffres sont de 2.4 % sous statine contre 13.8 % sous placebo avec un p à 0.016.**

Les résultats d'**ARMYDA-RECAPTURE** cadrent bien avec la notion de lésions plus actives, plus inflammatoires dans le cas de l'angor instable, avec les données connues sur la CRP, et montrent qu'il peut être intéressant de recharger en Atorvastatine à forte dose ces patients, surtout s'ils sont sous une dose d'entretien faible, avant leur angioplastie. En cela, c'est une étude importante, ouvrant la voie à une nouvelle approche thérapeutique simple et efficace faisant appel à un produit largement connu et utilisé.

Comparaison de la réparation des anévrysmes aortiques thoracique : voie endovasculaire ou chirurgie à ciel ouvert.
Davy Cheng (London, Canada et Zurich, Suisse) a présenté une analyse de la littérature par méta-régression portant sur les publications comparant la chirurgie conventionnelle avec l'abord endovasculaire pour la prise en charge des pathologies de l'aorte thoracique descendante. La recherche par bases de données permet de retrouver 4 études multicentriques, 3 registres et 35 publications monocentre qui remplissent les critères de qualité pour être inclus dans cette analyse avec un total de 5888 patients. Les résultats montrent un net bénéfice de l'approche endovasculaire avec une réduction des décès à 30 jours de 56 %, à 1 an de 27 %. Les AVC sont réduits de 25 %, les paraplégies de 58 %, l'insuffisance rénale de 60 %, le recours à la transfusion de 99 %, tous ces résultats étant nettement significatifs. Ce travail est donc clairement en faveur de l'approche endovasculaire. Pour autant, des biais sont toujours possibles dans ce type d'analyse, et l'on a déjà vu des résultats spectaculaires sur l'analyse de la littérature qui ne se retrouvaient pas dans les études randomisées ultérieures. L'auteur est donc le premier à recommander d'entreprendre des études randomisées, même si leur mise en place sur ce type de pathologies peu fréquentes risque d'être difficile.

ABOARD (Angioplasty to Blunt the rise of troponin in Acute Coronary Syndromes Randomized for an immediate or Delayed intervention)
L'étude ABOARD rapportée par Gilles Montalescot (Paris, France) est une étude sponsorisée par l'AP-HP de Paris, qui compare une prise en charge immédiate de type angioplastie primaire, à une prise en charge retardée au lendemain dans la prise en charge du syndrome coronarien non ST+. En effet si la stratégie invasive a été établie comme supérieure à la stratégie conservatrice pour ce type de patients, par contre le délai optimal de prise en charge reste à définir. L'étude vise à inclure des patients à risque modéré à élevé, ayant 2 critères parmi des symptômes ischémiques, des modifications de ST ou T, ou une augmentation de Troponine, avec un score de risque TIMI ≥ 3. Les 352 patients sont alors randomisés entre les 2 bras, toutes les angioplasties sont réalisées sous Abciximab, et un suivi de 1 mois est réalisé. Le critère d'évaluation primaire est le pic de Troponine durant l'hospitalisation, les critères secondaires comprennent les MACE. Les patients inclus ont effectivement un score de risque TIMI ≥ 3 dans plus de 95 % des cas, et ≥ 5 dans 30 % des cas. Les patients sont remarquablement traités avec une dose de charge de Clopidogrel de 600 voire 900 mg. Le délai moyen de cathétérisme est de 1h10mn dans le bras immédiat et 20 h 48 mn dans le bras différé. La majeure partie des procédures sont réalisées par voie radiale, 11% des patients sont adressés pour pontage. Les résultats montrent des pics de Troponine parfaitement superposables avec des valeurs moyennes de 2.1 dans le groupe immédiat et 1.7 dans le groupe différé avec un p à 0.70. Les taux de MACE sont également comparables avec un p à 0.31, avec quand même une tendance non significative à plus de décès et infarctus dans le bras prise en charge immédiate. Le taux de saignements est identique dans les 2 groupes et de toute façon faible grâce à l'abord radial prédominant. L'analyse en sous-groupes montre des résultats comparables dans tous les sous-groupes. Seule la durée de séjour est favorablement influencée avec une médiane de 55 heures dans le bras immédiat contre 77 heures dans le bras différé avec un p < 0.001. Dans ce travail la stratégie immédiate ne semble donc pas supérieure pour la prise en charge des SCA non ST+, ce qui est rassurant pour les nuits des cardiologues interventionnels, mais surtout la tendance à plus de décès et infarctus dans une étude qui n'avait pas la puissance pour évaluer les événements cliniques pose problème et mériterait d'être réévaluée dans une population plus large, posant la question du temps nécessaire pour préparer médicalement le patient et « refroidir » la lésion avant de la prendre en charge.

ACC – LBCT I - PRIMA

L'étude PRIMA rapportée par Luc Eurlings (Maastrich, Hollande) reprend le problème du traitement de l'insuffisant cardiaque guidé par les taux de BNP pour tenter d'améliorer sa stabilité et son pronostic. Le sujet avait déjà été abordé dans **3 études, STARS-BNP, TIME-CHF et BATTLESCARRED**, les deux dernières plus importantes n'ayant montré aucun bénéfice de cette approche. Toutefois, ces études visaient un niveau de BNP pré-spécifié, alors que ce seuil est surtout conditionné par la gravité de la population incluse,

>

CNCHG 9(18-8):CNCCG 24/08/09 14:20 Page42

d'où l'idée de reprendre le problème en choisissant le seuil de BNP après analyse de cette population. Il s'agit d'une étude prospective, randomisée en simple aveugle. Les inclusions portent sur des patients admis pour insuffisance cardiaque symptomatique, avec un NTproBNP ≥ 1700 pg/ml. Après mise en route du traitement, et baisse d'au moins 10% du BNP en réponse à ce traitement tout en gardant un taux minimal de 850, les patients sont alors randomisés pour 174 dans le groupe traitement guidé par le BNP et pour 171 patients dans le groupe traitement guidé par la seule clinique. Le suivi minimal est de 1 an. Le seuil de BNP retenu est la médiane du taux le plus bas observé dans cette population entre la sortie et les deux premières semaines suivantes. Le critère principal d'évaluation est le nombre de jours passés en vie hors de l'hôpital. Les deux groupes sont bien équilibrés par la randomisation, avec une FE moyenne de 33%, le seuil de NT-proBNP retenu est de 2 492 pg/ml. Le suivi médian est finalement de 702 jours. Dans le groupe BNP le seuil est atteint dans 80 % des cas à 1 an de suivi. L'augmentation des traitements et notamment des diurétiques et des IEC, est plus fréquemment effectuée dans le groupe BNP guidé. Malgré cela, les résultats montrent :

	BNP	clinique	p
CEP jours	685	664	0.49
Décès %	26.5	33.3	0.196

Tous les autres critères d'évaluation secondaire sont négatifs. Si l'on isole le sous-groupe des patients à leur valeur seuil au moins 75 % du temps, qui représente 101 patients soit 58 % du groupe guidé par le BNP, on enregistre alors les résultats :

CEP jours	721	664	< 0.001
Décès %	10.9	33.3	< 0.001

Ce travail est donc négatif sur la population globale définie, en bon accord avec les deux études précédentes. L'analyse de sous-population est très critiquable car si l'on isole les patients restant à leur valeur seuil de BNP sans difficulté, on isole en fait les patients qui vont bien, et ce n'est donc pas étonnant qu'ils ne meurent pas et ne soient pas ré hospitalisés ! Les meilleurs malades vont bien, oh surprise. Ce travail montre qu'il reste utile, en 2009, d'examiner attentivement l'hydratation et l'état clinique de ses patients, ce qui est somme toute une bonne nouvelle.

ACC – LBCT II (Dimanche 29 Mars, 14 h 00)

Avec comme modérateur Michel Komajda (Paris, France) et Alfred Bove (Philadelphie (Pennsylvanie, USA)

JUPITER

JUPITER (rosuvastatine dans la prévention des thromboses veineuses et de leurs complications) (JUPITER : Justification for the Use of statins in Prevention : an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin / Rosuvastatin in the Prevention of Cardiovascular Events among 17802 men and women with elevated levels of C-Reactive Protein)

Les statines n'ont pas fini de nous surprendre, et dans cette **sous-étude de JUPITER** présentée par Robert J. Glynn, c'est sur la thrombose veineuse que l'une d'entre elles, la rosuvastatine, a été testée. Des études avaient déjà remarqué une réduction des événements liés à la maladie thromboembolique (MTE) chez les patients traités par statines, mais de manière non randomisée. On pense que les statines freinent la cascade de la coagulation en diminuant l'expression du facteur tissulaire, donc la formation de thrombine (Undas, Brummel-Ziedins et Mann, *ATVB* 2005;25:287-94). Plusieurs études observationnelles sont ainsi citées par Glynn, où le risque relatif de MTE sous statines varie de 0,4 à 1. Mais ces études pouvaient avoir des biais, dont la non persistance sous statines de patients à l'état général altéré (donc à risque élevé de MTE, exclus des études ; donc de l'analyse), mais aussi la réduction d'admissions de cause cardiovasculaire (génératrices de MTE) des patients sous statines. On avait déjà connu des déceptions avec la réduction de la mortalité dans l'insuffisance cardiaque sous statines remarquée lors des ré analyses a posteriori mais qui n'a pas été confirmée en randomisé prospectif par les essais CORONA et GISSI (les deux avec la rosuvastatine).

Dans l'étude JUPITER qui portait sur 17802 patients sans antécédents cardiovasculaires ayant un LDL < 1.3 g/l et une CRPhs ≥ 2.0 mg/l, le recueil des événements thromboemboliques faisait partie des critères secondaires pré-spécifiés. Le diagnostic s'est appuyé sur des critères indiscutables (écho-Doppler, phlébographie, angio-scanner pulmonaire), en notant l'initiation d'un traitement anticoagulant, l'absence (ou la présence) de cause évidente de MTE, comme un traumatisme, une hospitalisation, une intervention chirurgicale, une néoplasie dans les 3 mois du diagnostic.
Les résultats, disponibles depuis le 29 Mars 2009 montrent une réduction de 43 % des événements thromboemboliques dans le groupe statine avec un CI 95 % : 0,37 à 0,86 ; p = 0.007, les courbes commençant à diverger à 1 an de la randomisation. Les résultats sont :

Rosuvastatine(n)	placebo (n)	RR	p
Nb patients 8901	8901		
MTE 34 cas	60 cas	0.57	0.007
MTE non provoquées* 19	31	0.61	0.09
MTE provoquée 15	29	0.52	0.03
Embolie pulmonaire 17	22	0.77	0.42
TVP seule 17	38	0.45	0.004
Hémorragies 258	275		0,45

MTE : maladie thromboembolique ; **TVP :** thrombose veineuse profonde ; *sans circonstances favorisantes

Aucune complication hémorragique attribuable au traitement par la rosuvastatine ou sous rosuvastatine + AVK par la suite n'est notée.
L'analyse en sous-groupes montre des résultats assez concordants dans les sous-groupes testés, quels que soient les paramètres cliniques ou biologiques. On remarque une plus grande efficacité chez les non-fumeurs, en cas de syndrome métabolique, en cas de tour de taille élevé (> 100 cm chez l'homme, 95 cm chez la femme), en cas de LDL-C > 1,00 g/l, de triglycérides > 1,50 g/l, de hs CRP ≥ 5 mg/l, et sur les MTE survenant au-delà de 24 mois.

L'adjonction des quelques cas enregistrés entre la fin de l'étude et la clôture des bases de données ne fait que renforcer modérément ces résultats (RR global = 0,55, p = 0,003). La plupart des épisodes thromboemboliques veineux sont survenus avant les premiers événements cardio-vasculaires artériels et ne peuvent donc être corrélés aux conséquences d'une réduction d'activité consécutives à ces accidents.

Jupiter : interaction des MTE, des accidents CV et des décès

Critère Rosuvastatine	Placebo	RR	p
MTE sans ATCD MCV (n) 32	56	0,57	0,009
MCV sans ATCS MTE 141	249	0,56	<0,001
MTE après MCV 2	4	0,98	0,98
1re MCV ou MTE 173	305	0,56	< 0,001
Décès après MTE 7	14	0,88	0,78
1re MCV, MTE, décès 320	483	0,66	<0,001

L'association de ces cas veineux pas si rares que cela à l'étude principale ne fait bien sûr qu'amplifier le bénéfice thérapeutique et améliore le calcul du nombre de patients à traiter pour éviter un événement, encore que l'on pourrait critiquer un peu sur le fait que l'on mélange des pommes et des oranges, comme disent les anglo-saxons. Ainsi, le nombre à traiter pendant 5 ans pour éviter la survenue d'un événement du critère principal initial de JUPITER est de 25, correspondant à une réduction du risque relatif de 44 %, p < 0,00001. Si l'on y ajoute les MTE, on arrive à un NNT de 21 patients sur 5 ans. Cela étant, cette analyse est importante au plan médico-économique, la finalité étant d'améliorer l'état de santé de la population et de diminuer les coûts liés aux diverses maladies évitables par ce traitement. Cette analyse ne peut être universelle, car le coût du traitement comme celui des pathologies évitées dépend de chaque pays.

CNCHG 9(18-8):CNCCG 24/08/09 14:20 Page43

Conclusion des auteurs de JUPITER

• La MTE est une pathologie sérieuse qui est survenue pratiquement avec la même incidence que les IDM et les AVC dans JUPITER
• la rosuvastatine a été associée avec une réduction significative de 43% du risque de MTE sans incidence défavorable sur les hémorragies
• Ce bénéfice a été comparable en amplitude et indépendant de celui sur les événements [cardio-]vasculaires
• l'extension des objectifs du traitement pour y inclure la prévention de la maladie veineuse thromboembolique en plus des événements liés aux thromboses artérielles augmente l'évaluation du bénéfice rapporté à la prescription de statines

Compte tenu de l'action des statines sur les paramètres de l'inflammation et de la coagulation, la relation montrée ici est cohérente. Quant à placer les patients sous statine en prévention primaire ou secondaire des épisodes thromboemboliques veineux, il faudra encore travailler un peu le sujet et comparer par exemple leur effet à celui de l'aspirine voire des AVK dans les situations comparables, ce que les auteurs n'ont pas fait, malheureusement. Il faudra aussi faire tourner les ordinateurs pour reprendre **les études PROVE-IT - TIMI 22 et TNT** pour savoir, même a posteriori, si toutes les statines sont équivalentes, et/ou si des doses élevées sont plus efficaces, à supposer que les MTE aient été relevées dans ces études. L'analyse d'HPS serait aussi à faire. Enfin, dans JUPITER, il faudra comparer les patients avec et sans aspirine (voire AVK) à l'inclusion dans l'étude et par la suite, pour connaître une éventuelle interaction entre ces traitements et la rosuvastatine sur le critère MTE. Mais les groupes risquent de ne pas être suffisamment étoffés pour permettre une analyse statistique valable surtout a posteriori. Comme toute très bonne étude, JUPITER répond à des questions et en suscite de nouvelles qu'on imaginait difficilement auparavant !

ACC – LBCT IV (Lundi 30 Mars, 10 h 30)

OMEGA

L'étude OMEGA présentée par Jorge Senges (Ludwigshafen, Allemagne) a évalué l'intérêt d'une prise journalière de 1 g d'acides gras oméga-3 pour prévenir le risque de mort subite dans le post-infarctus. L'étude prospective, randomisée, en double aveugle porte sur 3851 patients. Le critère principal d'évaluation est la mort subite cardiaque. Les patients inclus doivent avoir présenté un infarctus avec ou sans sus-décalage datant de 3 à 14 jours, et à partir de 2005, on cherchait de plus à inclure des patients de plus de 70 ans, ou à FE < 40 % ou diabétiques ou non revascularisés. Les patients sont randomisés pour recevoir la capsule d'oméga 3 ou un placebo qui contient 1 g d'huile d'olive. Les patients sont remarquablement traités, avec moins de 20 % non revascularisés, et des taux de prise des médicaments (IEC, statines, béta-bloquants) très élevés. Les résultats montrent :

	Oméga 3	placebo	p
Nb patients	1940	1911	
Mort subite %	1.5	1.5	0.84
Décès %	4.6	3.7	0.18
réinfarctus %	4.5	4.1	0.63
AVC %	1.4	0.7	0.07
MACCE %	10.4	8.8	0.10
Réanimés %	0.6	0.6	0.98
Chocs DAI %	0.5 %	0.1 %	0.07

On ne retrouve aucune donnée non plus sur les marqueurs cliniques de progression de la maladie athéromateuse, ni sur le taux de ré hospitalisations. On observe uniquement une réduction modérée du taux de triglycérides, effet connu des Oméga 3. L'analyse en sous-groupes ne montre aucune hétérogénéité des résultats. Ce travail montre donc l'absence totale d'efficacité des Oméga 3 dans ce contexte d'infarctus traités de façon moderne et optimale avec un taux de revascularisation élevé et tous les autres traitements protecteurs reçus, ce qui n'était pas le cas des patients inclus il y a plusieurs années dans GISSI prévention. La seule critique que l'on puisse faire est que le taux d'événements très faible dans le groupe placebo, nettement plus bas que prévu, limite la puissance statistique de l'étude, et que dans GISSI le bénéfice apparaissait au delà de 2 ans. Toutefois, les courbes actuarielles totalement superposées dans ce travail laissent peu d'espoir pour les Oméga 3 dans cette indication.

EARLY-ACS (Early Glycoprotein IIb/IIIa inhibition in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes)

L'étude EARLY-ACS a été présentée par Kristin Newby (Boston, MA, USA). EARLY-ACS a comparé une stratégie d'administration précoce et systématique d'Eptifibatide à une stratégie retardée et provisionnelle dans les SCA non-ST+ chez des patients à haut risque.

L'étude a porté sur 9492 patients ayant 2 des 3 critères de risque : âge > 60 ans, élévation de CPK ou Troponine, modifications ECG. Les patients sont randomisés dans les 12 heures et la coronarographie intervient dans les 12 à 96 heures après la randomisation. Le critère principal d'évaluation est la somme des décès, infarctus, récidives ischémiques et *« bail out »* (revascularisation en urgence) à 96 heures. La dose est de 180 µg/Kg en bolus suivi d'une perfusion à 2µg/Kg/mn, cette dernière étant réduite de moitié en cas de fonction rénale altérée. A la différence de beaucoup d'études, le volume de patients inclus initialement estimé a été revu à la baisse en raison d'un taux d'événements supérieur aux prévisions. Les patients ont une élévation de Troponine dans 84 % des cas, une réduction de clairance rénale pour 18 % d'entre eux, 60 % sont dilatés. Les résultats sont :

	Routine	retardé			
Nb patients	4722	4684	**OR**	**p**	
CEP %		9.3	10.0	0.92	0.23
Décès %		0.8	0.9	0.96	0.87
Décès, IDM %	7.5	8.3	0.89	0.13	
Décès, IDM, revascul.	8.4	9.4	0.89	0.11	

Les résultats à J30 ne sont pas différents, le critère combiné décès, infarctus et revascularisations étant limite mais quand même avec un p à 0.065. L'analyse en sous-groupes montre des résultats parfaitement consistants. Les critères de sécurité par contre montrent une augmentation significative des saignements TIMI majeurs. Ce travail montre donc que l'administration systématique d'Eptifibatide précoce dans le syndrome coronarien non ST sus même à haut risque n'a pas d'avantage par rapport à l'utilisation raisonnée en salle de coronarographie en fonction des constatations.

ACC – LBCT V (Lundi 30 Mars, 14 h 00)

JUPITER

(JUPITER : Justification for the Use of statins in Prevention : an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin / Rosuvastatin in the Prevention of Cardiovascular Events among 17802 men and women with elevated levels of C-Reactive Protein) : partie II : analyse en fonction de l'effet de la réduction de la hsCRP sur les événements cardiovasculaires ajustée sur les variables lipidiques (LDL-cholestérol)

L'ACC 2009 a été l'occasion de la présentation par Paul M. Ridker (Boston, MA, USA) de la partie de JUPITER consacrée à la CRP haute sensibilité (hsCRP). On pensera à rappeler que Paul Ridker détient de nombreux brevets sur le dosage de la hs CRP : on reste aux USA !
Les recommandations actuelles en provenance des sociétés savantes telles que l'ACC/AHA et l'ESC/ESH mettent l'accent sur des objectifs spécifiques de niveau du LDL-C en fonction du risque encouru CV par les patients pour optimiser le pronostic au plan CV pour la prescription de statines. Les données des travaux montrent cependant que les statines ont une plus grande efficacité en présence d'un état inflammatoire et qu'elles réduisent le marqueur de l'inflammation hsCRP indépendamment de leur effet sur le LDL-C.
Dans les essais PROVE-IT – TIMI 22 et A to Z, sur des patients ayant un SCA et traités par une statine, les meilleures évolutions ont été observées chez les patients n'ayant pas seulement réduit leur LDL-C au dessous de 0,70 g/l mais aussi la hsCRP au dessous de 2,00 mg/l et même < 1,00 mg/l.
Ces données sont en accord avec l'hypothèse que l'athérothrombose est à la fois une anomalie liée à la dyslipidémie et à l'inflammation et que les statines ont des propriétés anti-inflammatoires aussi bien qu'hypolipé- miantes. Pourtant, jusqu'à présent, aucun essai n'a étudié en prospectif l'effet comparé des actions hypolipémiantes et anti-inflammatoires des statines.
JUPITER a consisté à étudier des personnes sans antécédent CV, non diabétiques, d'au moins 50 ans pour les hommes et 60 ans pour les femmes, >

CNCHG 9(18-8):CNCCG 24/08/09 14:20 Page44

ayant un LDL-C < 1,30 g/l et une hsCRP ≥ 2,00 mg/l, qui ont été randomisées pour recevoir 20 mg/j de rosuvastatine ou du placebo pendant 5 ans.

L'essai principal (présenté en Novembre 2008 à La Nouvelle Orléans) avait montré une réduction des événements cardio-vasculaires [IDM, SCA, décès CV, pontages coronariens et revascularisations percutanées] de 44 % dans la population globale de l'étude (RR 0,56, p < 0,00001, NNT5 = 25) (*N Engl J Med* 2008 ; 359 : 2195-207).

Les populations étudiées sont comparables.à l'exception des taux initiaux de LDL-C et de hsCRP qui sont inférieurs chez ceux qui atteignent un niveau final plus bas sous traitement. Les tests de corrélation entre les variations de LDL et de CRP montrent des valeurs basses de l'ordre de 0.10, indiquant que ces deux marqueurs varient de façon assez indépendante.

Résultats de JUPITER, ACC 2009

	Placebo	LDLC > 0,7 g/l et/ou hsCRP > 2 mg/l	LDLC < 0,7 g/l et hsCRP < 2 mg/l
RR	1,00	0,64	0,35
	Placebo	**ApoB > 0,8 g/l et/ou hsCRP > 2 mg/l**	**ApoB < 0,8 g/l et hsCRP < 2 mg/l**
RR	1,00	0,62	0,36
	Placebo	**ApoB/ApoA>0,5 et/ou hsCRP > 2 mg/l**	**ApoB/ApoA<0,5 et hsCRP < 2 mg/l**
RR	1,00	0,62	0,34
P < 0,0001			

L'analyse statistique montre que la réduction du risque est d'autant plus marquée que le patient atteint un LDL < 0.70, que la hsCRP baisse en deçà de 2 mg/l, le même résultat étant vrai si l'on exprime les baisses de LDL et de CRP comme inférieures ou supérieures à 50 % de la valeur initiale. Le plus grand bénéfice s'observe chez ceux qui ont une réduction des deux paramètres simultanément en dessous de ces limites. Le bénéfice est encore plus grand si l'on vise une valeur de CRP < 1 mg/l. Les résultats restent identiques si l'on substitue au LDL l'Apo B ou le rapport ApoB/ApoA.

Ces résultats sont en accord avec les analyses déjà rapportées à partir des études PROVE-IT – TIMI 22 (*N Engl J Med* 2005;352:20-8) et A to Z (*J*2006;114:281-8), ce qui accessoirement répond d'emblée à la question d'un effet de classe ou de spécificité d'une molécule donnée : il ne semble pas en exister !

Une comparaison des NNT à 5 ans pour la prévention d'un accident CV a montré une baisse vertigineuse en quelques années : de plus de 420 pour l'aspirine chez les femmes à 50 pour AFCAPS/TexCAPS, moins de 50 dans WOSCOPS et maintenant 25 dans JUPITER !

Conclusions des auteurs de JUPITER

• Chez des hommes et femmes en bonne santé apparente, dans le cadre de l'essai JUPITER, le déclenchement d'un traitement par rosuvastatine, l'obtention de taux bas à la fois de LDL-C et de hsCRP a été corrélée à une amélioration significative de la survie sans accidents de santé (CV) en comparaison avec l'obtention d'un LDL-C bas seul ou avec l'absence d'obtention des deux critères

• Des effets similaires ont été observés après ajustement pour toutes les variables cliniques et biologiques, en particulier le LDL-C et la hsCRP à l'inclusion et en prenant pour critères l'ApoB ou le rapport ApoB/ApoA de préférence au LDL-C

• Une réduction de 79% du risque [de survenue du critère principal combiné] a été observée chez les personnes de l'étude ayant eu à la fois un LDL-C < 0,70 g/l et une hsCRP < 1,00 mg/l [sous traitement par rosuvastatine].

Le problème avec cette étude est sa mise en pratique clinique, car il semble (aujourd'hui) déraisonnable (pour s'en tenir à une expression modérée) de placer sous 20 mg quotidiens de Rosuvastatine ou toute autre statine tous les patients répondants aux critères de sélection de l'étude JUPITER. Mais tout change ! Au début des statines, l'objectif de 0,70 g/l de LDL-C n'était même pas rêvé et on voit aujourd'hui de nombreux patients avec des taux bien inférieurs. Les auteurs nous sortiront un jour une étude médico-économique montrant le bien-fondé du traitement et le prix qu'il faut mettre pour éviter un accident CV (dont les phlébites comme vu ci-dessus) ; de plus, une autre puissante statine, l'atorvastatine, va être génériquée vers 2011 et le prix d'un accident CV évité risque fort de baisser. Sans compter les avancées sur la « polypill » comportant une statine.

TIPS (Impact of three blood pressure lowering drugs a statin and aspirin on cardiovascular risk factors in 2000 individuals without cardiovascular disease : The Indian Polycap Study (TIPS)

Salim Yusuf poursuit l'idée de la Polypill à travers l'étude TIPS qu'il a présentée, et qui valide les réductions de facteur de risque de chaque composant contre les éléments séparés. Ce travail randomisé en double aveugle compare la Polypill qui contient 100 mg d'Aspirine, 20 mg de Simvastatine, 5 mg de Ramipril, 50 mg d'Aténolol et 12.5 mg d'Hydrochlorothiazide contre différentes associations de ces composants. L'étude réalisée en Inde a inclus 2053 patients de 45 à 80 ans, sans antécédents cardio-vasculaires, ayant au moins un facteur de risque conventionnel. La sécurité de la pilule est bonne, sans arrêt plus fréquent que pour chacun de ses composants testés. La TA baisse au fur et à mesure des traitements ajoutés, la Polypill donnant une baisse comparable aux 3 anti-hypertenseurs utilisés seuls. L'aspirine ne réduit pas la baisse tensionnelle contrairement à ce que certains ont pu avancer. La baisse de TA corrigée par rapport au groupe contrôle est de 2.2 mmHg pour un traitement, 4.7 mmHg pour 2, 6.9 pour les 3, et 7.4 pour la polycap puisque c'est le nom que lui donne Yusuf. La baisse de fréquence cardiaque sous Aténolol est de 7 battements/mn et se retrouve intégralement dans la pilule combinée. La baisse de LDL sous Simvastatine seule est de 0.83 mmol/l, et est encore de 0.70 mmole/l dans la polycap. Le Thromboxane B2 urinaire, un marqueur d'activation plaquettaire, est augmenté par le diurétique utilisé seul, réduit sous IEC, béta-bloquant et statine, et la réduction dans la Polycap est à peu près équivalente à celle sous Aspirine seule. Le calcul permet d'estimer qu'avec cette polycap, on peut espérer réduire le risque coronarien de 62 % et le risque d'AVC de 48 %. Une approche très intéressante, qui plutôt que tenter, souvent sans succès de corriger les facteurs de risque de chacun individuellement, propose un traitement préventif global de la population à risque (autant dire presque tous au delà de 50 ans dans les pays riches) avec un comprimé tout fait contenant des produits génériqués donc pour un coût réduit. Reste à valider le concept dans une grande étude clinique (sur bien plus de 2000 patients, et surtout sur une population de type occidental), non reverrons donc sûrement Salim Yusuf dans quelques années sur cet important sujet.

ACC – LBCT VI - (Mardi 31 Mars, 14 h 00)

ACTIVE – A

Stuart Connolly a rapporté les résultats de ACTIVE-A, une étude intéressante qui évalue l'intérêt de l'association Aspirine et Clopidogrel chez les patients en ACFA ne pouvant recevoir des AVK. Les AVK réduisent les AVC de 38 % par rapport à l'Aspirine seule et sont donc le traitement de choix. Toutefois, soit par choix du patient, soit parce que le risque hémorragique semble trop élevé, tous les patients ne peuvent recevoir un AVK au long cours. L'Aspirine seule ne réduit que de 22 % le risque d'AVC. La recherche d'un autre traitement est donc licite. Les patients inclus doivent avoir une ACFA documentée, présenter un ou plusieurs autres facteurs de risque exposant à l'AVC, et ne pas avoir de risque majeur de saignement. Tous reçoivent de l'Aspirine 75 à 100 mg/j, et selon la randomisation du Clopidogrel 75 mg/j ou le placebo. Le critère d'évaluation principal est la somme des AVC, infarctus, embolies périphériques et décès vasculaires. L'étude porte sur 7 554 patients avec un suivi médian de 3.6 ans. L'entrée dans la branche A de l'étude ACTIVE plutôt que dans le bras W comparant l'AVK à la bithérapie anti-agrégante est dans 23 % du à un risque élevé de saignement, dans 26 % au choix du patient, et dans 50 % des cas parce que le médecin estimait les AVK trop risqué chez le patient. On note dans la population incluse 64 % d'ACFA permanentes, 13 % d'antécédents d'AVC ou AIT, un score de CHADS2 moyen à 2.0. Le taux d'abandon des traitements est identiques dans les 2 bras, en faveur d'une bonne tolérance de la bithérapie anti-aggrégante. Les résultats sont :

	Asp+clo	Asp	RR	p	
Nb patients	3772	3782			
CEP % par an	6.8	7.6	0.89	0.014	
AVC% par an	2.4	3.3	0.72	< 0.001	
AVC isch%	2.1	3.2	0.68	< 0.001	
AVC hém		0.2	0.2	1.37	0.27
IDM% par an	0.7	0.9	0.78	0.08	
Décès vasculaire%	4.7	4.7	1.0	0.97	
Embol périph%	0.4	0.4	0.96	0.84	
Saignements majeurs		2 .0	1.3	1.57	< 0.001
Saignements mortels		0.3	0.2	1.56	0.07

CNCHG 9(18-8):CNCCG 24/08/09 14:20 Page45

Sur les AVC mortels, on évite 26 AVC ischémiques, on note 3 AVC hémorragiques en plus, soit au total un gain de 23 AVC mortels tous mécanismes confondus. Le bilan global pour 1 000 patients traités 3 ans est de 28 AVC évités dont 17 mortels ou avec séquelles lourdes, et 6 infarctus évités, au prix de 20 saignements majeurs dont 3 mortels. Cette association marche donc mieux que l'Aspirine, avec toutefois un prix à payer en terme de complications hémorragiques qui mériterait d'être comparée aux AVK. De plus beaucoup de patients dans l'étude ne sont pas forcément des contre-indications formelles aux AVK comme ceux entrant pour choix personnel, et il serait intéressant de voir le rapport bénéfice/risque pour ceux inclus en raison d'un risque hémorragique jugé inacceptable sous AVK, données qui n'ont pas été présentées ici. Enfin, l'arrivée des nouveaux anti-coagulants ne nécessitant pas de surveillance de l'INR et ayant moins d'interférences avec les aliments et les autres traitements risque de clore le débat d'ici peu.

IRIS (Effects of Defibrillator Implantation early after Myocardial Infarction in High Risk Patients on optimal medical therapy)

Gerhard Steinbeck a présenté les résultats de IRIS, une étude visant à prévenir la mort subite précoce post-infarctus par un appareillage précoce des patients par DAI. Les recommandations sont en effet d'attendre au moins 40 jours avant d'envisager d'implanter les patients en post-infarctus, or on sait que beaucoup des morts subites surviennent rapidement. L'étude compare donc l'implantation rapide contre le traitement médical optimal chez des patients estimés à haut risque. Ce haut risque est estimé par 2 critères, le premier est une FE ≤ 40 % entre J5 et J31, associé à une fréquence cardiaque ≥ 90/mn sur le premier ECG post-infarctus disponible. Le deuxième critère est la survenue de TV non soutenues à une fréquence ≥ 150/mn sur un holter entre J5 et J30. Les patients inclus doivent présenter au moins un des deux critères. La randomisation se fait en ½, et le suivi est prévu sur au moins 2 ans. Le critère principal d'évaluation est la mortalité globale. Sur 62 944 patients screenés, 1 311 présentaient au moins 1 critère, 409 ayant refusé l'étude porte sur les 902 patients restants. Les 2 critères étaient présents chez 88 patients, 604 avaient le premier critère seul, 210 le deuxième critère. Le suivi moyen final a été de 37 mois. On note 65 % d'infarctus antérieurs, une insuffisance cardiaque à l'admission dans 45 % des cas, une FE moyenne à 35 % et 63 % de patients dilatés en phase aigue. La mortalité globale est de 12.5 % à 1 an, 18.2 % à 2 ans et 22.9 % à 3 ans dans le groupe contrôle. Dans le groupe défibrillateur les chiffres sont de 10.6 % 15.4 % et 22.0 % avec un p à 0.757, l'étude étant donc négative. Les résultats sont identiques pour les sous-groupes de patients ayant le premier critère, et de même pour le deuxième critère. L'analyse en sous-groupes montre des résultats parfaitement consistants dans les groupes testés. La mort subite est effectivement réduite par le défibrillateur avec un p à 0.049, mais paradoxalement la mort cardiaque non subite est augmentée avec un p à 0.001 ce qui fait que la mortalité globale ne montre plus aucun signal positif. La raison de cette augmentation de mortalité non subite n'a pas été explicitée par le rapporteur de l'étude, mais en tout cas il n'y a aucune augmentation dans le mois qui suit la pose du défibrillateur, ce qui est en faveur de l'absence de relation causale avec l'implantation des patients randomisés dans le groupe défibrillateur. Cette étude est donc négative, ce qui est une bonne nouvelle pour les organismes de remboursement des frais de santé de part le monde. Il faudra attendre l'analyse détaillée des résultats et leur publication pour en savoir plus sur cette augmentation de morts non subites.

REVERSE – 24 mois – Europe (REsynchronization reVErses Remodeling in systolic left vEntricular dysfunction trial)

L'étude REVERSE présentée par Jean-Claude Daubert (Rennes, France) correspond au suivi européen sur 24 mois. Le bras américain de l'étude avec un suivi de 12 mois avait déjà été présenté lors de la précédente ACC en 2008. L'étude randomisée en double aveugle incluait des patients en classe NYHA 1 ou 2 mais ayant déjà présenté des signes cliniques d'insuffisance cardiaque, avec un QRS ≥ 120 ms, une FE ≤ 40 %, un diamètre diastolique du VG ≥ 55 mm et traités médicalement de façon optimale. Les patients étaient tous implantés pour la resynchronisation plus ou moins un défibrillateur associé selon besoin, puis étaient randomisés en ⅔ pour avoir leur resynchronisation activée ou non. Le critère principal d'évaluation associait les décès, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, les crossover, la classe NYHA et l'évaluation de la qualité de vie du patient. Dans le bras nord américain stoppé après un an, le critère principal n'était pas validé avec un p à 0.10, malgré un remodelage inverse net marqué par une franche diminution du volume systolique du VG notamment. Dans le bras européen, 262 patients ont été inclus et maintenus en aveugle dans la randomisation pendant 2 ans. Les résultats montrent :

	CRT on	CRT off	p
CEP			0.01
Amélioré %	54	29	
Stable %		27	37
Aggravé %	19	34	
index VG Syst	69.7	94.5	< 0.0001
index VG Diast	103	132	< 0.0001
FEVG @ 2 ans %	34.8	29.9	< 0.0001

Contrairement au bras américain, le critère principal était déjà significativement positif dès 6 mois. Les marqueurs fonctionnels comme la qualité de vie, la marche de 6 minutes ou la classe NYHA ne sont par contre pas significativement améliorés mais l'on pouvait s'y attendre chez des patients peu symptomatiques à l'entrée dans l'étude. De plus plusieurs traitements de l'insuffisance cardiaque ont déjà montré cette dissociation entre une amélioration du pronostic et des paramètres VG sans amélioration franche des paramètres fonctionnels. Le temps jusqu'à la première hospitalisation ou le décès est clairement améliorée, avec un RR à 0.38 et un p = 0.003. Ce travail valide donc le concept de remodelage inverse permettant d'espérer, chez les patients répondeurs, reverser ou au moins retarder l'évolution de l'insuffisance cardiaque. Reste toujours le problème de la sélection des répondeurs, qui permettrait d'éviter d'appareiller pour rien les autres patients, et le problème de la prise en charge économique de cette vaste population de patients potentiellement à implanter si les *guidelines* suivent.

ADMIRE – HF (ADreview Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure)

L'étude ADMIRE-HF présentée par Arnold F. Jacobson est un travail intéressant qui a évalué la scintigraphie myocardique à la MIBG comme marqueur pronostique dans l'insuffisance cardiaque.

La MIBG marquée à l'Iode 131 est captée par les nerfs cardiaques, et une diminution de captation est a priori synonyme d'un moins bon pronostic. La captation est moyennée par rapport à la captation du médiastin, un rapport autour de 2 est en général observé chez les sujets sains, et ici la valeur seuil retenue est de 1.6. Les inclusions portent sur des patients en classe NYHA 2 ou 3, ischémiques ou non, avec une FEVG ≤ 35 %, traités médicalement de façon optimale. L'acquisition des images est réalisée 4 heures après l'injection du traceur, la lecture est réalisée par 3 médecins indépendants.

Un suivi de 2 ans est effectué pour recueillir les événements cliniques, qui sont adjudiqués par un panel indépendant. Le critère principal d'évaluation est la première survenue d'une progression de l'insuffisance cardiaque, ou d'un événement rythmique ventriculaire, ou d'un décès cardiaque. L'étude porte sur 964 patients, avec 83 % en classe NYHA 2, 66 % d'ischémiques, un taux de décès de 12.8 % à 2 ans. Le premier évènement est une progression de l'insuffisance cardiaque dans 68 % des cas, un événement rythmique pour 21 % et un décès cardiaque pour 10% des cas. Le ratio de fixation cœur / médiastin est < 1.6 chez 79 % des patients. Les résultats montrent :

	H/M > 1.6	H/M < 1.6	p
CEP %	15	37	< 0.0001
Arythmies %	4	15	0.002
Décès card. %	2	11	0.002

L'analyse multi variée sort, comme prédicteurs d'évènements : la FEVG, le BNP, le taux de noradrénaline plasmatique, la classe NYHA, la PA systolique et le rapport de fixation de MIBG avec pour ce dernier un RR de 0.385. L'analyse du rapport comme variable continue montre une relation linéaire entre la baisse de ce rapport et l'augmentation des évènements, avec plus de 50 % d'évènements à 2 ans pour ceux ayant un rapport < 1.2 (limite fixée par les investigateurs = 1,6). La mortalité cardiaque est également bien catégorisée par cette analyse continue du marqueur. Les valeurs inférieures à 1.2 prédisent plus un décès par déchéance myocardique, alors que les valeurs entre 1.2 et 1.6 semblent plus liées aux patients présentant des évènements rythmiques. Sur les courbes actuarielles de survie en fonction de la FE, bien connues, l'adjonction du classement en fonction du rapport de fixation apporte une information supplémentaire qui permet de mieux catégoriser le risque des patients. Un travail intéressant donc, d'autant qu'il est non invasif et non agressif, qui pourrait permettre d'affiner la prévision du risque chez les insuffisants cardiaques, permettant peut-être de prendre des décisions plus ajustées pour le recours à des techniques invasives ou coûteuses telles que la resynchronisation ou la pose d'un défibrillateur. D'autres études seront donc intéressantes à suivre sur le sujet.

CNCHG 9(18-8):CNCCG 24/08/09 14:20 Page46

JHTA 2008 : déjeuner-débat Pfizer

Sous la présidence de Stéphane Laurent (Président de l'ESH, HEGP, Paris, France), les Laboratoires Pfizer ont organisé un « Lunch Symposium » sur le thème « Traiter le risque cardiovasculaire : quels moyens au-delà des antihypertenseurs ? »

Jacques Blacher (Centre de Diagnostic et de Thérapeutique, Hôtel-Dieu de Paris, France) a présenté : « Évaluer le risque résiduel de l'hypertendu. Données épidémiologiques sur le risque CV de l'hypertendu traité »

L'étude PRIME (Blacher J. *et coll. J Hypertens* 2004 ; 22 : 415-23) montre que les hypertendus traités, pour une PA semblable aux sujets sans traitement, ont 60 % de risque CV en plus ! Le traitement même efficace de l'HTA ne ramène donc pas le risque à celui des « normotendus » ! Cela constitue l'hypothèse d'hystérésis : la réduction de l'expression du risque (la PA par exemple) ne réduit pas le risque au niveau des sujets n'ayant jamais eu le risque en question (ex : normotendus, ou hypertendus non traités et ayant la même PA).

La prévention, en particulier chez l'hypertendu à risque élevé, est multifactorielle. C'est aussi le cas de la structure du risque, ce qui explique partiellement l'hystérésis de risque CV sous traitement. La normalisation tensionnelle, d'ailleurs encore trop rare, ne suffit pourtant pas. L'intervention sur le cholestérol, comme l'a largement prouvé l'**étude ASCOT – LLA**, est très efficace, avec une réduction de 36 % des IDM (p = 0,0005), se manifestant pratiquement dès le début du traitement, avec seulement 10 mg/j d'atorvastatine (Sever P. *et coll. J Hypertens* 2001 ; 19 : 1139-47 et *Lancet* 2003 ; 361 : 1149-58). Le traitement de l'HTA sera choisi pour circonscrire au maximum le risque, ce qui, et **ASCOT – BPLA** l'a largement prouvé, nécessite de faire appel en priorité aux ICa et aux inhibiteurs du SRA.■

Atul Pathak (Cardiologie et Pharmacologie Clinique, CHU de Toulouse, France) a présenté : « Agir sur les cibles vasculaires : l'endothélium et la vasomotricité, l'intima et les lésions d'athérôme, la media et le tonus vasculaire. Les moyens d'action pharmacologiques »

Après avoir passé en revue les bases de la fonction et de la dysfonction endothéliale, les bases moléculaires de l'interaction bénéfique entre l'atorvastatine et l'amlodipine, **le Dr Pathak a conclu** sur ces données à l'athéroprotection du duo amlodipine – atorvastatine

• amlodipine :
- réduction des résistances vasculaires
- élévation de la production et de la libération du NO
- réduction du stress oxydatif

• atorvastatine :
- élévation de la production et de la libération du NO
- baisse de l'inflammation (et de la CRPhs)
- réduction du stress oxydatif
- réduction du LDL-C, des TG et élévation du HDL-c.

Cette association se traduit par des bénéfices cliniques :
- réduction des SCA, des IDM, des AVC, de l'insuffisance cardiaque

Il a ensuite revu les études fondamentales comme ASCOT – LLA, ASCOT – BPLA, ayant permis de démontrer cliniquement le bénéfice très ample de cette association en clinique humaine : comparativement à l'association aténolol ± thiazidique, l'association amlodipine ± perindopril + atorvastatine (10 mg/j) permet une réduction de 48% des IDM mortels et des coronaropathies non fatales, et de 44% des AVC. Fait remarquable, ces bénéfices sont nettement perceptibles 2 ans après la fin de l'essai (Sever P. *et al. Eur Heart J* 2008). Jay N. Cohn *et al*. a pu observer que l'association amlodipine – atorvastatine permet une amélioration rapide des fonctions vasculaires.

Et le Dr Pathak de conclure :

• Au-delà des effets fortement bénéfiques sur la PA et le profil lipidique :
- les statines interfèrent avec l'évolution spontanée des lésions athéroscléreuses ;
- les inhibiteurs calciques ont des effets anti-athéroscléreux ;

• Le couple Amlodipine – Atorvastatine a des effets pléiotropes, synergiques et croisés sur la progression de l'athérosclérose, par un effet sur la fonction endothéliale (relation structure – activité) ;

• Bénéfice clinique de l'association sur le patient à risque cardiovasculaire ■

Xavier Girerd (Endocrinologie et Prévention, La Pitié, Paris, France) : « Réduire le risque cardiovasculaire de l'hypertendu : les nouvelles preuves en 2008. Effet d'une information individualisée sur le RCV *vs. « usual care »* sur le risque CV de Framingham – évaluation de nouvelles stratégies thérapeutiques »

Conclusions du Professeur Girerd :

Pour réduire le risque CV de l'hypertendu en 2009, il faut :
- atteindre l'objectif tensionnel (≤ 30% dans toutes les statistiques, 51% dans ENNS 2006 – 2007, *JHTA* 2008)
- prendre en charge les autres FRCV (diabète, dyslipidémie [enseignements de l'étude ASCOT], surpoids et ses complications, comme le SAOS…)
- individualiser la prise en charge multifactorielle
- privilégier les associations fixes qui améliorent l'efficience, la compliance… mais aussi les coûts pour le système de santé ■

TEMERIT

NEBIVOLOL

β-BLOQUANT

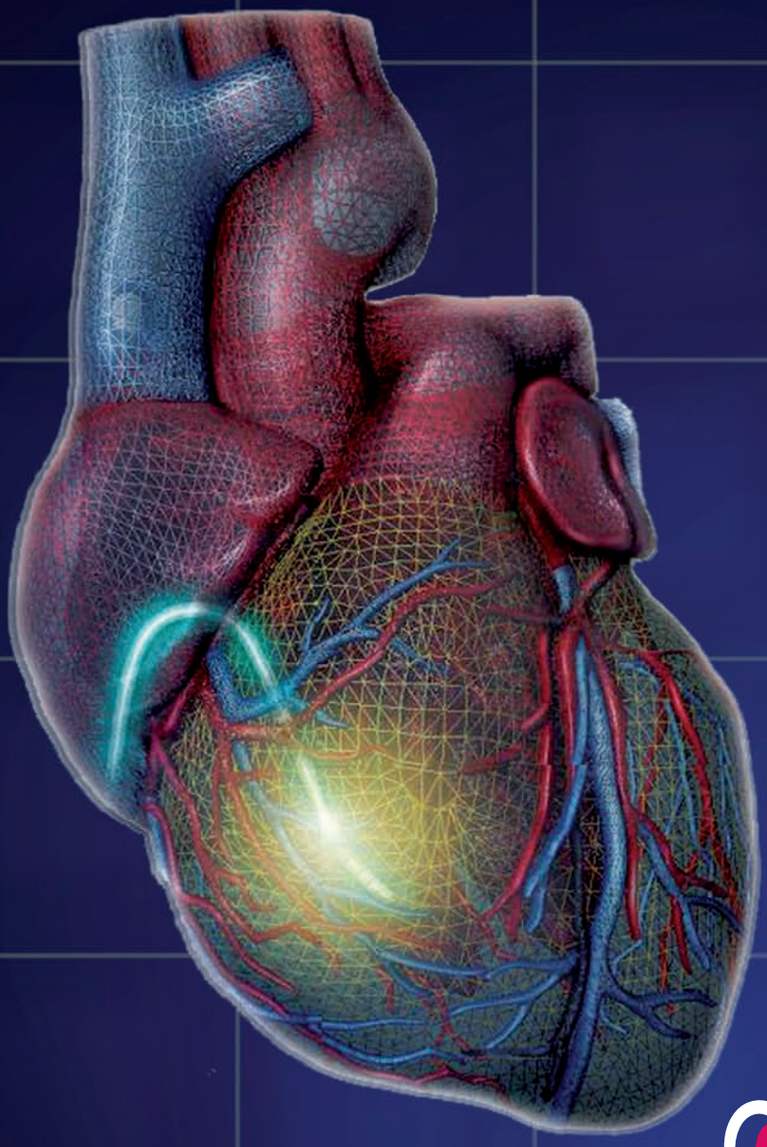
Boz. 2 TEM 020 03/07 - Document établi en mars 2007

* Amélioration du service médical rendu : L'étude SENIORS apporte la preuve de l'efficacité en termes de morbimortalité 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 quadrisécable. 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 2ème et 3ème 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 RENOUVELLEMENT 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



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

Couverture : © madelpierre

L'EUROPÉENNE D'ÉDITIONS